

Кардиологический ВЕСТНИК

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том IV (XVI)

№ 2

2009

ЛОДОЗ

бисопролол / гидрохлортиазид
2,5 - 5 - 10 мг / 6,25 мг

NYCOMED

Сочетание рождает гармонию

- Уникальная высокоэффективная комбинация бисопролола и низкой дозы диуретика
- Высокий уровень безопасности – доказанная метаболическая нейтральность
- Положительное влияние на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией



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 IV (XVI)
2009

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.
©2009, Медиа Медика

Содержание

Передовая статья

Ю.А.Карпов, А.Н.Самко, В.В.Буза. Медикаментозное и инвазивное лечение стабильной ИБС: как сделать правильный выбор?

Оригинальные статьи

О.А.Антонова, С.А.Локтионова, О.Н.Шустова, Н.В.Голубева, А.В.Мазуров. Действие гипоксии и реоксигенации на культивируемые эндотелиальные клетки человека

М.Д.Смирнова, Т.В.Фофанова, З.Б.Хасанова, А.Г.Овчинников, И.Ф.Патрусева, Е.М.Середенина, Ф.Т.Агеев, А.Ю.Постнов. Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопатии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы

Н.Б.Шлевков, С.А.Бакалов, Л.Ю.Нестеренко, Е.П.Мазыгула, С.П.Паша, Л.М.Сергакова, В.Б.Сергиенко, С.П.Голыцын. Возможности прогнозирования результатов лекарственной терапии у больных пароксизмальными желудочковыми тахикардиями на основании анализа комплекса клинико-инструментальных показателей

А.П.Савченко, Б.А.Руденко. Клинический опыт применения современных стентов с лекарственным покрытием в лечении ишемической болезни сердца

А.Б.Сумароков, Л.И.Бурячковская, И.А.Учитель, Т.Е.Широкова. Малые кровотечения у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию

Вопросы организации кардиологической помощи

Е.В.Ощепкова, С.Е.Евстифеева, В.И.Гриднев, П.Я.Довгалецкий. Качество обследования и лечения больных артериальной гипертензией в учреждениях первичного звена здравоохранения (данные регистра артериальной гипертензии)

Обзоры

А.Д.Турашев, А.В.Максименко. Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла

А.В.Ваваев, А.В.Максименко. Ферментные антиоксиданты на пути к практической медицине

В.П.Ширинский, О.В.Степанова, Т.Г.Куликова, А.Ю.Хатчаев. Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспективы восстановления миокарда при сердечной недостаточности

В.Б.Сергиенко. Радионуклидные исследования при атеросклерозе

Ш.Б.Гориева, А.Н.Рогоза, Ю.А.Юричева. Значение транскраниального доплерографического мониторинга с детекцией микроэмболов при проведении хирургической коррекции каротидных стенозов

А.Ю.Литвин, И.Е.Чазова. Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизмы возникновения, клиническое значение, связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принципы лечения

И.Е.Чазова, Т.В.Мартынюк. Возможности патогенетической терапии больных с легочной гипертензией: реалии и перспективы

Хроника

Научный симпозиум «Успехи функциональной диагностики в кардиологии» (проведен 9 июня 2009 г. в рамках Всероссийской научно-практической конференции)

Календарь проведения научных мероприятий

Contents

Editorial

5 Yu.A.Karpov, A.N.Samko, V.V.Buza. Drug and invasive treatments for stable coronary heart disease: how to make a correct choice

Original articles

12 O.A.Antonova, S.A.Loktionova, O.N.Sbustova, N.V.Golubeva, A.V.Mazurov. Effects of hypoxia and reoxygenation on human cultured endothelial cells

18 M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, Z.B.Khasanova, A.G.Ovchinnikov, I.F.Patrusheva, E.M.Seredenina, F.T.Ageyev, A.Yu.Postnov. Relationship of the clinical picture of hypertrophic cardiomyopathy to renin-angiotensin system gene polymorphisms

24 N.B.Sblevkov, S.A.Bakalov, L.Yu.Nesterenko, E.P.Mazygula, S.P.Pasha, L.M.Sergakova, V.B.Sergiyenko, S.P.Golitsyn. Possibilities of predicting the results of drug therapy in patients with paroxysmal ventricular tachycardias from a set of clinical and instrumental parameters

40 A.P.Savchenko, B.A.Rudenko. Clinical experience with current drug-eluting stents used in the treatment of coronary heart disease

49 A.B.Sumarokov, L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel, T.E.Shirokov. Minor bleeding in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy

Problems in the Organization of Cardiological Care

54 E.V.Oshchepkova, S.E.Evstifeyeva, V.I.Gridnev, P.Ya.Dovgalevsky. The quality of examination and treatment of patients with arterial hypertension in primary health care facilities (the data from the Registry for Arterial Hypertension)

Reviews

59 A.D.Turashov, A.V.Maksimenko. Endothelial glycocalyx in the functioning of the microcirculatory bed

66 A.V.Vavaev, A.V.Maksimenko. Enzyme antioxidants: next phase of pharmacological effort to fight oxidative stress

70 V.P.Sbirinsky, O.V.Stepanova, T.G.Kulikova, A.Y.Khapchaev. Molecular-genetic mechanisms of heart development and potential for myocardial regeneration in heart failure

78 V.B.Sergiyenko. Radionuclide studies of atherosclerosis

84 Sh.B.Goriyeva, A.N.Rogozha, Yu.A.Yuricheva. Significance of transcranial Doppler ultrasonography monitoring with the detection of microemboli during surgical correction of carotid stenosis

89 A.Yu.Litvin, I.E.Chazova. Obstructive sleep apnea syndrome: mechanisms of occurrence, clinical significance, association with cardiovascular diseases, principles of treatment

103 I.E.Chazova, T.V.Martyniuk. Pathogenetic therapy possibilities in patients with pulmonary hypertension: realities and prospects

Current Events

109 Scientific Symposium "Successes of Functional Diagnosis in Cardiology" (held within the framework of the All-Russian Scientific-and-Practical Conference on June 9, 2009)

Calendar of Scientific Measures

Ю.А.Карпов, А.Н.Самко, В.В.Буза

Медикаментозное и инвазивное лечение стабильной ИБС: как сделать правильный выбор?

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК
Минздравсоцразвития, Москва

Аннотация

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий, в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Стабильная стенокардия является одной из наиболее распространенных форм ИБС, одним из самых частых показаний для проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), которые более эффективно, чем медикаментозная терапия, избавляют больных от приступов стенокардии и улучшают качество их жизни. Благоприятный эффект проведенной ЧКВ, как правило, сохраняется со временем. Вопрос о выполнении вмешательства должен решаться в каждом случае индивидуально, с учетом пожелания больного. Стенты, покрытые сиролимусом, снижают потребность в проведении повторной реваскуляризации миокарда по сравнению с этой потребностью при применении непокрытых металлических стентов, не ухудшая отдаленный прогноз пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, медикаментозное лечение, инвазивное лечение.

Yu.A.Karpov, A.N.Samko, V.V.Buza

Drug and invasive treatments for stable coronary heart disease: how to make a correct choice

A.L.Myasnikov Institute of clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Annotation

Coronary heart disease (CHD), a condition induced by coronary artery atherosclerosis, has been the major cause of death in economically developed countries for the past decades. Stable angina pectoris is one of the most common forms of CHD, one of the most frequent indications for percutaneous coronary interventions (PCI) that are more effective than drug therapy, save the patients from having anginal attacks, and improve their quality of life. A good effect of the performed PCI generally persists over time. Whether the intervention is made should be decided in each case on an individual basis, by taking into account, among other things, the patient's wishes. Sirolimus-eluting stents reduce the need for repeat myocardial revascularization as compared with bare metallic stents, without worsening the late prognosis.

Key words: coronary heart disease, drug treatment, invasive treatment.

Контактная информация:

Карпов Ю. А. – проф., докт. мед. наук, директор НИИ кардиологии им.А.Л.Мясникова,
yuri_karpov@inbox.ru, 140-98-39

Самко А. Н. – проф., докт. мед. наук, руководитель лаборатории интервенционных методов исследований НИИ

Буза В. В. – канд. мед. наук, врач-кардиолог отдела ангиологии НИИ кардиологии
им. А.Л.Мясникова, 414-66-64, ptenaurus2@mail.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, обусловленное атеросклерозом коронарных артерий (КА), в течение последних десятилетий является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах [1]. Стабильная стенокардия является одной из наиболее распространенных форм ИБС [2]. Своевременная диагностика и эффективное лечение больных со стабильной стенокардией могут существенно снизить риск развития инфаркта миокарда (ИМ), сердечной недостаточности (СН) и увеличить продолжительность жизни больных [1, 2].

Лечение стабильной стенокардии

Лечение пациентов со стабильной ИБС преследует

две основные цели. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение ИМ и внезапную смерть, а также увеличить продолжительность жизни. Вторая – уменьшить частоту возникновения и интенсивность приступов стенокардии и благодаря этому улучшить качество жизни больных. Следует выбирать лечение с доказанным или очень вероятным преимуществом в отношении улучшения прогноза жизни и течения заболевания. Такое лечение рекомендуется всем больным с диагнозом стабильной стенокардии при отсутствии противопоказаний к назначению отдельных препаратов.

Антитромбоцитарные препараты. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) остается основой профилактики артериального тромбоза. Оптимальная доза аспирина составляет 75–150 мг/сут. Длитель-

ный регулярный прием препарата больными со стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск его повторного развития в среднем на 23%. При невозможности по каким-либо причинам назначения аспирина можно использовать клопидогрел как средство с доказанными эффективностью и безопасностью.

После коронарного стентирования или при остром коронарном синдроме (ОКС) клопидогрел применяют в комбинации с аспирином в течение определенного срока (до 12 мес в зависимости от типа стента). Комбинированную терапию двумя препаратами при стабильной стенокардии проводить не следует.

Липолипидемические средства. Важнейшим направлением медикаментозного лечения пациентов со стабильной ИБС является применение лекарственных средств, снижающих содержание липидов в крови. Основными средствами, снижающими уровень холестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в плазме крови, являются ингибиторы синтеза ХС – статины. Эти препараты следует назначать независимо от исходного уровня ХС в крови с целью достижения уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л у всех больных ИБС. У больных с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) желательнее в процессе лечения статинами достижение уровня ХС ЛПНП < 2 ммоль/л. В последнее время убедительно доказано, что применение статинов вне зависимости от уровня ХС показано всем больным ИБС, которым планируется проведение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), для профилактики ранних (повреждение миокарда во время вмешательства) и поздних осложнений. У больных после ЧКВ контроль за липидными показателями является важнейшим направлением в снижении риска развития осложнений [3]. Наряду со снижающим уровень липидов действием большое значение в этой ситуации придается и противовоспалительным эффектам статинов.

Если статины плохо переносятся и не удается добиться контроля уровня ХС, то возможно снижение их дозы и присоединение ингибитора всасывания ХС в кишечнике – эзетимиба. Применение эзетимиба дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП, однако вопрос, приводит ли это к снижению риска ССО, еще требует уточнения.

Больным со сниженным уровнем ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), повышенным уровнем триглицеридов, имеющим сахарный диабет (СД) или метаболический синдром, показано назначение фибратов. В ряде случаев показано совместное назначение статинов и фибратов с контролем уровня КФК в крови. Возможно также использование никотиновой кислоты [4].

Антиангинальные препараты за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физической нагрузки. В настоящее время существуют три основных группы антиангинальных препаратов: β -адреноблокаторы (БАБ), антагонисты кальция и нитраты. В многочисленных исследованиях было показано, что БАБ существенно снижают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. БАБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена СН. В настоящее время очевидно, что предпочтение следует отдавать селективным БАБ,

эффективность которых была доказана в крупных клинических исследованиях.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Применение целесообразно у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертонией, СД, СН, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным ИМ. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения и соотношение затрат и риска развития побочных эффектов.

В клинической практике также применяют и другие антиангинальные средства. К ним относят препараты метаболического действия, среди которых наиболее известен триметазидин, а также недавно появившийся ингибитор активности клеток синусового узла ивабрадин, который вследствие селективной блокады f-каналов снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС) без влияния на другие гемодинамические показатели. Появились данные о возможном усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к атенололу и безопасности этой комбинации. Назначение ивабрадина пациентам со стабильной ИБС, дисфункцией левого желудочка и ЧСС более 70 уд/мин снижает риск развития ИМ на 36% и потребность в реваскуляризации миокарда на 30%.

Критерии эффективности лечения

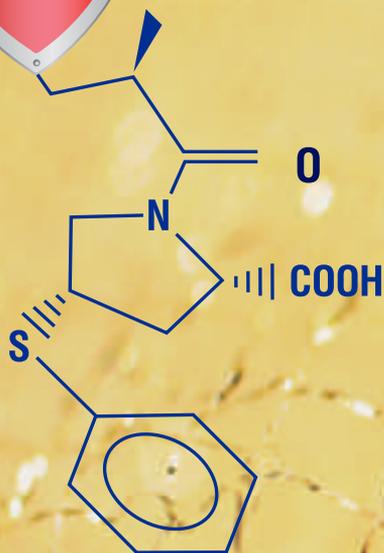
Для достижения более полного антиангинального эффекта нередко используют комбинации разных антиангинальных препаратов. Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается стенокардию устранить полностью или перевести больного в I функциональный класс (ФК) из более высокого ФК при сохранении хорошего качества жизни.

Выбор метода лечения зависит от клинической реакции на первоначальную медикаментозную терапию, хотя некоторые пациенты сразу настаивают на проведении коронарной реваскуляризации – ЧКВ или коронарного шунтирования (КШ). Основными факторами, которые определяют выбор метода лечения, являются индивидуальный сердечно-сосудистый риск и выраженность симптомов. Кандидатами на реваскуляризацию миокарда являются больные, у которых медикаментозная терапия не обеспечивает удовлетворительного контроля симптомов или если результаты проведенного обследования их или наблюдения свидетельствуют о высокой степени риска развития неблагоприятного исхода.

ЧКВ применяется в клинической практике с 1977 г. В настоящее время под этим термином объединяют транслюминальную баллонную коронарную ангиопластику (ТБКА) и различные виды стентирования, демонстрирующие все более высокую эффективность в плане устранения ишемических явлений у больных с различными формами ИБС, а также и улучшения прогноза. В 2001 г., по данным мониторинга, в 29 из 32 Европейских стран с общим населением более 550 млн человек было выполнено 617 176 процедур коронарной ангиопластики (увеличение на 17% по сравнению с данными за 2000 г.) и 488 900 процедур коронарного стентирования (прирост их количества за год составил 25%) [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЧКВ стали в последние годы одними из распространенных лечебных вмешательств при ИБС.

Стабильная стенокардия является одним из самых частых показаний для проведения ЧКВ. Как и при других формах ИБС, целью проведения ЧКВ может быть уменьшение частоты/исчезновение

Новая веха в кардиопротекции



Эффективный контроль АД при мягкой и умеренной гипертензии

Выраженное ингибирование АПФ в сердце и сосудах в течение 24 часов

Противоишемическое действие

Антиоксидантные свойства

Антиатеросклеротическое действие

Зокардис[®]
зофеноприл



Таблица 1. Исследование COURAGE: доля больных без приступов стенокардии в зависимости от сроков наблюдения

Время	ЧКВ, %	Медикаментозное лечение, %	Достоверность различия
Исходно	12	13	Нд
1 год	66	58	0,001
3 года	72	67	0,02
5 лет	74	72	Нд

Примечание. Нд – недостоверно.

приступов стенокардии, а также улучшение прогноза пациентов. Однако в отличие от проведения ЧКВ у пациентов с ОКС в настоящее время пока нет убедительных данных об улучшении отдаленного прогноза у больных со стабильной стенокардией после проведения ЧКВ по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией. И все же существует целый ряд теоретических предпосылок для ожидания положительного влияния ЧКВ на прогноз пациентов. Согласно данным наблюдательных исследований, выявление при коронарографии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (КА) является важным фактором риска развития отдаленных осложнений. Выявление ишемии миокарда у больных с предполагаемой или подтвержденной ИБС увеличивает риск развития ИМ, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности, даже при отсутствии приступов стенокардии. Отрицательный тест на ишемию при нагрузочных пробах является предиктором благоприятного отдаленного прогноза. Кроме того, ишемия миокарда может стать триггером, запускающим полиморфную желудочковую тахикардию/фибрилляцию желудочков, приводящую к внезапной смерти. Было проведено несколько клинических исследований, в которых сравнивали консервативную (медикаментозную терапию) и инвазивную тактику, при которой (наряду с необходимой медикаментозной терапией) проводилось ЧКВ.

В исследовании АСМЕ пациенты с одно- и двухсосудистым поражением и доказанной ишемией миокарда или перенесенным ИМ при наличии показаний для ЧКВ были рандомизированы на подгруппы только медикаментозной терапии и с дополнительной к ней ТБКА. В подгруппе больных с однососудистым поражением и проведенной ТБКА через 6 мес

был достоверно выше процент пациентов без приступов стенокардии (64 против 46), что сопровождалось более высокой толерантностью к физической нагрузке. Достоверного различия по отдаленному прогнозу между подгруппами отмечено не было. После 3 лет наблюдения преимущество ТБКА перед медикаментозной терапией сохранилось. У пациентов с двухсосудистым поражением спустя 6 мес в подгруппах с ТБКА и медикаментозным лечением была одинаковой эффективность в отношении избавления от приступов стенокардии, повышения толерантности к физической нагрузке и улучшения качества жизни [6].

В более крупном исследовании RITA-2 1018 больных ИБС были также рандомизированы на группы медикаментозного лечения и дополнительно к нему ТБКА. У 40% больных было многососудистое поражение, в том числе у 34% – гемодинамически значимое поражение проксимального отдела передней нисходящей артерии (ПНА). Через 3 мес у пациентов в группе инвазивного лечения на 16,5% реже регистрировалась стенокардия, достоверно больше (на 35 с) было общее время нагрузки при повторной пробе, а также было выше качество жизни. При этом в группе медикаментозной терапии 23% пациентам потребовалось проведение ТБКА вследствие неэффективности проводимого лечения. Однако после 2,7 года наблюдения в группе больных с ТБКА общая частота случаев смерти/ИМ была достоверно выше (6,3% против 3,3% в группе консервативной терапии). При более длительном (7-летнем) наблюдении частота случаев смерти/ИМ между группами уже достоверно не различалась [7].

В исследовании MASS (у пациентов с поражением проксимального отдела ПНА) и MASS II (у пациентов с многососудистым поражением) ТБКА также продемонстрировала более высокую эффективность в отношении снижения частоты приступов стенокардии и улучшения показателей нагрузочных проб, как после 12 мес, так и при длительном наблюдении (4–5 лет). При этом достоверной разницы по частоте случаев смерти/ИМ между группами не отмечено. У пожилых (старше 75 лет) больных в исследовании TIME ЧКВ была более эффективна, чем медикаментозная терапия, в отношении как уменьшения приступов стенокардии, так и улучшения качества жизни. Это различие сохранилось и после 4 лет наблюдения.

Таблица 2. Риск ССО по результатам неинвазивных методов исследований у больных ИБС

Высокий риск ССО (>3% в год)	Промежуточный риск ССО (1–3% в год)	Низкий риск ССО (<1% в год)
Выраженное снижение ФВЛЖ в покое (<35%) Высокий индекс Дьюка (≤-11) Выраженное снижение ФВЛЖ при нагрузке (<35%) Индукцированный нагрузкой большой дефект перфузии во время сцинтиграфии (особенно передней) Индукцированные нагрузкой множественные дефекты перфузии умеренного размера Большой фиксированный дефект перфузии с дилатацией ЛЖ или избыточным накоплением таллия-201 в легких Индукцированный нагрузкой умеренный дефект перфузии с дилатацией ЛЖ или избыточным накоплением таллия-201 в легких ЭхоКГ – признаки нарушения сократимости (в 3 сегментах и более) на фоне введения низких доз добутамина (≤10 мг/кг/мин) или при низкой ЧСС<120 уд/мин Признаки выраженной ишемии при нагрузочной ЭхоКГ	Легкое/умеренное снижение ФВЛЖ (35–49%) Промежуточный индекс Дьюка (от -11 до 5) Индукцированный нагрузкой умеренный дефект перфузии во время сцинтиграфии без дилатации ЛЖ или избыточного накопления таллия-201 в легких ЭхоКГ – признаки нарушения сократимости (в 2 сегментах и менее) только при высоких дозах добутамина	Низкий индекс Дьюка (≥5) Маленький дефект перфузии миокарда или его отсутствие в покое или при нагрузке Отсутствие нарушений сократимости при нагрузочной ЭхоКГ или усугубления ограниченного нарушения сократимости, имевшегося в покое

Примечание. ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография, ЛЖ – левый желудочек.

Все упомянутые исследования были проведены до внедрения в клиническую практику стентирования и современных стандартов медикаментозного лечения. Недостаточное число включенных в исследование больных не позволяло сделать точный вывод о сравнительном влиянии ЧКВ и медикаментозной терапии на отдаленный прогноз. Наиболее современным и крупным из завершённых к данному времени исследований является COURAGE. В течение 1999–2004 гг. в 50 американских и канадских центрах после проведения коронарной ангиографии рандомизировали 2287 пациентов со стабильной ИБС на коронарную ангиопластику (КАП) – 1149 человек и оптимальное медикаментозное лечение – 1138 человек. Первичной конечной точкой были смерть от любой причины и нефатальный ИМ при длительности наблюдения от 2,5 года до 7 лет. Больные получали абсолютно одинаковое медикаментозное лечение в соответствии с современными рекомендациями [8]. Оно включало антиангинальные препараты, антиагреганты, агрессивную липидснижающую и гипотензивную терапию. Важной особенностью исследования было частое (90%) применение стентов, хотя стенты с лекарственным покрытием еще не использовались. В течение 4,6 года в группе КАП было отмечено 211 (19,0%) случаев достижения первичной точки, что не отличалось от исходов в группе медикаментозного лечения – 202 (18,5%). Не было выявлено достоверных отличий в частоте развития основных ССО, за исключением меньшей частоты приступов стенокардии в группе инвазивного лечения в первые годы наблюдения (см. рисунок). Было сделано заключение, что инвазивная стратегия ведения больных, страдающих стабильной формой ИБС, не снижает риска развития смерти, ИМ и других ССО по сравнению с риском у больных, получавших оптимальную лекарственную терапию.

В этом исследовании, как и ожидалось, ЧКВ оказалось более эффективным в плане избавления больных от стенокардии (табл.1), а также снижением объема ишемизированного миокарда, выявляемого при нагрузочной пробе с однофотонной эмиссионной компьютерной томографией (ОЭКТ). Однако спустя 5 лет доля пациентов без стенокардии между группами уже не различалась во многом за счет высокой (33%) частоты внеплановой реваскуляризации в группе с исходным медикаментозным лечением. Вначале в группе ЧКВ было выше качество жизни

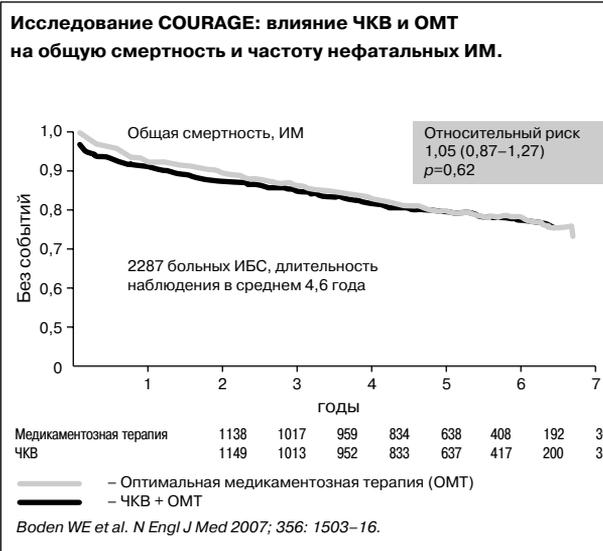


Таблица 3. Показатели для принятия решения о реваскуляризации

- А. Клиника (например, ОКС, стабильная стенокардия и т.д.)
- Б. Выраженность стенокардии (асимптомный, I–IV ФК CCS)
- В. Выраженность ишемии по неинвазивным методам; наличие или отсутствие других прогностических факторов – хроническая СН, низкая фракция выброса, СД
- Г. Активность медикаментозного лечения
- Д. Анатомическая выраженность поражения (1–2–3-сосудистое поражение с или без проксимального поражения ПНА и ствола левой КА)

JACC 2009; 53: doi:10.1016/j.jacc.2008.10.005

(согласно различным опросникам), однако через 3 года это различие перестало быть достоверным.

Надо отметить, что в указанные исследования не включали пациентов с высоким риском. Так, в частности, критериями исключения из COURAGE было сохранение стенокардии IV ФК, несмотря на проведение антиангинальной терапии, не включали в него также пациентов, у которых была резко положительная нагрузочная проба (выраженное снижение сегмента ST на ЭКГ или падение артериального давления на первой стадии нагрузки), пациенты с недавно перенесенным ИМ, у которых сохранялись приступы стенокардии покоя, а также больные, у которых в предшествующие 6 мес проводили ЧКВ или КШ. У пациентов с большой и средней областью

Таблица 4. Выбора метода лечения при низком риске, по данным неинвазивных методов

Симптомы/медикаментозное лечение					
III–IV ФК на фоне максимальной терапии	?	Да	Да	Да	Да
I–II ФК на фоне максимальной терапии	?	?	Да	Да	Да
Отсутствие симптомов на фоне максимальной терапии	Нет	Нет	?	?	?
III–IV ФК без или на фоне минимальной терапии	Нет	?	Да	Да	Да
I–II ФК без или на фоне минимальной терапии	Нет	Нет	?	?	?
Отсутствие симптомов без или на фоне минимальной терапии	Нет	Нет	?	?	?
Коронарная анатомия	Хроническая окклюзия 1 сосуда; другие сосуды не поражены	1–2-сосудистое поражение, без проксимального стеноза ПНА	1-сосудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА	2-сосудистое поражение с проксимальным стенозом ПНА	3-сосудистое поражение без ствола левой КА

JACC 2009; 53: doi:10.1016/j.jacc.2008.10.005

ишемии миокарда (согласно данным исходной ОЭКТ) после ЧКВ отмечено выраженное уменьшение области ишемии, и это приводило к достоверному улучшению прогноза.

В отличие от данных исследования COURAGE в недавно проведенном метаанализе, в который включали данные 17 исследований, было выявлено 20% снижение общей смертности при проведении ЧКВ по сравнению с результатами медикаментозной терапии. Однако в указанный метаанализ вошли и исследования, в которых наблюдали пациентов с недавно перенесенным ИМ, у которых ЧКВ (как было отмечено выше) улучшает прогноз, а также исследования с безболевого ишемией миокарда. Поэтому правомочность сопоставления результатов этого метаанализа с результатами лечения пациентов со стабильной стенокардией вызывает сомнения.

В исследовании BARI 2D 2368 пациентов со стабильной стенокардией и сопутствующим СД типа 2 рандомизировали к оптимальному медикаментозному лечению и дополнительной к нему реваскуляризации (по усмотрению лечащего врача – ЧКВ или КШ). Через 5 лет от начала наблюдения выживаемость в группе медикаментозного лечения составила 88,3%, а в группе с реваскуляризацией – 88,2%. Не отмечено достоверных различий по основным ССО. Лишь в подгруппе пациентов, которые после КШ принимали инсулиновые сенситизаторы, достоверно реже развивался нефатальный ИМ [9].

Таким образом, результаты BARI 2D в точности повторили результаты COURAGE, т.е. у больных со стабильной стенокардией даже при наличии сопутствующего СД ЧКВ не имеет дополнительных преимуществ перед оптимальной медикаментозной терапией в плане улучшения прогноза.

Выбор типа стента и прогноз

Важную роль в изменении прогноза также может играть выбор типа стента с учетом указаний на возможное увеличение частоты развития поздних тромбозов стента при использовании стентов с лекарственным покрытием (СЛП). В исследовании BASKET пациенты с ОКС и стабильной стенокардией были рандомизированы на 3 группы: имплантация непокрытых металлических стентов (НМС), стентов, покрытых сиролимусом (СПС), и стентов, покрытых паклитакселом (СПП). После 12 мес наблюдения суммарная частота смерти от сердечно-сосудистых причин + развития ИМ была в 3 раза выше в группе больных со СЛП, чем в группе с НМС (4,9% против 1,3%). На Всемирном конгрессе кардиологов в том же 2006 г. были представлены результаты метаанализа 8 рандомизированных исследований, в котором СЛП сравнивали с НМС по твердым конечным точкам: смерть, ИМ с зубцом Q (Q-ИМ). Частота смерти и развития Q-ИМ оказалась достоверно выше в группе больных с СПС (6,3% против 3,9%). В дальнейшем в различных метаанализах и регистрах были получены разноречивые данные.

Мы провели собственное исследование, в которое на ретроспективной основе последовательно были включены данные о больных ИБС, которым в отделе рентгеноэндоваскулярных методов лечения Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова с марта 2002 г. по сентябрь 2004 г. проводили по показаниям ЧКВ с имплантацией либо НМС, либо СПС. В исследование не включали больных, если у них присутствовал один из следующих критериев: 1) развитие во время стентирования или первичной госпи-

тализации смерти и других ССО, 2) наличие выявленного при первичной госпитализации стеноза ствола левой коронарной артерии 50% и более, 3) проведение первичной ангиопластики со стентированием по поводу острого ИМ с подъемом сегмента ST. Всего в исследование вошли 613 пациентов (338 пациентам был имплантирован СПС и 275 пациентам – НМС). Среднее время наблюдения составило 41 мес. При анализе учитывали клинические и ангиографические характеристики, а также лечение, которое получали пациенты после выписки из клиники.

Имплантация СПС не привела к повышению общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты развития ИМ, других ССО. Частота развития позднего тромбоза стента в группе больных со СПС в исследовании была низкой (0,9%) и достоверно не отличалась от таковой в группе больных с НМС (0,4%). Через 3,5 года после стентирования сохранялось преимущество применения СПС в плане снижения потребности в повторной реваскуляризации миокарда.

При проведении многофакторного анализа, оказалось, что применение прямого стентирования (т.е. без предшествующей баллонной преддилатации) повышает риск развития суммы доказанного и вероятного позднего тромбоза СПС в 3,3 раза. При отмене тиенопиридинов в течение первых 2 мес после процедуры риск развития позднего тромбоза стента увеличился в 5 раз. Был сделан вывод, что СПС эффективно снижают потребность в проведении повторной реваскуляризации миокарда, не ухудшая отдаленный прогноз пациентов [10].

Показания для проведения инвазивного лечения

Согласно современным рекомендациям и мнению ведущих экспертов при рассмотрении необходимости проведения инвазивного лечения больному со стабильной стенокардией необходимо учитывать ряд положений [11].

1. *Эффективность медикаментозной терапии.* Если после назначения комбинации антиангинальных препаратов в оптимальных дозах у больного сохраняются приступы стенокардии с неприемлемой для данного конкретного больного частотой, низким уровнем нагрузки, при котором они возникают, необходимо рассмотреть вопрос об инвазивном лечении. Следует отметить, что эффективность медикаментозной терапии во многих случаях оценивается по субъективным критериям и должна обязательно учитывать индивидуальный образ жизни и пожелания больного. Для очень активных пациентов даже стенокардия I ФК может оказаться неприемлемой, в то время как у пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни, более высокие ФК стенокардии могут быть вполне допустимыми. Как правило, сохранение стенокардии IV ФК является безусловным показанием для инвазивного лечения.

2. *Результаты проведения нагрузочных проб.* Вне зависимости от вида нагрузочной пробы для каждой из них имеются характеристики (критерии высокого риска), которые говорят о неблагоприятном отдаленном прогнозе (табл. 2). В большинстве клинических исследований, включая COURAGE, выявление указанных критериев высокого риска, по данным неинвазивных исследований, являлось критериями исключения. Считается, что при выявлении таких признаков проведение ЧКВ помимо симптом-

ного эффекта возможно улучшит отдаленный прогноз.

3. *Риск инвазивной процедуры.* Если с учетом анатомических особенностей поражения, клинических характеристик пациента и опыта специалиста по эндоваскулярному лечению учреждения, в котором планируется проведение ЧКВ, риск процедуры низкий, а вероятность успеха высокая, это является дополнительным аргументом в пользу проведения ЧКВ. Как правило, инвазивную процедуру не проводят в случае, если оценочный риск смерти во время ее проведения превышает риск смерти указанного пациента в течение 1 года.

4. *Предпочтение больного.* Вопрос о проведении инвазивного лечения должен обязательно подробно обсуждаться с больным. Необходимо подчеркнуть больному отсутствие влияния инвазивного лечения на отдаленный прогноз, а также указать на риск самой процедуры ЧКВ. Необходимо также разъяснить пациенту, что даже после инвазивного лечения ему придется продолжать принимать лекарства практически в том же объеме.

Инвазивное лечение не рекомендуется в следующих ситуациях. Во-первых, при выявлении гемодинамически незначимых стенозов КА (<50%). Во-вторых, при выявлении стенозов КА пограничной степени (50–70%) в отсутствие верификации ишемии по результатам нагрузочных проб (не относится к поражению ствола левой КА ≥50%). В-третьих, у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением КА (без значимого поражения проксимального сегмента ПНА), у которых отсутствует или мало выражена стенокардия; если: а) не было адекватной попытки назначения антиангинальной терапии; б) отсутствуют объективные признаки ишемии миокарда; в) по данным неинвазивного исследования, зона ишемизированного/жизнеспособного миокарда небольшая. И, наконец, если риск смерти или других тяжелых осложнений при проведении инвазивной процедуры высокий (10–15%), за исключением случаев, когда возможная польза для отдаленного прогноза при успешном проведении процедуры превышает риск осложнений во время проведения процедуры или без инвазивного лечения качество жизни больного чрезвычайно низкое.

В 2009 г. были опубликованы совместные рекомендации ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC [12], сформулирующие показатели, которые следует рассматривать при решении вопроса о проведении коронарной реваскуляризации (табл. 3), в частности с помощью ЧКВ. В рекомендациях впервые используется система светофора: зеленый свет означает, что реваскуляризация показана, красный – не показана. Желтый цвет означает, что в данной ситуации имеются данные недостаточно, чтобы рекомендовать или не рекомендовать проведение реваскуляризации. В качестве примера в табл. 3 приводится одна из 6 клинических ситуаций. Рекомендации выбраны на основании выраженности стенокардии (используется классическая Канадская классификация ФК стенокардии), данных неинвазивных методов исследования (определяющих отдаленный прогноз пациентов), а также анатомическая характеристика поражения коронарного русла (табл. 4).

Заключение

Стабильная стенокардия является одним из самых частых показаний для проведения ЧКВ. При стабильной стенокардии это вмешательство более эффективно,

чем медикаментозная терапия, избавляет больного от приступов стенокардии, что сопровождается улучшением качества жизни больного. Благоприятный эффект проведенной ЧКВ, как правило, сохраняется со временем. Проведение ЧКВ у больных со стабильной стенокардией не влияет на отдаленный прогноз при условии проведения оптимальной медикаментозной терапии. Вопрос о выполнении вмешательства должен решаться в каждом случае индивидуально, принимая во внимание и пожелания больного. При решении вопроса о проведении ЧКВ необходимо учитывать степень выраженности стенокардии, ее динамику на фоне применения максимальной антиангинальной терапии, данные неинвазивных методов обследования, а также анатомические особенности поражения коронарного русла. Проведение ЧКВ не рекомендуется больным без верифицированной ишемии миокарда, с гемодинамически незначимыми стенозами КА, высоким риском и низкой вероятностью успешности процедуры. Проведение ЧКВ на артериях, снабжающих кровью небольшой участок миокарда, также не рекомендуется. Имплантация СПС эффективно снижает потребность в проведении повторной реваскуляризации миокарда, не ухудшая отдаленный прогноз пациентов.

Литература

1. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341–81.
2. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскул. тер. и профилактик. 2008; приложение 4.
3. Serruys PW, de Feyter et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287: 3215–22.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскул. тер. и профилактик. 2007; 6 (приложение 3).
5. Togni M, Balmer F, Pfiffner D et al. Percutaneous coronary interventions in Europe 1992–2001. *Eur Heart J* 2004; 25: 1208–13.
6. Folland ED, Hartigan PM, Parisi AF. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris: outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs Cooperative randomized trial. *Veterans Affairs ACME Investigators. J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1505–11.
7. Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. *Lancet* 1997; 350: 461–8.
8. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–16.
9. The BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–15.
10. Буза ВВ., Карпов Ю.А., Самко АН. и др. Оценка течения ишемической болезни сердца после установки стентов с лекарственным покрытием и непокрытых металлических стентов: данные трехлетнего наблюдения. Кардиология. 2009; 1: 9–13.
11. 2007 Focused updated of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 172–209.
12. Patel MR, Debmer GJ, Hirshfeld JW et al. Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC. *JACC* 2009; 53 (6): 530–53.

О.А. Антонова, С.А. Локтионова, О.Н. Шустова, Н.В. Голубева,
А.В. Мазуров

Действие гипоксии и реоксигенации на культивируемые эндотелиальные клетки человека

Институт экспериментальной кардиологии, ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития, Москва

Резюме

Цель исследования. Исследование влияния гипоксии и реоксигенации на активацию (секреция фактора Виллебранда и экспрессия молекул клеточной адгезии) и стимуляцию апоптоза (активация каспазы-3) эндотелиальных клеток (ЭК) человека.

Материалы и методы. Культивируемые ЭК, выделенные из пупочной вены человека, подвергали воздействию гипоксии (2% O₂, 5% CO₂, 93% N₂) в течение 24 ч, а затем реоксигенации (21% O₂, 5% CO₂, 74% N₂) в течение 5 ч. Контрольные клетки все периоды инкубации содержались при нормальной концентрации кислорода (нормоксия). Фактор Виллебранда в среде культивирования определяли иммуноферментным методом, экспрессию молекул клеточной адгезии на поверхности клеток и содержание внутри клеток активированной каспазы 3 оценивали с помощью поточной цитофлюориметрии.

Результаты. Гипоксия стимулировала секрецию фактора Виллебранда из ЭК и более чем в 4 раза увеличивала его концентрацию в среде культивирования по сравнению с его концентрацией при нормоксии. В то же время последующая реоксигенация не влияла на секрецию этого белка. Инкубация клеток в условиях гипоксии лишь незначительно (~ на 30%) повышала количество молекул клеточной адгезии ICAM-1 на поверхности ЭК, а реоксигенация увеличивала их экспрессию более чем в 2 раза. Ни гипоксия, ни реоксигенация не индуцировали экспрессию двух других молекул клеточной адгезии – VCAM и E-селектина. Фактор некроза опухоли в несколько раз повышал содержание всех исследованных молекул клеточной адгезии, что указывает на принципиальные отличия эффектов этого цитокина и действия гипоксии/реоксигенации. Процент клеток, содержащих маркер апоптоза, активированную каспазу-3, повышался приблизительно в 1,5 раза, в результате воздействия как гипоксии, так и последовательной гипоксии/реоксигенации.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипоксия/реоксигенация стимулирует протромботическую (секреция фактора Виллебранда) и провоспалительную (экспрессия ICAM-1) активацию, а также апоптоз (активация каспазы-3) ЭК.

Ключевые слова: эндотелиальные клетки, гипоксия, реоксигенация, фактор Виллебранда, молекулы клеточной адгезии, апоптоз.

O.A. Antonova, S.A. Loktionova, O.N. Shustova, N.V. Golubeva, A.V. Mazurov

Effects of hypoxia and reoxygenation on human cultured endothelial cells

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex.

Summary

Aim. Disturbance of blood flow due thrombotic occlusions of blood vessels leads to hypoxia, and its subsequent restoration - to reoxygenation of ischemic sites of the vascular bed. The aim of the work was to study the effects of hypoxia/reoxygenation on activation (von Willebrand factor secretion and expression of cell adhesion molecules and apoptosis (activation of caspase-3) of human endothelial cells (EC).

Materials and methods. Cultured EC, isolated from human umbilical vein, were subjected to hypoxia (2% O₂, 5% CO₂, 93% N₂) for 24 hours and subsequent reoxygenation (21% O₂, 5% CO₂, 74% N₂) for 5 hours. Control cells were cultivated at normal oxygen concentration (normoxia) during all periods of incubation. Von Willebrand factor in the culture medium was determined by immunoenzyme assay, expression of cell adhesion molecules on the cell surface and amount of activated caspase 3 within the cells - by flow cytometry.

Results. Hypoxia stimulated secretion of von Willebrand factor from EC and increased its concentration in the culture medium by more than 4 times, while subsequent reoxygenation did not affect its secretion. Incubation of cells under hypoxic conditions only slightly (by ~30%) increased the amount of cell adhesion molecule ICAM-1 on the cell surface, but reoxygenation enhanced its expression by more than 2 times. Hypoxia as well as reoxygenation did not induce expression of two other cell adhesion molecules - VCAM and E-selectin. Tumor necrosis factor increased the amount of all analyzed cell adhesion molecules by several times, which indicated principal differences between effects of this cytokine and hypoxia/reoxygenation. The percentage of cells, containing the marker of apoptosis, activated caspase-3, was increased by ~1.5 times by hypoxia as well as by hypoxia/reoxygenation.

Conclusion. The data obtained demonstrated that hypoxia/reoxygenation stimulated prothrombotic (von Willebrand factor secretion) and proinflammatory (ICAM-1 expression) activation as well as apoptosis (activation of caspase-3) of EC.

Key words: endothelium, hypoxia, reoxygenation, von Willebrand factor, cell adhesion molecules, apoptosis.

Контактная информация:

Антонова Ольга Александровна – мл. науч. сотр. лаборатории клеточной адгезии ИЭК РКНПК, тел. 414-67-36, электронный адрес: calab@cardio.ru

Доктионова Светлана Антальевна – ст. науч. сотр. лаборатории клеточной адгезии ИЭК РКНПК, канд. биол. наук, тел. 414-69-88, электронный адрес: calab@cardio.ru

Шустова Ольга Александровна – мл. науч. сотр. лаборатории клеточной адгезии ИЭК РКНПК, тел. 414-67-36, электронный адрес: calab@cardio.ru

Голубева Нина Владимировна – науч. сотр. лаборатории клеточной адгезии ИЭК РКНПК, тел. 414-67-36, электронный адрес: calab@cardio.ru

Мазуров Алексей Владимирович – руководитель лаборатории клеточной адгезии ИЭК РКНПК, доктор мед. наук, проф., тел. 414-67-35, электронный адрес calab@cardio.ru

Тромбозы кровеносных сосудов являются причиной развития таких опасных заболеваний, как инфаркт миокарда, инсульт, окклюзивные поражения сосудов нижних конечностей. Нарушения кровоснабжения и последующая гипоксия приводят к драматическим изменениям состояния клеток в пораженных тканях, и в том числе в эндотелиальных клетках (ЭК) сосудистой стенки. Хорошо известно, что гипоксия вызывает повреждение эндотелия [1–4], а при временном (преходящем) воздействии – активацию его [4, 5]. Однако резкое повышение содержания кислорода (реоксигенация), наблюдаемое в клинических условиях при достижении реперфузии окклюзированных сосудов (как спонтанном, так и вследствие проводимого лечения), также может оказывать как повреждающее [2, 6–10], так и активирующее [7, 11–17] действие на ЭК. Стимуляция апоптоза культивируемых ЭК при гипоксии/реоксигенации была неоднократно продемонстрирована с использованием различных маркеров апоптотического повреждения [2, 7–10]. В то же время результаты исследований эффектов этого воздействия на процессы активации ЭК имеют противоречивый характер. В ряде работ было показано, что гипоксия/реоксигенация стимулирует провоспалительные реакции ЭК – повышение их адгезивности по отношению к лейкоцитам [11–13] и стимуляцию экспрессии эндотелиальных молекул клеточной адгезии [12–17]. Однако эти данные не нашли подтверждения в некоторых других исследованиях [18]. Известно, что гипоксия вызывает секрецию из ЭК фактора Виллебранда [4, 5], т.е. протромботическую активацию этих клеток, но эффекты реоксигенации на эту реакцию до сих пор остались неизученными.

В настоящей работе мы оценивали эффекты гипоксии и последующей реоксигенации на активацию и апоптоз культивируемых ЭК. Активацию клеток регистрировали, измеряя секрецию фактора Виллебранда и экспрессию на клеточной поверхности молекул клеточной адгезии, а стимуляцию апоптоза – определяя содержание активированной каспазы-3.

Материалы и методы

Культура эндотелиальных клеток. ЭК получали из пупочной вены человека в соответствии с ранее описанным методом [19]. Клетки культивировали в среде DMEM с фетальной бычьей сывороткой (10%), фактором роста эндотелия (200

Рис. 1 Схема эксперимента по воздействию гипоксии/реоксигенации на культивируемые ЭК (пояснения см. текст).



мкг/мл), пенициллином (50 ед/мл), стрептомицином (50 мкг/мл) и гепарином (5 ед/мл), все ингредиенты фирмы «Gibco», США. Эксперименты проводили на конфлюэнтных культурах ЭК 2–4-го пассажей.

Гипоксия/реоксигенация. Условия гипоксии создавали в инкубаторе «Heraeus» (США), позволяющем подавать в камеру два газа – углекислый газ для поддержания в среде нормальных концентраций углекислоты и азот для вытеснения кислорода. Содержание кислорода в газовой смеси контролировали с помощью кислородного электрода. Перед проведением эксперимента ЭК растили в 6-луночных планшетах с объемом среды культивирования 3 мл. Схема экспериментов по воздействию гипоксии и последующей реоксигенации представлена на рис. 1. Смену среды проводили за 48 ч до помещения клеток в условия гипоксии. Непосредственно перед началом эксперимента половину объема кондиционированной среды стерильно отбирали и хранили при +4°C, а затем часть планшетов инкубировали в условиях гипоксии (2% O₂, 5% CO₂, 93% N₂), а часть – в условиях нормоксии (21% O₂, 5% CO₂, 74% N₂) в течение 24 ч. После окончания инкубации проводили замену среды культивирования на ранее отобранную кондиционированную среду, в которой предварительно доводили pH до 7,0, что приблизительно соответствует показателям кислотности кондиционированной среды после стандартного культивирования ЭК в течение 1–2 сут. Далее все планшеты инкубировали в условия нормоксии (реоксигенация) в течение 5 ч (большинство экспериментов).

Стимуляция активации и апоптоза ЭК фактором некроза опухоли и стауроспорином. Часть клеток культивировали в условиях нормоксии 24 ч в присутствии фактора некроза опухоли – ФНО («Sigma», США) в концентрации 100 ед/мл, индуцирующего экспрессию молекул

Таблица 1. Фактор Виллебранда в среде культивирования ЭК при воздействии гипоксии/реоксигенации

Условия инкубации	Фактор Виллебранда, нг/мл (n=12)
Нормоксия 24 ч	211±19
Гипоксия 24 ч	872±148, p=0,002 ¹
Нормоксия 24 ч + нормоксия 5 ч	199±30
Гипоксия 24 ч + реоксигенация 5 ч	231±35 Нд ²

Примечание. Фактор Виллебранда определяли в среде культивирования ЭК после инкубации в соответствующих условиях. n – количество экспериментов. Представлены средние ± ошибки средних; ¹p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч; ²p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч + нормоксия 5 ч; Нд – недостоверно.

клеточной адгезии ЭК, а часть клеток – 5 ч также в условиях нормоксии в присутствии индуктора апоптоза стауриспорина («Sigma», США) в концентрации 50 нМ.

Проточная цитофлуориметрия. Проточную цитофлуориметрию использовали для определения количества на поверхности ЭК молекул клеточной адгезии – ICAM-1, VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule, сосудистая молекула клеточной адгезии) и E-селектина (E – Endothelial, эндотелиальный), а также для определения внутриклеточного маркера апоптоза – активированной каспазы-3. Все анализы проводили в проточном цитофлуориметре «FACS Calibur» («Becton Dickinson», США). В каждой пробе анализировали не менее 5000 клеток (в большинстве проб – 10 000 клеток).

Клетки переводили в суспензию раствором трипсин/ЭДТА (0,02%/0,05%), помещали на лед и префиксировали 0,02% раствором параформальдегида 1–2 мин. Клетки отмывали от фиксатора и после ресуспендирования разделяли на 3 части в каждой анализируемой популяции для последующего определения: 1) ICAM-1, 2) VCAM и E-селектина и 3) активированной каспазы-3. Для определения ICAM-1 использовали биотинилированные моноклональные антитела 10F3B2 [20] в концентрации 10 мкг/мл (антитела любезно предоставлены сотрудником ФГУ РКНПК Росмедтехнологий М.М Пекло), а затем, после отмывки от антител, – меченный фикоэритрином (PE) стрептавидин («Caltag», США). В контрольные пробы (неспеци-

фическая флюоресценция клеток) не добавляли антител против ICAM-1. Для анализа VCAM и E-селектина использовали коммерческие антитела CD106-FITC и CD62E-PE соответственно (оба антитела – «BD Pharmingen», США), в концентрации рекомендованной производителем (20 мкл на 10⁶ клеток). Контрольные пробы инкубировали без антител. Все инкубации проводили на льду в течение 30 мин, а для промежуточных отмывок и ресуспендирования клеток использовали фосфатно-солевой буфер, содержащий 2% БСА. После последней инкубации клетки отмывали и ресуспендировали в 50 мкл буфера, а затем фиксировали, добавляя к ним 300 мкл 2% раствора параформальдегида. До проведения анализа фиксированные клетки хранили не более суток в темноте при температуре +4°C. Во всех пробах определяли средние значения флюоресценции гистограмм распределения клеток. За 100% принимали уровень флюоресценции клеток, инкубированных 24 ч в условиях нормоксии.

Активированную каспазу-3 определяли внутри ЭК, используя набор «Active Caspase-3 FITC MAb Apoptosis Kit I» («BD Pharmingen», США) в соответствии с методикой, предложенной изготовителем. Клетки, переведенные в суспензию и префиксированные параформальдегидом (см. выше), предварительно обрабатывали специальным раствором, лизирующим мембраны и фиксирующим клетки («BD Cytofix/Сytoperm™»), а затем окрашивали мечеными FITC антителами против активированной каспазы-3. При каждом анализе определяли процент положительно окрашенных клеток, т.е. содержащих активированную каспазу-3 [(+) клетки], используя в качестве отрицательного контроля клетки, к которым не добавляли меченые антитела.

Определение концентрации фактора Виллебранда. Фактор Виллебранда в среде культивирования ЭК определяли с помощью иммуноферментного анализа, в соответствии с ранее описанным методом [21].

Статистика. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 6.0». Анализируемые показатели имели ненормальное распределение (критерий Шапиро–Вилкса), и достоверность различий между группами зависимых переменных (показатели в одной культуре ЭК при различных воздействиях) определяли с помощью непараметрических критериев. При сравнении двух групп (эффекты гипоксии и реоксигенации по сравнению с нормоксией) исполь-

Таблица 2. Молекулы клеточной адгезии ЭК при воздействии гипоксии/реоксигенации

Условия инкубации	ICAM-1 (n=18)	VCAM (n=5)	E-селектин (n=5)
	Содержание, % от нормоксии 24 ч		
Нормоксия 24 ч	100	100	100
Гипоксия 24 ч	139±12 p=0,0151	118±17 Нд ¹	123±5 Нд ¹
Нормоксия 24 ч + нормоксия 5 ч	134±14	119±16	130±33
Гипоксия 24 ч + реоксигенация 5 ч	281±28; p<0,0012	112±14 Нд ²	100±7 Нд ²
Нормоксия 24 ч + ФНО	5530±1441; p<0,0011	389±174; p=0,0431	439±91; p=0,0431

Примечание. Данные представлены в % от содержания молекул клеточной адгезии на поверхности ЭК после инкубации в течение 24 ч в условиях нормоксии (100%). n – количество экспериментов. Представлены средние ± ошибки средних; ¹p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч; ²p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч + нормоксия 5 ч; Нд – недостоверно.

зовали парный критерий Вилкоксона, а при сравнении нескольких групп (влияние разных pH) – критерий ANOVA по Фридману с последующим определением достоверности различий между отдельными группами с помощью критерия Крискала – Уоллеса. Данные представляли как средние \pm ошибки среднего для $n \geq 4$ и как средние для $n < 4$.

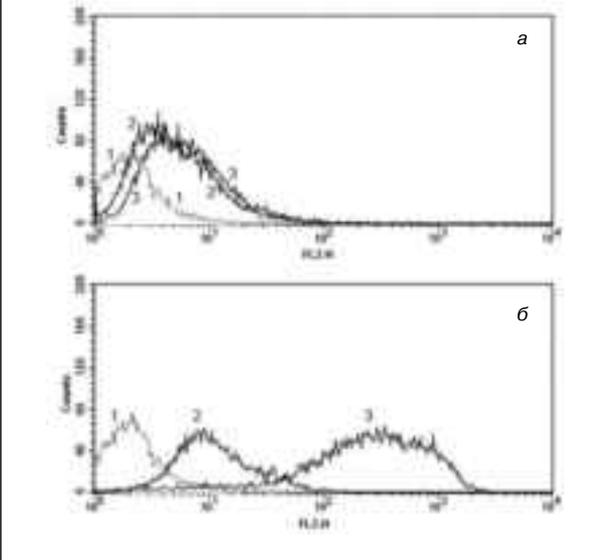
Результаты и обсуждение

В настоящей работе мы исследовали влияние гипоксии и последующей реоксигенации культивируемых ЭК на: 1) секрецию фактора Виллебранда; 2) экспрессию на поверхности клеток молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM и E-селектина) и 3) содержание в клетках маркера апоптоза – активированной каспазы-3. Клетки инкубировали в условиях гипоксии 24 ч, а затем (после смены среды культивирования) в условиях нормоксии (реоксигенация) в течение 5 ч (большинство экспериментов). Контрольные клетки инкубировали при нормальном содержании кислорода в течение аналогичных периодов времени и в тех же средах, что и клетки после воздействия гипоксии (см. рис. 1).

Секреция фактора Виллебранда из ЭК. Гипоксия стимулировала секрецию фактора Виллебранда из ЭК – количество этого белка в среде культивирования увеличивалось более чем в 4 раза по сравнению с его количеством при нормоксии. В то же время последующая реоксигенация не приводила к его повышенному накоплению; концентрация была одинаковой в среде культивирования клеток, ранее подвергшихся воздействию гипоксии и инкубированных в нормальных условиях (табл. 1). Таким образом, в подтверждении результатов, полученных ранее как нами [4], так и другими авторами [5], было показано, что гипоксия стимулирует секрецию фактора Виллебранда из ЭК. В то же время в настоящей работе мы впервые показали, что последующая реоксигенация не приводит к повышению содержания этого белка в среде культивирования по сравнению с клетками, инкубированными только в условиях нормоксии. Эти данные указывают на то, что такая протромботическая реакция эндотелия, как секреция фактора Виллебранда, индуцируется исключительно при воздействии гипоксии, а не реоксигенации. Ранее мы также продемонстрировали, что в отличие от влияния гипоксии инкубация клеток в присутствии таких соединений, как ФНО и липополисахарид, не приводит к существенной стимуляции секреции фактора Виллебранда [4], что указывает на принципиальные различия путей активации эндотелия при действии гипоксии по сравнению с действием этих активаторов.

Экспрессия молекул клеточной адгезии на поверхности ЭК. ЭК постоянно экспрессируют на своей поверхности молекулу клеточной адгезии ICAM-1 (средний уровень флюоресценции клеток в условиях нормоксии – $14,4 \pm 2,9$, при неспецифической флюоресценции – $2,2 \pm 0,2$). Содержание ICAM-1 на поверхности ЭК незначительно (приблизительно на 30%), но достоверно повышалось после инкубации клеток в условиях гипоксии. В то же время последовательное воздействие гипоксии и реоксигенации увеличивало экспрессию ICAM-1 более чем в 2 раза по сравнению с клетками, инкубированными только в нормальных условиях (табл. 2, рис. 2). Исследование

Рис. 2. Определение ICAM-1 на поверхности ЭК. Проточная цитофлуориметрия, гистограммы распределения. Фиксированные ЭК инкубировали с биотинилированным антителом 10F3B2 против ICAM-1, а затем с PE-меченным стрептавидином. а – гистограмма 1 – отрицательный контроль (клетки, культивированные 24 ч в условиях нормоксии, окрашивали только PE-стрептавидином, без антитела 10F3B2); гистограмма 2 – клетки инкубировали в условиях нормоксии 24 ч; гистограмма 3 – клетки инкубировали в условиях гипоксии 24 ч. б – гистограмма 1 – отрицательный контроль (см. выше); гистограмма 2 – клетки инкубировали в условиях гипоксии 24 ч, а затем в условиях нормоксии (реоксигенация) 5 ч; гистограмма 3 – клетки инкубировали в условиях нормоксии 24 ч в присутствии 100 ед/мл ФНО. По оси абсцисс – флюоресценция PE («FL2-H»), по оси ординат – количество клеток («counts»).



динамики экспрессии ICAM-1 в процессе реоксигенации показало, что максимальные значения достигались через 6 ч после окончания инкубации в условиях гипоксии (рис. 3). В связи с этим большинство экспериментов по исследованию эффектов реоксигенации проводили, используя 5-часовую инкубацию. Результаты, которые были получены в большинстве ранее проведенных работ, также свидетельствуют о стимуляции экспрессии ICAM-1 после последовательного воздействия гипоксии/реоксигенации [12, 14–17]. Ранее нам не удалось выявить достоверного увеличения содержания ICAM-1 после инкубации клеток только в условиях гипоксии [4]. Однако в настоящей работе при проведении большого количества экспериментов ($n=18$) эти незначительные различия достигли достоверного уровня. Тем не менее приблизительно 30% прирост ICAM-1 в условиях гипоксии был существенно ниже по сравнению с более чем двукратным приростом после последующей реоксигенации. Тот факт, что именно реоксигенация является основным стимулом для повышения экспрессии ICAM-1, согласуется с данными других авторов [15, 17]. Нужно отметить, что сходные результаты были получены, несмотря на то что в одной работе [15] клетки инкубировали в течение короткого периода (60 мин) в условиях полной аноксии, а в другой [17], как и в нашем исследовании, их инкубировали приблизительно сутки при содержании кислорода 1–2%.

Неактивированные ЭК практически не содержат на своей поверхности две другие молекулы клеточной адгезии – VCAM и E-селектин (сред-

Рис. 3. Динамика экспрессии ICAM-1 на поверхности ЭК в процессе реоксигенации. Клетки предварительно инкубировали в условиях гипоксии, а затем в условиях нормоксии (реоксигенация) в течение указанного времени. Клетки предварительно инкубировали в условиях нормоксии 24 ч, и опять инкубировали в условиях нормоксии в течение указанного времени. За 100% принимали уровень экспрессии ICAM-1 после 24 ч прединкубации в условиях нормоксии. Показаны средние из 3 экспериментов.

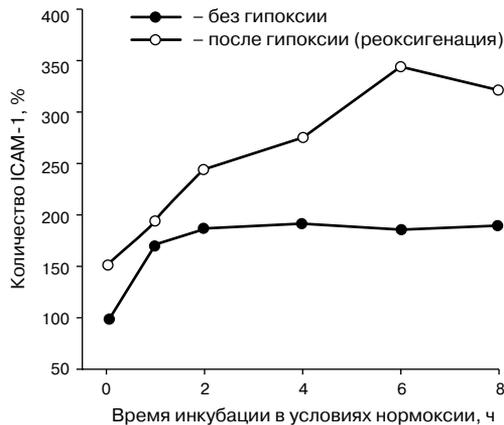
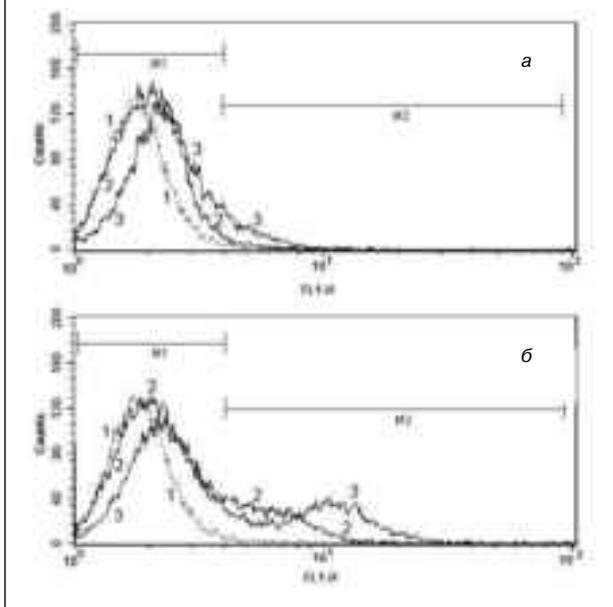


Рис. 4. Определение ЭК, содержащих активированную каспазу-3 [(+) клетки]. Проточная цитофлуориметрия, гистограммы распределения. ЭК, обработанные буфером, лизирующим мембрану и фиксирующим клетки, инкубировали с меченным FITC антителом против активированной каспазы-3. а – гистограмма 1 – отрицательный контроль (клетки, культивированные 24 ч в условиях нормоксии, анализировали без добавления меченного FITC антитела); гистограмма 2 – клетки инкубировали в условиях нормоксии 24 ч; гистограмма 3 – клетки инкубировали в условиях гипоксии 24 ч. б – гистограмма 1 – отрицательный контроль (см. выше); гистограмма 2 – клетки инкубировали в условиях гипоксии 24 ч, а затем в условиях нормоксии (реоксигенация) 5 ч; гистограмма 3 – клетки инкубировали в условиях нормоксии 24 ч, а затем еще 5 ч в присутствии 50 нМ стауроспорина. По оси абсцисс – флуоресценция FITC («FL1-H»), по оси ординат – количество клеток («counts»). M1 и M2 – области гистограмм, соответствующие клеткам каспазы-3 (-) и (+).



ний уровень флуоресценции клеток в условиях нормоксии $3,8 \pm 0,5$ и $4,1 \pm 0,7$, при неспецифиче-

ской флуоресценции $2,1 \pm 0,5$ и $2,0 \pm 0,4$ соответственно). Ни гипоксия, ни последующая реоксигенация не индуцировали экспрессию этих молекул (см. табл. 2). Проведенные ранее исследования экспрессии E-селектина и VCAM в условиях гипоксии/реоксигенации не столь многочисленны, как в случае исследования экспрессии ICAM-1, а их результаты достаточно противоречивы. Существуют отдельные работы, в которых было продемонстрировано как отсутствие индукции E-селектина [11, 18] и VCAM [18], так и повышение содержания соответственно первого [12] и второго [13, 17] белка при этих воздействиях. Эти противоречия, по-видимому, объясняются различиями в протоколах проведения экспериментов, в первую очередь такими, как глубина и длительность воздействия гипоксии (от 30–60 мин в условиях полной аноксии до суток при содержании кислорода 1–2%), условиями реоксигенации (смена среды или ее сохранение после гипоксии, длительность инкубации) и характеристики используемых ЭК (источник, пассаж и др.). Совокупность данных по изучению молекул клеточной адгезии позволяет предположить, что среди белков, опосредующих взаимодействие эндотелия с лейкоцитами, именно ICAM-1 является наиболее чувствительным и воспроизводимым маркером провоспалительной активации ЭК, индуцированной гипоксией/реоксигенацией.

Инкубация клеток в присутствии ФНО, классического индуктора экспрессии большинства молекул клеточной адгезии, который использовали в качестве положительного контроля, приводила к существенному (не менее, чем в несколько раз) повышению содержания на поверхности ЭК всех трех исследуемых молекул (см. табл. 1, экспрессия ICAM-1 – см. также рис. 2). Эти результаты указывают на то, что, как и в случае с секрецией фактора Виллебранда (см. выше), действие этого цитокина на экспрессии провоспалительных адгезивных молекул существенно отличается от эффектов гипоксии и реоксигенации.

Содержание активированной каспазы-3 в ЭК. Стимуляцию апоптоза ЭК оценивали по содержанию в них активированной каспазы-3, ключевого фермента апоптотического повреждения клеток. Процент клеток, содержащих активированную каспазу, увеличивался приблизительно в 1,5 раза после воздействия как гипоксии, так и гипоксии/реоксигенации по сравнению с культурами, инкубированными в условиях нормоксии (табл. 3, рис. 4). В этой серии экспериментов в качестве положительного контроля использовали классический индуктор апоптоза – стауроспорин (неспецифический ингибитор протеинкиназ), который более чем в 3 раза повышал количество клеток, содержащих активированную каспазу-3 (см. табл. 3, рис. 4). Наши результаты по стимуляции апоптоза в основном соответствуют данным, полученным ранее в других работах. С помощью различных методов оценки апоптоза (активация каспазы-3 и каспазы-9, связывание аннексина V, фрагментация ДНК и др.) в них было продемонстрировано появление апоптотически поврежденных клеток в результате как гипоксии, так и последующей реоксигенации. В разных работах их количество варьировало от 5% до приблизительно

25% [2, 7–10]. Е.Yu и соавт. [9] в качестве маркера апоптоза также использовали активированную каспазу-3, и количество клеток, содержащих активный фермент, в их исследовании, как и нашей работе, составляло около 10%. H.Zhao и соавт. [8] измеряли ферментативную активность каспазы-3 с помощью колориметрического теста и после инкубации клеток в условиях гипоксии/реоксигенации зарегистрировали приблизительно полуторакратное повышение активности фермента, что также хорошо согласуется с нашими данными. Необходимо отметить, что в некоторых исследованиях в отличие от настоящей работы повреждающий эффект реоксигенации превосходил таковой от воздействия гипоксии [2, 7, 8]. Мы предполагаем, что, как и в случае экспрессии молекул клеточной адгезии, подобные вариации являются в первую очередь следствием различий в условиях проведения экспериментов (см. выше).

Заключение

Результаты исследований по воздействию гипоксии и последующей реоксигенации на состояние культивируемых ЭК показали, что: 1) гипоксия, но не реоксигенация, стимулирует секрецию из ЭК фактора Виллебранда; 2) гипоксия и (в большей степени) реоксигенация индуцируют экспрессию ICAM-1, но не VCAM и E-селектина на поверхности эндотелия и 3) гипоксия и реоксигенация вызывают умеренный апоптоз (активацию каспазы-3) ЭК. Эти данные свидетельствуют о протромботической (секреция фактора Виллебранда) и провоспалительной (экспрессия ICAM-1) активации ЭК и начале их апоптоза в условиях гипоксии/реоксигенации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 06-04-48312а).

Литература

1. Stempien-Otero A, Karsan A, Cornejo CJ et al. Mechanisms of hypoxia-induced endothelial cell death. Role of p53 in apoptosis. *J Biol Chem* 1999; 274: 8039–45.
2. Li D, Yang B, Mehta JL. Tumor necrosis factor- α enhances hypoxia-reoxygenation-mediated apoptosis in cultured human coronary artery endothelial cells: critical role of protein kinase C. *Cardiovas Res* 1999; 42: 805–13.
3. Lee CN, Cheng WF, Chang MC et al. Hypoxia-induced apoptosis in endothelial cells and embryonic stem cells. *Apoptosis* 2005; 10: 887–94.
4. Антонова О.А., Локтионова С.А., Голубева Н.В. и др. Повреждение и активация эндотелиальных клеток при гипоксии *in vitro*. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2007; 144: 384–6.
5. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H et al. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest* 1996; 97: 493–500.
6. Scarabelli T, Stephanou A, Rayment N et al. Apoptosis of endothelial cells precedes myocyte cell apoptosis in ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2001; 104: 253–6.
7. Mold C, Morris CA. Complement activation by apoptotic endothelial cells following hypoxia/reoxygenation. *Immunology* 2001; 102: 359–64.
8. Zhao H, Miller M, Pfeiffer K et al. Anoxia and reoxygenation of human endothelial cells decrease ceramide glucosyltransferase expression and activates caspases. *FASEB J* 2003; 17: 723–34.
9. Yu EZ, Li YY, Liu XH et al. Antiapoptotic action of hypoxia-inducible factor-1 α in human endothelial cells. *Lab Invest*

Таблица 3. Активированная каспаза-3 в ЭК при воздействии гипоксии/реоксигенации

Условия инкубации	Активированная каспаза-3, % (+) клеток (n=6)
Нормоксия 24 ч	5,9±1,3
Гипоксия 24 ч	9,0±2,0; p=0,046 ¹
Нормоксия 24 ч + нормоксия 5 ч	6,9±0,9
Гипоксия 24 ч + реоксигенация 5 ч	10,9±1,4; p=0,028 ²
Нормоксия 24 ч + нормоксия 5 ч, стауроспорин	24,1±3,0; p=0,028 ²

Примечание. Процент клеток, содержащих активированную каспазу-3 [(+) клетки], определяли после инкубации в соответствующих условиях. n – количество экспериментов. Представлены средние ± ошибки средних; ¹p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч; ²p – достоверность отличий от нормоксии 24 ч + нормоксия 5 ч (pH 7,0).

2004; 84: 553–61.

10. Bresgen N, Kablbuber G, Krizbai I et al. Oxidative stress in cultured cerebral endothelial cells induces chromosomal aberrations, micronuclei, and apoptosis. *J Neurosci Res* 2003; 72: 327–33.

11. Yoshida N, Granger DN, Anderson DC et al. Anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Am J Physiol* 1992; 262: H1891–8.

12. Ichikawa H, Flores S, Kvietys PR et al. Molecular mechanisms of anoxia/reoxygenation-induced neutrophil adherence to cultured endothelial cells. *Circ Res* 1997; 81: 922–31.

13. Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T et al. Endothelial cells exposed to anoxia/reoxygenation are hyperadhesive to T-lymphocytes: kinetics and molecular mechanisms. *Microcirculation* 2000; 7: 13–23.

14. Hattori R, Otani H, Moriguchi Y et al. NHE and ICAM-1 expression in hypoxic/reoxygenated coronary microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H2796–803.

15. Ziegelstein RC, He C, Hu Q. Hypoxia/reoxygenation stimulates Ca²⁺-dependent ICAM-1 mRNA expression in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 10: 68–73.

16. Lan W, Harmon D, Wang JH et al. The effect of lidocaine on *in vitro* neutrophil and endothelial adhesion molecule expression induced by plasma obtained during tourniquet-induced ischaemia and reperfusion. *Eur J Anaesthesiol*, 2004; 21: 967–72.

17. Corcoran TB, Engel A, Shorten GD. The influence of propofol on the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) in reoxygenated human umbilical vein endothelial cells. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 942–7.

18. Maurus CF, Schmidt D, Schneider MK et al. Hypoxia and reoxygenation do not upregulate adhesion molecules and natural killer cell adhesion on human endothelial cells *in vitro*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 976–83.

19. Antonov AS, Nikolaeva MA, Klueva TS et al. Primary culture of endothelial cells from atherosclerotic human aorta. Part I. Identification, morphological and ultrastructural characteristics of two endothelial cell subpopulations. *Atherosclerosis* 1986; 59: 1–19.

20. Printseva OYu, Pecló MM, Grown AM. Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. Further immunocytochemical and immunocytochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol* 1992; 140: 889–96.

21. Янушевская Е.В., Баркевич Е.А., Хаспекова С.Г. и др. Определение фактора Виллебранда с помощью иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител. Применение метода для диагностики болезни Виллебранда. *Гематол. трансфузиол.* 2005; 50: 20–5.

М.Д.Смирнова, Т.В.Фофанова, З.Б.Хасанова*, А.Г.Овчинников,
И.Ф.Патрушева, Е.М.Середенина, Ф.Т.Агеев, А.Ю.Постнов*

Зависимость клинической картины гипертрофической кардиомиопатии от полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы

Научно-диспансерный отдел, * лаборатория медицинской генетики ИКК им. А.Л.Мясникова, Москва

Резюме

Цель исследования. Анализ зависимости клинической картины и степени выраженности гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) от полиморфизма генов ACE и ATR1 у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП).

Материалы и методы. В исследование включили 35 больных с ГКМП. Методом полимеразной цепной реакции проводили генотипирование по полиморфным маркерам I/D гена ACE и A/C гена ATR1. В работе использовали клинико-инструментальные методы исследования (электро-эхокардиографию, холтеровское мониторирование).

Результаты. При ГКМП генотип ID ACE ассоциировался с большей выраженностью электрокардиографических критериев ГЛЖ (вольтажных и изменений ST-T), чем генотип DD. Генотип II ассоциировался с большей массой миокарда, большей толщиной межжелудочковой перегородки и дилатацией левого предсердия, чем генотип DD. Аллель I оказался аллелем риска. Генотип AA гена ATR1 по сравнению с генотипом AC ассоциировался с присоединением артериальной гипертензии, наличием обструкции выносящего тракта левого желудочка, большей частотой регистрации желудочковых нарушений ритма и большей выраженностью сердечной недостаточности.

Заключение. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы может оказывать влияние на клинические проявления ГКМП.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, полиморфизм генов, гены ACE и ATR1.

M.D.Smirnova, T.V.Fofanova, Z.B.Khasanova*, A.G.Ovchinnikov, I.F.Patrusheva, E.M.Seredeni-
na, F.T.Ageyev, A.Yu.Postnov*

Relationship of the clinical picture of hypertrophic cardiomyopathy to renin-angiotensin system gene polymorphisms

Research-Dispensary Department, A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology
*Laboratory of Medical Genetics

Summary

Aim. To analyze a relationship of the clinical picture and the degree of left ventricular hypertrophy (LVH) to the polymorphism of the ACE and ATR1 genes in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Subjects and methods. Thirty-five patients with HCM were enrolled in the study. The polymerase chain reaction technique was used to genotype by the polymorphic markers I/D of the ACE gene and A/C of the ATR1 gene. Clinical and instrumental studies (ECG, EchoCG, Holter monitoring) were employed in the study.

Results. In HCM, the ACE ID genotype was associated with the higher values of ECG criteria for LVH (voltage and ST-T changes) than the DD genotype. The II genotype was associated with a more myocardial mass, a higher ventricular septal thickness, and a greater left atrial dilatation than the DD genotype. Allele I proved to be a risk allele. The ATR1 AA genotype versus the AC genotype was associated with the concurrence of arterial hypertension, the presence of left ventricular outflow obstruction, the higher frequency of ventricular arrhythmia recording, and more heart failure.

Conclusion. Renin-angiotensin system gene polymorphisms may affect the clinical manifestations of HCM.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, gene polymorphism, the ACE and ATR1 genes

Контактная информация:

Смирнова М.Д. – мл. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова (495) 414-72-94, 8 (926) 165-11-39, 121552, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Фофанова Т.В. – кан. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова

Хасанова З.Б. – мл. науч. сотр. лаборатории медицинской генетики

Овчинников А.Г. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова

Патрушева И.Ф. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова

Середенина Е.М. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-диспансерного отдела ИКК м. А.Л.Мясникова

Агеев Ф.Т. – доктор мед. наук, руководитель научно-диспансерного отдела ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ

Постнов А.Ю. – доктор мед. наук, зав. лабораторией медицинской генетики

Несмотря на то что гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – относительно редкое заболевание, интерес к его детальному изучению постоянно растет. Это связано как с истинным учащением выявления этого заболевания, так и появлением дополнительных методов исследования, открывающих новые возможности изучения его патогенеза, осуществления ранней диагностики и совершенствования его лечения.

ГКМП – заболевание, клиническая картина которого, течение и прогноз отличаются большой вариабельностью. Отчасти это объясняется различными «причинными» для ГКМП мутациями, лежащими в основе заболевания, которые столь разнообразны, что уместно было бы говорить не об одном заболевании, а целой группе их. Но это только одна сторона проблемы. Исследования показали, что пациенты, даже принадлежащие к одной семье и имеющие идентичные мутации в генах, кодирующих белки саркомера, очень неоднородны фенотипически [1–3]. Первые данные о роли ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе ГКМП появились в 1995 г. [4]. В ряде исследований были получены доказательства влияния полиморфизма гена ACE, кодирующего ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), на фенотипическую экспрессию мутантных генов при семейной форме ГКМП [5–8]. Проведено исследование, посвященное особенностям влияния полиморфизма гена, кодирующего рецептор 1-го типа к ангиотензину II (ATR1 A/C) на степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) при ГКМП [7]. Это позволяет рассматривать гены, кодирующие элементы РАС, как гены-модификаторы развития ГКМП [8–11].

Материалы и методы

В исследование включили 35 больных ГКМП (18 мужчин и 17 женщин, средний возраст $46,7 \pm 15,7$ года). Указания на отягощенный семейный анамнез имели 25 больных: у 9 родственников была ГКМП, у 10 – артериальная гипертензия (АГ), у 6 родственников – сочетание АГ и ГЛЖ. В особую подгруппу были выделены 16 больных, у которых при ранее поставленном диагнозе ГКМП впоследствии сформировалась АГ, сопровождающаяся изменениями на глазном дне по типу гипертонической ангиопатии. Эти больные были старше остальных 19 пациентов ($49,8 \pm 10,2$ года по сравнению с $40,9 \pm 19,3$ года, $p < 0,025$) и имели достоверно большие размеры левого предсердия ($4,3 \pm 0,4$ см по сравнению с $3,8 \pm 0,6$ см, $p < 0,05$). В то же время степень выраженности ГЛЖ у больных этих подгрупп достоверно не различалась, и других достоверных различий выявить не удалось.

В качестве контроля (здоровая популяция) мы проводили определение генотипов ATR1 и ACE у

174 доноров, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми нами больными ГКМП.

Все пациенты проходили обследование, включавшее оценку данных анамнеза, клинической картины заболевания, в том числе признаки сердечной недостаточности (СН) и ее функциональный класс (ФК). Определяли офисное артериальное давление (АД). По данным стандартной электрокардиографии (ЭКГ) проводили оценку вольтажных критериев ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона), глубины снижения ST в левых грудных отведениях. При холтеровском мониторировании ЭКГ определяли характер нарушений ритма сердца: желудочковые экстрасистолы (ЖЭ), неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ), наджелудочковые экстрасистолы (НЖЭ), пробежки наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

Оценивали следующие эхокардиографические параметры: толщину миокарда задней стенки (ТЗС) левого желудочка (ЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), конечные систолический и диастолический размеры (КСР и КДР) ЛЖ, величины левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), наличие обструкции выносящего тракта ЛЖ. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ, определенной по Симпсону, к площади поверхности тела.

Изучение генетических маркеров гипертрофии миокарда провели у всех пациентов. Определяли полиморфизм A/C гена ATR1 и полиморфизм I/D гена ACE. Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови стандартными методами. Амплификацию полиморфного участка изучаемых генов осуществляли методом полимеразной цепной реакции. Полиморфизм гена ATR1 определяли путем рестрикции амплифицированного участка ДНК эндонуклеазой с последующим электрофорезом на агарозном геле. При исследовании полиморфизма гена АПФ полученные фрагменты подвергали электрофоретическому воздействию на агарозном геле.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Для оценки значимости отличий до и после лечения был использован тест Стьюдента с отдельными оценками дисперсий. Сравнение значений с распределением признаков отличных от нормального проводили с помощью критериев Вилкоксона и Мак-Уитни (СН, ФК стенокардии, степень снижения сегмента ST, ТЗС). Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием точного критерия Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении признака или $Me (-95\% ДИ; +95\% ДИ)$ – в случае асимметричного распределения.

Таблица 1. Распределение полиморфизмов генов ACE I/D и ATR1 A/C у больных ГКМП

Генотип	ГКМП						Контроль	
	без АГ (n=19)		с АГ (n=16)		всего (n=35)		n=174	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	%	
ACE I/D								
II	3	15,8	3	18,8	6	17,1#	54	31,0
ID	10	52,6	10	62,5*	20	57,1*	67	38,5
DD	5	23,3	1	6,3	6	17,1	37	21,3
Missing	1	5,3	2	12,5	3	8,6	14	9,2
ATR1 A/C								
AA	8	42*	13	81,3	21	60	112	64,4
AC	8	42#	2	12,5	10	28,5	52	29,9
CC	0	0	0	0	0	0	10	5,8
Missing	3	15,9	1	6,3	4	11,4	0	0

* $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой; # $p = 0,07$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Ассоциация клинической картины и данных ЭКГ с полиморфизмом гена ATR1 A/C у больных ГКМП

Показатель	Генотип		
	AA (n=21)	AC (n=10)	CC (n=0)
Возраст, лет	43,6±10,4	41,6±19,6	-
Дебют заболевания, лет	31,8±12,5	29,9±15,6	-
Дебют АГ, лет	40,1±13,8#	48,0±5,7	-
ФК СН	1,7±0,6*	0,8±0,6	-
АД, мм рт. ст.			
Систолическое	126±19,1#	116,1±19,0	-
Диастолическое	81±11,3#	74,4±15,9	-
Синкопе, %	5(27,8%)	2(11%)	-
Индекс Соколова, мВ	35,2±16,6*	20,9±16,5	-
Снижение ST, мВ	1,2±1,6	2,0±1,3	-

* $p < 0,05$, # $p < 0,1$.

Результаты

1. Распределение полиморфизмов генов

Сравнительный анализ частот распределения генотипов гена АПФ показал преобладание гетерозигот среди больных ГКМП (табл.1). У больных ГКМП была достоверно больше доля гетерозигот, чем в «здоровой популяции» (57,1% по сравнению

с 38,5%, $p = 0,02$). Это положение правомерно и в отношении подгруппы больных ГКМП+АГ (62,5%, $p = 0,03$), но не подгруппы ГКМП без АГ. Доля носителей генотипа II среди больных ГКМП была меньше, чем в здоровой популяции, однако различия недостоверны ($p = 0,07$). Доля носителей аллеля D среди больных ГКМП составила 50%, а в контрольной группе – 41%. Однако его доля среди пациентов с присоединившейся АГ была всего 28%, тогда как доля аллеля I соответственно 72%. Все эти различия носили недостоверный характер.

Анализируя частоту распределения генотипов гена ATR1, мы выявили преобладание носителей генотипа AA гена ATR1 (60%). Статистически значимых различий между распределением полиморфных аллелей гена в «здоровой популяции» и среди больных ГКМП не было выявлено. В то же время достоверно чаще генотип AA встречался у больных ГКМП с присоединившейся АГ, чем у больных ГКМП без АГ (81,3 и 42% соответственно, $p = 0,02$). По данным литературы, генотип CC вообще встречается крайне редко [12–14], и среди наблюдаемых нами больных не оказалось ни одного его носителя.

Обструкция выносящего тракта ЛЖ отмечена у 9 больных. Большинство (8 из 9) пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ оказались носителями генотипа AA ATR1 и 1 был носителем ге-

Таблица 3. Ассоциация полиморфизма гена ATR1 A/C и частоты выявления нарушений ритма сердца (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) при ГКМП

Показатель	Генотип		
	AA (n=21)	AC (n=10)	CC (n=0)
ЧСС, уд/мин	72,1±9,3	72,6±10,5	-
ЖЭ (количество за сутки)	18,5 (95% ДИ 21,2; 837,9)	1,0 (95% ДИ -2,6; 12,0)	-
ЖТ (количество эпизодов)	0 (95% ДИ 0,01; 0,9)	0,0	-
ЖТ (количество комплексов)	0 (95% ДИ -16,6; 83,0)	0,0*	-
НЖЭ (количество)	10,0 (95% ДИ 5,1; 59,7)	9,0 (95% ДИ -124,3; 424,4)	-
НЖЭ (количество эпизодов)	0 (95% ДИ -5,9; 17,7)	1,0 (95% ДИ -10,4; 34,6)*	-
НЖТ (количество комплексов)	0 (95% ДИ -4,7; 19,1)	3,0 (-95% ДИ 5,5; 41,0)*	-

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений; * $p < 0,05$.

Таблица 4. ЭхоКГ-критерии ГЛЖ и полиморфизм гена ATR1 A/C при ГКМП

Показатель	Генотип		
	AA (n=21)	AC (n=10)	CC (n=0)
ЛП, см	3,5±0,2	4,0±0,9	–
ПЖ, см	2,6±0,3	2,3±0,9	–
ТМЖП, см	1,8±0,3	1,8±0,2	–
ТЗСТ, см	1,1±0,1	1,1±0,3	–
ТМЖП/ТЗСТ	1,7±0,1	1,7±0,6	–
КДР, см	3,9±0,2	4,4±0,7	–
КСР, см	2,2±0,2	2,7±0,7	–
ФВ, %	66,2±8,2	64,5±10,5	–
ИММЛЖ, г/м ²	121,0±58,8	135,6±58,6	–

нотипа AC. Также можно отметить преобладание гетерозигот по ACE I/D (5 человек), среди этих больных у 2 был генотип II, у 2 других генотип DD.

1.1. Клиническая картина и выраженность ГЛЖ у больных ГКМП с различными вариантами гена ATR1 A/C

Анализ клинической картины и данных ЭКГ относительно полиморфизма гена ATR1 A/C показал, что при наличии генотипа AA у пациентов с ГКМП более высокий ФК СН, чем у пациентов с генотипом AC (1,7±0,6 против 0,8±0,6, $p<0,05$), и большая выраженность ГЛЖ по данным ЭКГ (индекс Соколова 35,2±16,6 против 20,9±16,5, $p<0,05$). Кроме того, при генотипе AA прослеживалась тенденция к более раннему возникновению АГ и более высокому уровню АД (табл. 2). При сопоставлении представленных результатов складывается мнение о неблагоприятном влиянии генотипа AA на клиническое течение заболевания.

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в группе с генотипом AA выявлено большее количество желудочковых нарушений ритма (ЖЭ, неустойчивых ЖТ), т.е. тех нарушений ритма, которые ассоциируются с риском внезапной смерти у данной категории больных (табл. 3). Достоверно большее количество комплексов входило в состав пробежек ЖТ ($p=0,03$), также отмечена тенденция к большему количеству самих пробежек ($p<0,1$). Количество ЖЭ при генотипе AA преобладало, хотя и недостоверно. Что же касается наджелудочковых нарушений ритма, то достоверно большее количество суправентрикулярных эстростоллий – (СВЭ) и пробежек суправентрикулярных тахикардий – (СВТ) отмечено у носителей генотипа AC ($p=0,03$). Мерцание предсердий как основной ритм зарегистрирован у 1 (5,3%) пациента с генотипом AA и у 1 (10%) пациента с генотипом AC.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) мы не выявили достоверных различий между носителями генотипов AA и AC по степени ГЛЖ, размерам полостей и сократимости ЛЖ (табл. 4). Однако отмечена достоверная разница по наличию обструкции выносящего тракта ЛЖ: у пациентов с генотипом AA она встречается достоверно чаще, чем у пациентов с генотипом AC (43% против 10% соответственно, $p=0,07$).

Таким образом, при сопоставлении представленных результатов складывается представление о генотипе AA, как о «генотипе риска».

Таблица 5. Ассоциация клинической картины и данных ЭКГ с полиморфизмом ACE I/D у больных ГКМП

Показатель	Генотип		
	II (n=6)	ID (n=20)	DD (n=6)
Возраст, лет	43,7±8,7	47,0±17,3#3	35,8±11,6
Дебют заболевания, лет	23,7±14,5	36,1±14,9#1	24,8±1,9
Дебют АГ, лет	37,0±14,8	40,2±13,5	47±0
ФК СН	1,8±1,3#3	1,4±0,9##3	1,0±1,0
САД, мм рт. ст.	137,5±35,0#3	119,4±15,2	120,0±12,2
ДАД, мм рт. ст.	85,0±19,2	76,1±12,0	80,0±12,2
Синкопе, %	2 (50%)	1 (5,3%*1)	2 (40%)
Индекс Соколова, мВ	32,5±28,2	30,5±15,0*3	17,4±9,0
Снижение ST, мВ	1,7±2,0	1,9±1,4#3	0,6±0,9

Примечание. * – $p<0,05$; # – $p<0,5$, ## – $p<0,1$; 1 – разница с двумя группами, 2 – разница с группой ID, 3 – разница с группой DD. САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД.

Таблица 6. ЭхоКГ-критерии ГЛЖ и полиморфизм гена ACE I/D при ГКМП

Показатель	Генотип		
	II (n=6)	ID (n=20)	DD (n=6)
ЛП, см	4,3±0,4#3	4,2±0,7	3,6±0,6#1
ПЖ, см	2,6±0,3	2,8±0,6	2,3±0,4
ТМЖП см	2,3±0,3#3	2,0±0,3	1,7±0,3
ТЗСТ, см	1,1±0,1	1,2±0,1#3	1,0±0,2
ТМЖП/ТЗСТ	1,7±0,1	1,4±0,5	1,8±0,3
КДР, см	4,6±0,8	4,6±0,5*3	3,9±0,6
КСР, см	2,5±0,6	2,8±0,7	2,3±0,6
ФВ, %	71,6±12,4	65,0±9,8	72,1±5,2
ИММЛЖ, г/м ²	146,3±32,9	142,6±53,4	103,4±11,1*1

Примечание. * $p<0,05$; # $p<0,1$; 1 – разница с обеими группами, 3 – разница с группой DD.

1.2. Клиническая картина и выраженность ГЛЖ у больных ГКМП с различными вариантами гена ACE I/D

Клиническая картина и данные ЭКГ при разных вариантах ACE I/D представлены в табл. 5. Возраст пациентов, дебют заболевания, дебют АГ, уровень АД достоверно не различались при генотипах II, ID, DD. Отмечена тенденция к более низкому ФК СН у пациентов с генотипом DD [1,0±1,0 против 1,8±1,3 ($p<0,5$) с II и 1,4±0,9 ($p<0,1$) с ID]. Обращает на себя внимание, что группы DD и ID достоверно отличаются по степени выраженности изменений ЭКГ, причем «в пользу» группы DD. Индекс Соколова составлял 17,4±9,0 мм у носителей генотипа DD и гетерозигот соответственно против 30,5±15 мм при генотипе ID ($p<0,05$), глубина снижения сегмента ST составляла 0,6±0,9 мм против 1,9±1,4 мм соответственно ($p=0,07$).

Анализ данных, полученных при ЭхоКГ-исследовании, показал, что при ГКМП генотип DD представляется наиболее «благоприятным». Его носители имели достоверно меньшую массу миокарда, чем носители генотипов II и ID (ИММЛЖ 103,4±11,1 г/см² против 146,3±32,9 и 142,6±53,4 г/см² соответственно, $p<0,05$; табл. 6).

У носителей генотипа DD имелась тенденция к меньшей ТМЖП и ТЗС ЛЖ, а также размеров ЛЖ и ЛП. Причем КДР ЛЖ был достоверно меньше у больных с генотипом DD, чем у больных с генотипом ID ($3,9 \pm 0,6$ см против $4,6 \pm 0,6$ см, $p < 0,05$). Больные с генотипом II характеризовались тенденцией к большей выраженности гипертрофии МЖП и дилатации ЛП. Носители генотипа ID занимали по этим показателям промежуточное положение. У гетерозигот была более выраженная ТЗСТ, чем у гомозигот (и как следствие меньшая выраженность асимметрии гипертрофии), но эти различия были статистически недостоверны.

Обсуждение

Изучение роли генетического фактора в развитии гипертрофии миокарда, и в частности в развитии ГКМП, в последние годы вызывает повышенный интерес. Результаты ряда исследований доказали влияние полиморфизма гена ACE, кодирующего АПФ, а также полиморфизма гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AT II) на фенотипическую экспрессию мутантных генов при семейной форме ГКМП [5–8].

Ген ATR1 локализуется в 3-й хромосоме. В 3'-нетранслируемой области гена ATR1, находящегося на хромосоме 3q21–q25, расположен полиморфный маркер A1166C, обусловленный вариабельностью оснований A (аденина) и C (цитидина) в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена [15]. Следует отметить, что ни один из аллелей не является в строгом смысле патологическим. Речь идет не о мутации, а именно о варианте. И все варианты гена, чаще или реже, могут встречаться в здоровой популяции. Наиболее часто в здоровой популяции встречается генотип гомозиготный по A аллелю (AA). Этот вариант и принято считать «нормальным», что подразумевает «стандартный» рецептор со «стандартным» ответом на воздействие ангиотензина II. По разным данным, доля генотипа AA составляет от 62 до 71% [15]. К сожалению, данных касающихся распределения этого полиморфизма в московской популяции в доступной нам литературе мы не обнаружили. Доля этого генотипа в здоровой ростовской популяции составляет 55,4% [13], новосибирской – 40% [14]. В нашем исследовании доля гомозигот AA в здоровой популяции составила 64,4%, среди пациентов с ГКМП – 60%. Таким образом, группа пациентов с ГКМП в целом существенно не отличается от здоровой популяции. Однако при анализе подгрупп пациентов с наличием и отсутствием АГ мы выявили достоверное преобладание больных с присоединившейся АГ среди гомозигот AA – 81,3% против 42% без АГ, что позволяет выдвинуть гипотезу о роли этого полиморфизма в возникновении АГ, причем генотип AA оказывается «неблагоприятным». Интересно также то, что подавляющее большинство пациентов с обструкцией выносящего тракта ЛЖ оказались носителями генотипа AA ATR1 (80%, $p < 0,05$). Вышеописанное позволило нам выдвинуть гипотезу об ассоциации генотипа AA ATR1 с присоединением АГ у больных с ГКМП, а также с наличием у них обструкции выносящего тракта ЛЖ. Для подтверждения этой гипотезы было решено сравнить клинические характеристики и степень выраженности ГЛЖ у больных с различными генотипами.

Сопоставление клинико-морфологических по-

казателей больных ГКМП-носителей различных вариантов гена ATR1 показало, что тип AA по сравнению с типом AC гена ATR1 ассоциируется с присоединением АГ, наличием обструкции выносящего тракта ЛЖ, с большей частотой желудочковых нарушений ритма, с большей выраженностью СН, т.е. является «генотипом риска». В то же время не выявлено статистически достоверной ассоциации этого полиморфизма с выраженностью собственно ГЛЖ при этом заболевании. Интересно, что полиморфизм ATR1 A/C, достоверно влияющий на тяжесть клинических проявлений, в том числе обструкцию выносящего тракта ЛЖ, мало влияет на выраженность собственно ГЛЖ, казалось бы, главного проявления заболевания.

Здесь необходимо принять во внимание отсутствие четкой зависимости тяжести клинического течения и прогноза ГКМП от степени увеличения ММЛЖ или ТМЖП [13]. В нашем исследовании также не выявлено достоверных корреляций между ММЛЖ и клиническими симптомами заболевания (такими как СН, синкопе, нарушения ритма сердца), а также с обструкцией выносящего тракта ЛЖ. Вероятно, разные патогенетические механизмы влияют на разные проявления заболевания, а собственно размеры сердца, определяемые по ЭхоКГ, являются только одним из этих проявлений, самым ярким, но не основополагающим.

Полиморфизм гена ACE I/D является наиболее изученным, тем не менее, однозначного мнения о его влиянии на клиническое течение и выраженность ГЛЖ не существует. Поскольку генотип DD гена ACE ассоциируется с повышенной активностью фермента [16, 17], логичным было предположить более тяжелое течение заболевания при его наличии, причем более выраженное влияние ожидалось при гипертонической болезни, при которой патогенетическая роль АПФ является бесспорной. В то же время есть исследования [12, 18], выполненные на российской популяции, свидетельствующие об увеличении доли генотипа ID и уменьшении доли генотипа DD у больных с ГЛЖ различной этиологии (ГКМП, гипертоническое сердце) по сравнению с их распределением в здоровой популяции. Наше исследование также показало достоверное увеличение гетерозигот среди больных ГКМП. Однако при дальнейшем анализе было выявлено, что хотя доля носителей генотипа II среди больных ГКМП меньше, чем в здоровой популяции, а доля аллеля D, соответственно, больше среди больных ГКМП, однако рассматривать его как аллель риска мешает то обстоятельство, что доля его среди пациентов с присоединившейся АГ всего 28%, тогда как доля аллеля I соответственно 72%. Кроме того, различия в распределении аллелей недостоверны.

При анализе наших данных складывается впечатление о более благоприятном течении ГКМП у гомозигот DD по сравнению с гетерозиготами. Различия между гомозиготами DD и II остаются на уровне тенденции, но это может быть связано с относительно малой долей носителей этих генотипов в структуре популяции больных ГКМП. Тяжесть клинических проявлений ГКМП, таких как функциональный класс СН, уровень АД, синкопе, у гомозигот II представляется еще более выраженной, чем у гетерозигот, но эти различия были недостоверны (за исключением частоты синкопаль-

ных состояний). Таким образом, складывается впечатление, что именно аллель I является «аллелем риска» при ГКМП, а аллель D – «протективным аллелем». Ситуация аналогичная рассмотренной выше: «нормальный» аллель становится «аллелем риска» у больных ГКМП, возможно, отвечая за развитие у них АГ. Протективный эффект аллеля D прослеживается при сопоставлении как клинической картины заболевания, так и данных ЭКГ и ЭхоКГ. Он может быть связан с воздействием «избыточного» АТ II на рецепторы к ангиотензину 2-го типа, которые являются функциональными антагонистами рецепторов 1-го типа: осуществляют подавление продуцирующей коллаген активности фибробластов, подавление факторов роста, участвуют в вазодилатирующем эффекте. Так, например, показано, что ингибирующая апоптоз активность АТ II реализуется через рецепторы АТ₁. Обратный эффект – индукция апоптоза – возникает при абсорбции АТ II рецепторами 2-го типа, когда медиатором выступает активация тирозинфосфатазы [19]. Мы можем предположить, что роль этих рецепторов при ГКМП довольно велика, и связать с этим низкую эффективность ингибиторов АПФ в плане реверсии ГЛЖ при этой нозологии.

Литература

- Brugada R, Kelsey W, Lechin M et al. Role of candidate modifier genes on the phenotypic expression of hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Investig Med* 1997; 45: 542–51.
- Marian AJ. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 2000; 355: 58–60.
- Perkins I MJ, Van Driest SL et al. Gene-specific modifying effects of pro-LVH polymorphisms involving the renin-angiotensin-aldosterone system among 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2005; 26 (22): 2457–62.
- Seferovic PM. ACE genotypes in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995; 16: 124–7.
- Rai TS, Dbandarany PS, Abluwalla TS et al. ACE I/D polymorphism in Indian patients with hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 2008; 311 (1–2): 67–72.
- Березнева НА, Арсеньева Е.Н., Юрявичус А.И. и др. Ренин-ангиотензиновая система у детей с гипертрофической кардиомиопатией. В кн.: Вторая научная конференция с международным участием «Эндокринная регуляция физиологических функций в норме и патологии». Новосибирск, «Тезисы докладов» <http://conf.msu.ru>
- Osterop APRM, Kofflard MJM, Sandkuijl LA et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension* 1998; 32: 825–30.
- McKenna WJ, Bebr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87: 169–76.
- Nugent AW, Daubeney PEF, Chondros P. Clinical features and outcomes of childhood hypertrophic cardiomyopathy. Results From a National Population-Based Study. *Circulation* 2005; 112: 1332–8.
- Marian A, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Molecular Cellular Cardiol* 2001; 33: 655–70.
- Takeda A, Takeda N. Different pathophysiology of cardiac hypertrophy in hypertension and hypertrophic cardiomyopathy. *J Molecular Cellular Cardiol* 1997; 29 (11): 2961–5.
- Моисеев В.С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. Предварительное сообщение. *Тер. арх.* 1997; 9: 18–23.
- Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Артериал. гипертензия.* 2005; 4: 33–6.
- Никитин Ю.П., Малютин С.К., Долгих М.М. и др. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование. *Кардиология.* 1999; 6: 27–32.
- Информационная система по медицински значимым полиморфизмам генома человека. <http://www.genepassport.ru>
- Rigat B, Hubert C, Albenc-Gelas F. An insertion-deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest* 1990; 86: 1343–6.
- Danser A, Derks F, Nense H. Angiotensinogen(M235T) and angiotensin I-converting enzyme gene(I/D) polymorphisms in association with plasma rennin and protein levels. *J Hypertension* 1998; 16: 1879–83.
- Моисеев В.С., Демуров Л.М., Кобалава Ж.Д. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с гипертонической болезнью, гипертрофией левого желудочка и развитием инфаркта миокарда в молодом возрасте. Предварительное сообщение. *Тер. арх.* 1997; 9: 18–23.
- Nakajima M, Hutchinson H, Morishita R et al. The angiotensin II type 2 (AT2) receptor antagonizes the growth effects of the AT1 receptor: Gain of function study using in vivo gene transfer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10663–7.

— * —

Н.Б.Шлевков¹, С.А.Бакалов¹, Л.Ю.Нестеренко¹, Е.П.Мазыгула¹,
С.П.Паша², Л.М.Сергакова¹, В.Б.Сергиенко¹, С.П.Голицын¹

Возможности прогнозирования результатов лекарственной терапии у больных пароксизмальными желудочковыми тахикардиями на основании анализа комплекса клинико-инструментальных показателей

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова,

²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Резюме

Цель. Оценка возможностей прогнозирования эффективности применения антиаритмических препаратов (ААП) у больных пароксизмальными желудочковыми тахикардиями (ПЖТ) на основании оценки комплекса показателей клинико-инструментального обследования.

Материал и методы. У 44 больных ПЖТ с наличием поражения миокарда левого желудочка – ЛЖ (группа 1) и у 19 пациентов с ПЖТ и отсутствием поражения ЛЖ (группа 2) проводили сравнение 208 показателей клинико-инструментального обследования в зависимости от наличия или отсутствия рецидивов ПЖТ.

Результаты. За время наблюдения 38 ± 22 мес рецидивы ПЖТ регистрировались у 20 больных группы 1 и у 6 пациентов группы 2. Интегральными предикторами рецидивов ПЖТ на фоне применения ААП у больных группы 1 были конечный систолический размер ЛЖ по данным эхокардиографии более 4,5 см, дисперсия интервала QT (верх.) по 12 отведениям электрокардиограммы (ЭКГ) более 80 мс и максимальная частота сердечных сокращений (ЧСС) при синусовом ритме по данным холтеровского мониторирования, превышающая 108 в 1 мин. Предикторами рецидивов ПЖТ на фоне применения ААП у больных группы 2 являлись длительность низкоамплитудного окончания фильтрованного комплекса QRS более 35 мс по сигнал – усредненное ЭКГ и «базальная» ЧСС менее 65 уд/мин.

Заключение. У большинства больных ПЖТ можно обойтись без длительной и относительно рискованной процедуры лекарственного тестирования, используя вместо нее оценку двух показателей стандартной ЭКГ: длительность комплекса QRS в отведении V₂ и дисперсию интервала QT (верх.) по 12 отведениям ЭКГ.

Ключевые слова: пароксизмальные желудочковые тахикардии, лекарственная терапия, прогнозирование результатов.

N.B.Sblevkov¹, S.A.Bakalov¹, L.Yu.Nesterenko¹, E.P.Mazygula¹, S.P.Pasha², L.M.Sergakova¹,
V.B.Sergiyenko¹, S.P.Golitsyn¹

Possibilities of predicting the results of drug therapy in patients with paroxysmal ventricular tachycardias from a set of clinical and instrumental parameters

¹A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology,

²I.M.Sechenov Moscow Medical Academy

Summary

Aim. To assess whether the efficiency of use of antiarrhythmic agents (AAA) may be predicted in patients with paroxysmal ventricular arrhythmias (PVA) from a set of clinical and instrumental parameters.

Subjects and methods. Two hundred and eight clinical and instrumental parameters were compared in 44 PVA patients with left ventricular myocardial lesion (LVML) (Group 1) and in 19 PVA patients without LVML (Group 2) depending on the presence or absence of recurrent PVA.

Results. During a 38 ± 22 -month follow-up, recurrent PVA was recorded in 20 and 6 patients from Groups 1 and 2, respectively. The integral predictors of recurrent PVA in Group 1 patients treated with AAA were EchoCG left ventricular end size (more than 4.5 cm), QT interval dispersion (upper limit) (more than 80 msec) in 12 ECG leads, and the maximum heart rate (HR) exceeding 108 beats per min with sinus rhythm, as evidenced by ECG Holter monitoring. The predictors of recurrent PVA in Group 2 patients taking AAA were the duration of low-amplitude end of the filtered QRS complex (more than 35 msec) according to signal-averaged ECG, and baseline HR (less than 65 beats per min).

Conclusion. A long-term and relatively high-risk drug testing procedure can be dispersed in most patients with PVA; instead of it, two standard CG parameters: QRS complex duration in lead V2 and QT interval dispersion (upper limit) in 12 ECG leads may be estimated.

Key words: paroxysmal ventricular tachycardias, drug therapy, prediction of results.

Контактная информация:

Шлевков Николай Борисович – мл. науч. сотр. отдела клинической электрофизиологии ИКК им. А.Л.Мясникова, 121552, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А, e-mail: nikolay_sblevkov@hotmail.com

Бакалов Сергей Алексеевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела клинической электрофизиологии

Нестеренко Лада Юрьевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела клинической электрофизиологии

Мазыгула Елена Петровна – канд. мед. наук, зав. 9 клинического отделения

Паши Сергей Платонович – канд. мед. наук, зав. межклиническим радионуклидным диагностическим отделением ММА им. И.М.Сеченова

Сергакова Людмила Михайловна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отдела новых методов исследования

Сергиенко Владимир Борисович – доктор мед. наук, проф., руководитель отдела радионуклидных методов исследования

Голицын Сергей Павлович – доктор мед. наук, проф., руководитель отдела клинической электрофизиологии

Пароксизмальные желудочковые тахикардии (ПЖТ), к которым относят пароксизмальную желудочковую тахикардию (монорморфную или полиморфную) и фибрилляцию желудочков, являются наиболее опасными нарушениями ритма сердца. При отсутствии адекватной антиаритмической терапии большинство этих больных умирают в течение первых 3–5 лет наблюдения [1–3]. В клинической практике ПЖТ могут осложнять течение любого заболевания сердца, а нередко регистрируются у пациентов без признаков сердечной патологии (так называемые идиопатические ПЖТ). Кроме высокого риска внезапной смерти больных рецидивы ПЖТ крайне негативно сказываются на качестве жизни пациентов, так как нередко сопровождаются пресинкопальными и даже обморочными состояниями, а также могут провоцировать приступы острой ишемии миокарда и развитие отека легких. Каждый рецидив ПЖТ несет потенциальную угрозу жизни и здоровью больных, в связи с чем эта категория пациентов нуждается в проведении незамедлительной и эффективной антиаритмической терапии.

Согласно международным рекомендациям 2006 г. [4] методом выбора в лечении больных ПЖТ, позволяющим существенно снизить риск внезапной аритмической смерти, является применение имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКВД). К сожалению, широкое использование ИКВД не только в Российской Федерации, но и в других странах мира, включая Европу и Северную Америку, ограничено высокой стоимостью приборов и отсутствием достаточного количества специализированных медицинских центров, осуществляющих подобное лечение. Альтернативой ИКВД в случаях, когда их применение невозможно или не оправдано, является проведение лекарственной антиаритмической терапии [4]. Однако даже наиболее действенные и безопасные антиаритмические препараты (ААП), такие как амиодарон и соталол, позволяют добиваться контроля над аритмией лишь в каждом втором случае [5]. Приблизительно 40–60% больных ПЖТ оказываются резистентны к любым ААП, что в свою очередь сопряжено с крайне неблагоприятным для них прогнозом [6]. Высокий риск фатальных рецидивов аритмии в случае неадекватного лечения больных ПЖТ диктует необходи-

мость поиска признаков, предопределяющих эффективность и безопасность использования ААП.

Ретроспективный анализ многоцентровых исследований AVID [6], CIDS [7] и ESVEM [8] продемонстрировал ведущую роль сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) в определении результатов применения ААП у больных ПЖТ. В то же время остаются неясными факторы, предопределяющие результаты лекарственной терапии у больных с отсутствием признаков поражения миокарда ЛЖ, а также у пациентов с различной степенью систолической дисфункции сердца. Была выявлена зависимость между частотой рецидивирования ПЖТ и исходными параметрами деполаризации миокарда [9], показателями реполяризации желудочков сердца [10], значением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое [11], результатами лекарственных проб [12] и другими факторами. Однако до настоящего времени неизвестно, может ли совокупный анализ этих показателей быть использован для прогнозирования результатов лекарственной терапии. Кроме того, анализ публикаций по исследуемой теме выявил отсутствие работ, посвященных поиску предикторов рецидивов ПЖТ в различные периоды наблюдения за больными. В то время как в случае, если предикторы «ранних» и «поздних» рецидивов ПЖТ различаются между собой, результаты подобного анализа позволили бы не только прогнозировать сам факт рецидива угрожающей жизни аритмии, но и прогнозировать вероятный временной интервал ее повторного возникновения. Последнее может иметь прямое значение для планирования сроков хирургического и других немедикаментозных вмешательств.

Таким образом, целью настоящего исследования была оценка возможностей прогнозирования эффективности применения ААП у больных ПЖТ в различные периоды наблюдения на основании оценки комплекса показателей клинико-инструментального обследования.

Методы исследования

Критерии отбора больных для включения в исследование

В исследование включали пациентов с ПЖТ, наблюдавшихся в отделе клинической электрофизи-

зиологии и рентгенохирургических методов лечения нарушений ритма сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК с 1990 по 2002 г. Условиями включения в исследование было наличие устойчивых эпизодов мономорфной и/или полиморфной ПЖТ (длительностью более 30 с, если не требовалось скорейшего купирования аритмии). В исследование также включали лиц, переживших фибрилляцию желудочков. Пациентов с недокументированными с помощью электрокардиографии (ЭКГ) сердцебиениями или обмороками включали в исследование, если при проведении внутрисердечного электрофизиологического исследования (ЭФИ) у них была индуцирована устойчивая ПЖТ и произведена регистрация этого пароксизма на ЭКГ. В исследование не включали пациентов, имевших эпизоды ПЖТ, связанные с преходящими или корригируемыми состояниями (острый инфаркт миокарда, электролитные нарушения, аритмогенное действие лекарств и пр.), а также больных, имеющих изменения ЭКГ (постоянная форма фибрилляции предсердий, синдромом Вольфа–Паркинсона–Уайта или постоянный искусственный ритм), не позволяющие использовать специальные методы обследования, представленные ниже.

Характеристика больных. Критериям соответствовали 63 пациента: 53 (84%) мужчины и 10 (16%) женщин. Средний возраст их составил 50 ± 14 лет (от 16 до 73 лет). По результатам обследования в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК были установлены следующие диагнозы: хроническая ишемическая болезнь сердца – у 36, в том числе постинфарктный кардиосклероз – у 34; хронический миокардит – у 6; аритмогенная дисплазия правого желудочка – у 5; гипертоническая болезнь (с развитием гипертрофии миокарда ЛЖ) – у 3 и дилатационная кардиомиопатия – у 1 пациента. У 12 (19,0%) больных не было выявлено признаков структурного поражения миокарда, а имевшие место ПЖТ были признаны идиопатическими. У 37 (59%) пациентов регистрировались признаки хронической сердечной недостаточности (по NYHA): I функционального класса (ФК) – у 24 (38%) больных, II или III ФК – у 13 (21%) больных.

Характеристика методов клинико-инструментального обследования больных. Клинико-инструментальное обследование больных включало проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), радионуклидной вентрикулографии (РВГ) ЛЖ, оценку длительности комплекса QRS по стандартной ЭКГ в 12 отведениях, определение так называемой базальной ЧСС по стандартной ЭКГ, анализ длительностей и дисперсий интервалов JT и QT по стандартной ЭКГ в 12 отведениях, оценку показателей «сигнал-усредненной» ЭКГ (СУЭКГ), исследование параметров variability ритма сердца (BPC) при 5-минутной записи ЭКГ в покое, а также проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМЭКГ) и внутрисердечного ЭФИ. В общей сложности у каждого пациента исследовали 208 клинико-инструментальных показателей. Все методы обследования применяли в условиях предварительной отмены ААП (не ранее чем через 5 периодов полувыведения после приема последнего ААП, а для кордарона – не ранее чем через 2 мес после его отмены).

Методика оценки длительностей комплекса QRS, интервалов JT и QT по ЭКГ. Для регистрации ЭКГ использовался прибор «Mingograph-7» фирмы «Siemens» (Швеция) со скоростью движения бумаги 50 или 100 мм в 1 с и амплитудой сигнала равной 20 мВ. Определение длительностей комплекса QRS и интервалов JT (верх.), JT (оконч.), QT (верх.), QT (оконч.) проводили в каждом из 12 стандартных отведений ЭКГ по общепринятой методике (рис. 1). Для точного определения начала и окончания интересующих интервалов ЭКГ в различных отведениях использовали методические рекомендации E.Lepeshkin и M.Suravicz [13].

Измерения интервалов ЭКГ производили на фоне синусового ритма. В случаях имевшей место желудочковой или наджелудочковой экстрасистолии измерения интервалов ЭКГ в первом постэкстрасистолическом синусовом комплексе не производили. Определение длительностей интервалов ЭКГ производили вручную посредством вычисления их средних арифметических значений в записи трех последовательных сокращений сердца. Для минимизации возможного влияния синусовой аритмии на значения измеряемых интервалов ЭКГ для анализа выбирали участок ЭКГ с наименьшей ее выраженностью. На основании измерений для каждого больного определяли среднее, максимальное и минимальное значения исследуемых интервалов ЭКГ.

Методика определения дисперсий интервалов JT и QT. После определения длительности интервалов ЭКГ в различных отведениях производили вычисление дисперсии исследуемых интервалов, а именно разницы между максимальным и минимальным значениями данных интервалов ЭКГ по 12 стандартным отведениям ЭКГ. В случаях невозможности определения длительности интервала ЭКГ в 4 отведениях и более (как правило, вследствие малой амплитуды зубца T), анализ показателей дисперсии данного интервала не проводили. Пример вычисления дисперсии интервала QT (верх.) по грудным отведениям ЭКГ представлен на рис. 2.

Трансторакальная ЭхоКГ. Двухмерную трансторакальную ЭхоКГ проводили в отделе новых методов исследования Института кардиологии им.А.Л.Мясникова. Исследования выполняли на аппаратах фирмы «Hewlett Packard» Sonos-2000 и System-5 (США) с использованием M- и В-режимов при синхронной записи ЭКГ. Пациенты находились в состоянии покоя, в положении лежа. При использовании парастернального и верхушечного доступов определяли размеры полостей сердца, толщину стенок ЛЖ, общую фракцию выброса (ФВ) ЛЖ (по методу Симпсона), а также наличие клапанных регургитаций. Оценку регионарной сократимости ЛЖ проводили согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, предусматривающим деление миокарда ЛЖ на 16 сегментов. Для удобства последующего анализа полученные данные описывали с учетом принципов оценки локальной сократимости ЛЖ, используемых в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова [14]. В итоге оценку локальной сократимости производили по 8 сегментам ЛЖ: передней стенке, переднеперегородочному сегменту, среднеперегородочному сегменту, нижнеперегородочному сегменту, верхушке, боковой, нижней и задней стенках. Выраженность нарушений сегментарной сократимости оценивали по модифицированной шкале Американской кардиологи-

ческой ассоциации с использованием значений от 0 до 3 баллов, где 0 соответствовал нормальной сократимости сегмента, 1 – его гипокинезии, 2 – акинезии сегмента и 3 – его дискинезии. Параллельно с этим определяли количество сегментов ЛЖ, имевших данные варианты нарушений сократимости, а также определяли изменения индекса локальной сократимости (ИЛС):

$$\text{ИЛС ЛЖ} = \frac{\text{сумма баллов всех сегментов ЛЖ}}{8} \times 100.$$

РВГ ЛЖ

РВГ ЛЖ выполняли в отделе радионуклидных методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова с использованием эмиссионного томографа DSX фирмы «Sophamedical». В качестве радиофармпрепарата больным внутривенно вводили взвесь эритроцитов (RBC) или человеческий альбумин (HSA), меченные ^{99m}Tc -технецием. Исследование выполняли больным в состоянии покоя, в положении лежа на спине с расположением детектора гамма-камеры, позволяющим получать изображение ЛЖ в левой передней косой проекции ($30\text{--}45^\circ$). Для наилучшего отделения сигналов ЛЖ и левого предсердия применялся дополнительный каудальный наклон детектора на $5\text{--}10^\circ$. Включения гамма-камеры были синхронизированы с началом сокращения желудочков сердца посредством параллельной записи ЭКГ. Анализ амплитудных и фазовых характеристик сокращения ЛЖ проводили путем усреднения данных 250 последовательных сердечных циклов в заданном диапазоне интервала RR.

В результате анализа амплитудных характеристик сокращения ЛЖ автоматически рассчитывались общая ФВ ЛЖ и локальные ФВ для каждого из 18 стандартных сегментов ЛЖ. Под нарушением локальной сократимости ЛЖ понималось снижение региональной ФВ в сегменте ниже нормы на значение большее 2 сигнальных отклонений для данного сегмента.

При фазовом анализе сократительной функции ЛЖ автоматически визуализировалось распространение волн сокращения ЛЖ во времени. Так, при помощи использования наиболее дискретной цветовой шкалы средней сердечный цикл разбивался на 25 равных долей. При этом каждому участку ЛЖ присваивался цветовой оттенок, определявшийся в зависимости от времени его сокращения. Совмещение полученной цветовой карты сокращения ЛЖ со стандартной сегментарной сеткой (путем их механического наложения) позволило определять для каждого из 18 сегментов степень его асинхронии относительно основной фазы сокращения ЛЖ, определявшуюся по количеству делений шкалы между окончанием сокращения основной массы ЛЖ и сокращением данного его сегмента. Таким образом, за единицу степени посегментарной асинхронии ЛЖ (впоследствии определяемого как индекса асинхронии) было принято 1 деление шкалы, соответствующее $14,4^\circ$ сдвига по фазе. Согласно вышеописанной методике оценивали индексы асинхронии (ИА) сокращения в каждом из 18 сегментов ЛЖ, определяли количество сегментов, имевших значения ИА более 1 и более 3 единиц, а также фиксировали максимальное значение ИА для каждого пациента.

Методика оценки показателей СУЭКГ. Исследование производили на приборе ARS (США) по стандартной методике. В положении больного ле-

Рис. 1. Принципы измерения длительностей ЭКГ-интервалов.

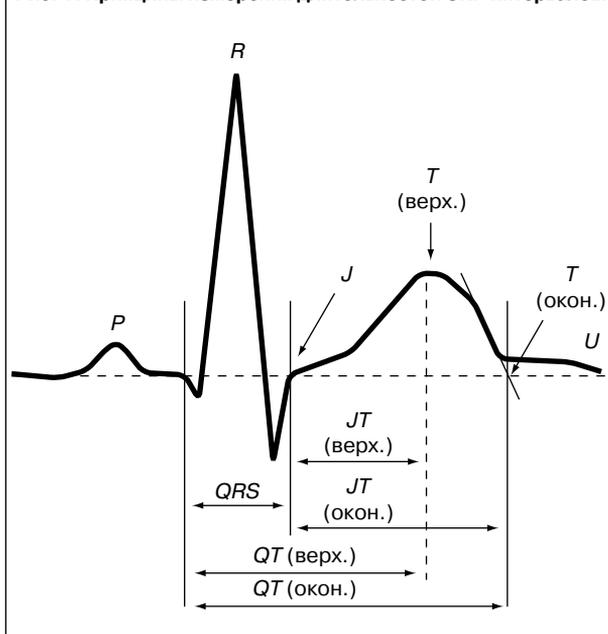
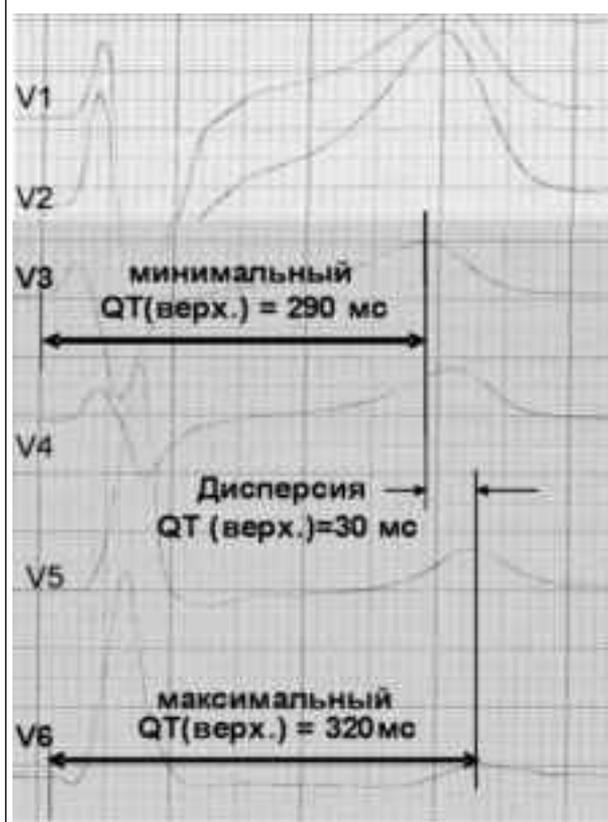
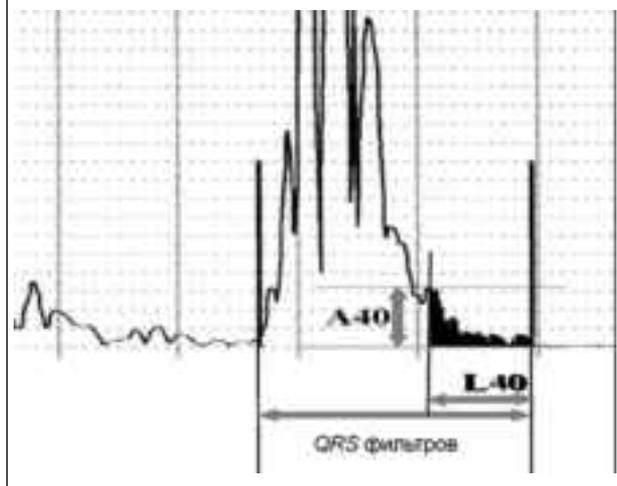


Рис. 2. Пример определения дисперсии интервала QT (верх.) по грудным отведениям ЭКГ.



жа на спине в состоянии покоя проводили параллельную запись ЭКГ в трех ортогональных отведениях, позволявшую вносить в память прибора не менее 250 последовательных синусовых сокращения сердца. Последующая автоматическая суммирование амплитуд в результате наложения зарегистрированных комплексов QRS друг на друга позволяла выявлять не регистрируемые при помощи обычной ЭКГ низкоамплитудные электрические потенциалы в конечной части комплекса QRS, так называемые поздние потенциалы желудочков. С целью

Рис. 3. Пример оценки показателей СУЭКГ (обозначения в тексте).



исключения электрических помех («шума») при отображении сигнал-усредненных комплексов *QRS* использовали частотные фильтры. В процессе исследования оценивали три показателя: 1) продолжительность фильтрованного комплекса *QRS* в мс – показатель «*QRS*-фильтров»; 2) длительность низкоамплитудных (≤ 40 мкВ) сигналов в конечной части комплекса *QRS* в мс – показатель «*L 40*»; 3) среднеквадратичную амплитуду последних 40 мс фильтрованного комплекса *QRS* в мкВ – показатель «*A 40*» (рис. 3). Больным с наличием полной блокады одной из ножек пучка Гиса или имевшим неспецифические нарушения внутрижелудочковой проводимости, при которых длительность комплексов *QRS*, по данным стандартной ЭКГ, превышала 120 мс, запись СУЭКГ не производили.

Методика оценки показателей ВРС. Для изучения состояния хронотропной регуляции сердца применяли спектральный анализ мощности колебаний ЧСС по результатам 5-минутных записей ЭКГ. Регистрацию ЭКГ проводили в утренние часы, натощак. После наложения электродов и 10-минутного отдыха проводили запись в горизонтальном положении при дыхании с задаваемой звуковыми сигналами частотой, равной 15 в 1 мин, в течение 6–10 мин. Регистрацию ЭКГ проводили в двух отведениях, аналогичных таковым для ХМ ЭКГ. Отводимые сигналы после оцифровки с частотой преобразования 1000 Гц записывали в долговременную память компьютера для их последующей обработки. Для спектрального анализа мощности колебаний ЧСС применяли пакет прикладных программ, разработанный ведущим научным сотрудником лаборатории регуляции сердечно-сосудистой системы Института экспериментальной кардиологии РКНПК Е.В.Лукошковой.

Для оценки ВРС определяли следующие параметры: 1) общую мощность колебаний ЧСС (мс^2) – колебания ЧСС в диапазоне 0,003–0,8 Гц (показатель: «Total Power»); 2) мощность колебаний ЧСС в сверхнизкочастотном диапазоне (мс^2) – колебания ЧСС в диапазоне 0,003–0,05 Гц (показатель: «VLF – компонент спектра частот»); 3) мощность колебаний ЧСС в низкочастотном диапазоне (мс^2) – колебания ЧСС в диапазоне 0,05–0,15 Гц (показатель: «LF – компонент спектра частот»); 4) мощность колебаний ЧСС в высокочастотном диапазоне (мс^2) – колебания ЧСС в диапазоне 0,15–0,4 Гц (показатель: «HF – компо-

нент спектра частот»); 5) и 6) относительные значения компонентов частотного спектра LF и HF в общем спектре частот (в %) – отношение абсолютных значений LF- и HF-компонентов к значению «Total Power». Пример спектрального анализа мощности колебаний ЧСС представлен на рис. 4. У больных, имевших частую (более 5 экстрасистол в минуту) желудочковую или наджелудочковую эктопическую активность на момент проведения исследования, а также требующих на момент проведения обследования постоянного приема β -адреноблокаторов, α -адреноблокаторов, гипотензивных препаратов центрального действия, сердечных гликозидов, седативных или психотропных препаратов, оценку ВРС не проводили.

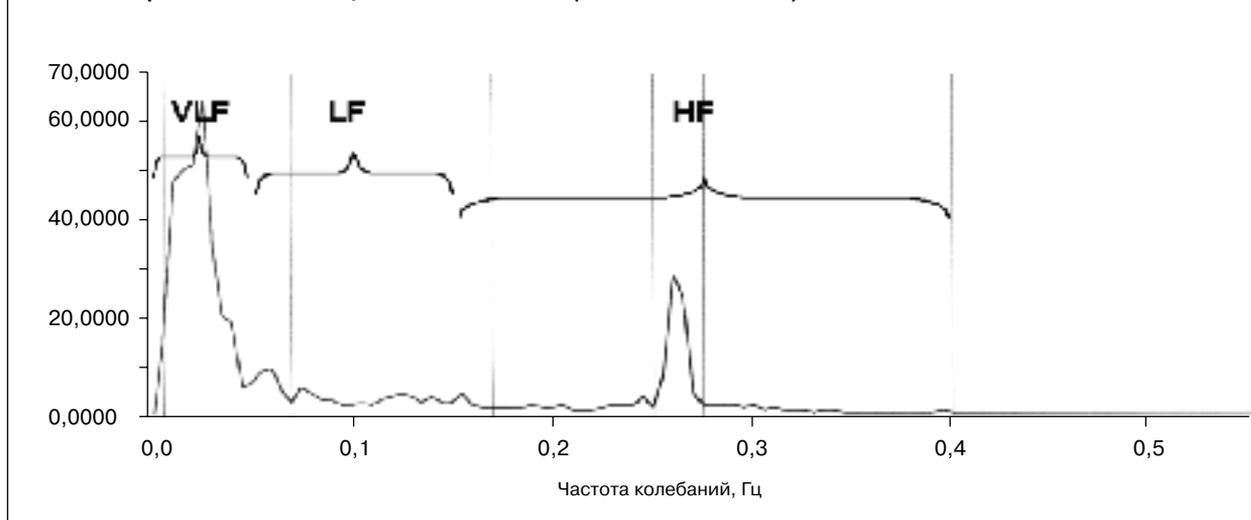
Методика определения «базальной» ЧСС по стандартной ЭКГ. Под термином «базальная» ЧСС понималось среднее значение ЧСС по стандартной ЭКГ, регистрировавшееся у больных во время проведения трех специальных методов исследования, а именно: РВГ, оценки дисперсии интервалов *QT* и *QTc*, а также исследования ВРС. Как было указано выше, все эти исследования проводили в положении больных лежа на спине и в спокойном состоянии в течение 10–15 мин. «Базальную» ЧСС рассчитывали как среднее арифметическое из значений ЧСС, полученных при проведении трех вышеперечисленных исследований.

Метод суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру. Исследования выполняли по стандартной методике с использованием портативных двух- и трехканальных холтеровских мониторов фирм «Rosin», «Marquett» и «Del Mar-Avionics» (США). Количественную и качественную оценку нарушений ритма сердца, зарегистрированных в течение суток, проводили автоматически при помощи компьютерных программ на приборах «Astrocard» (Россия) или «Del Mar-Avionics» (США). Проверку, редактирование и внесение исправлений в результаты анализа холтеровских записей осуществлял оператор. При анализе записей суточной ЭКГ оценивали следующие показатели: 1) колебания ЧСС синусового ритма в течение суток: минимальная, средняя и максимальная ЧСС за время мониторинга, 2) общее количество желудочковых экстрасистол (ЖЭ) с расчетом среднего количества ЖЭ в 1 ч, 3) наличие множественных форм желудочковой эктопической активности: парных ЖЭ и пробежек – желудочковых такиаритмий (ЖТ), а также оценка их количества за время мониторинга.

Внутрисердечное электрофизиологическое исследование. Внутрисердечное ЭФИ проводили в условиях рентгенооперационной по методике, принятой в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова [15]. Воспроизводимость ПЖТ оценивали при помощи стандартного протокола эндокардиальной стимуляции сердца, включавшую стимуляцию верхушки и выносящего тракта правого желудочка с использованием одиночного, парного и тройного экстрасистимов.

Принципы подбора ААП. Лекарственное тестирование у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС), в том числе с постинфарктным кардиосклерозом, а также у пациентов с признаками выраженной систолической дисфункции ЛЖ (ФВ ЛЖ $< 40\%$) или значительной гипертрофии миокарда ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ, по

Рис. 4. Спектральный анализ мощности колебаний ЧСС (обозначения в тексте).



данным ЭхоКГ, более 14 мм) независимо от этиологии заболевания сердца было ограничено оценкой эффективности соталола (160–320 мг/сут) и амиодарона (по схеме: 600 мг/сут в течение 3 нед, затем по 200 мг/сут). При неэффективности этих препаратов оценивали антиаритмический эффект комбинаций амиодарона с мекситилом и амиодарона с хинидином в индивидуально подбираемых дозах. У остальных больных лекарственное тестирование начинали с оценки эффективности этацизина (150–200 мг/сут), аллапинина (75–150 мг/сут) и пропafenона (600–1200 мг/сут), при неэффективности которых также тестировали уже указанные выше ААП. У больных с идиопатическими ПЖТ дополнительно оценивали эффективность атенолола 50–150 мг/сут и верапамила (240–400 мг/сут). Тестирование большинством ААП проводили на 4–5-е сутки их приема, соталола – на 6–7-е сутки после назначения препарата, амиодарона – не ранее чем через 5 нед от начала его приема. Назначение каждого последующего ААП проводили не ранее чем через 5 периодов полувыведения предыдущего; амиодарона не ранее чем через 1,5 мес после его отмены. В связи с этим амиодарон, а также его комбинации с другими ААП предпочтительно тестировали после других ААП. Насыщение ААП проходило в условиях регулярного контроля по стандартной ЭКГ длительностей комплекса *QRS* интервалов *PQ* и *QT*. Для ААП I класса критерием насыщения считали увеличение продолжительности комплекса *QRS* на 15–25% от исходного, а для ААП III класса – удлинение интервала *QTc* на 10–20% от исходного. В случаях, когда на фоне приема назначаемых ААП на ЭКГ регистрировали увеличение продолжительности интервала *PQ* (свыше 280 мс), расширение комплекса *QRS* (на более чем 30% от его исходного значения) или удлинение интервала *QT* (оконч.) более 500 мс решали вопрос об отмене препарата или продолжении его приема в меньших дозах.

Подбор антиаритмической терапии проводили под контролем повторных внутрисердечных ЭФИ, ХМЭКГ и клинических признаков. При использовании внутрисердечного ЭФИ в качестве метода лекарственного тестирования критерием полной эффективности ААП считали устранение возможности индукции ПЖТ при проведении стандартного протокола программной электростимуляции пра-

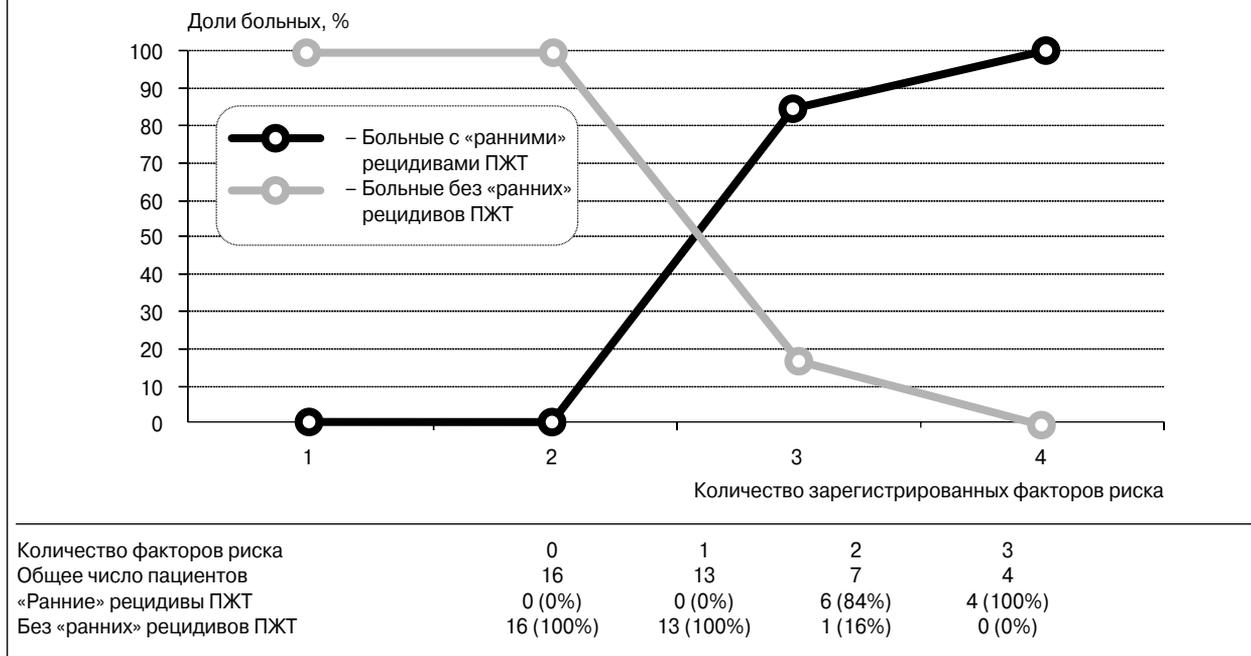
вого желудочка на фоне приема ААП при условии достижения индукции ПЖТ на первичном внутрисердечном ЭФИ. Критериями частичной эффективности ААП при проведении внутрисердечного ЭФИ считали: 1) индукцию на фоне приема ААП исключительно неустойчивой, купирующейся спонтанно ПЖТ при условии достижения индукции во время исходного ЭФИ устойчивой ПЖТ, требовавшей проведения мероприятий по купированию аритмии; 2) индукцию на фоне приема ААП мономорфной ЖТ с длительностью сердечного цикла, на 100 мс и более превышающей таковую у ЖТ, индуцированной во время исходного ЭФИ. При этом ПЖТ не должна была сопровождаться нарушениями внутрисердечной гемодинамики.

В случаях, когда в качестве метода лекарственного тестирования использовали ХМЭКГ, для определения эффективности ААП применяли модифицированные критерии Блауна (V.Low) и соавт. Эффективным признавали ААП, если при его приеме в терапевтической дозе регистрировали: 1) снижение общего количества желудочковых экстрасистол более чем на 50% и/или уменьшение более чем в 2 раза количества часов, в течение которых регистрировали одиночную желудочковую экстрасистолию; 2) уменьшение количества парных желудочковых экстрасистол более чем в 10 раз; 3) полное устранение пробежек ЖТ. Возникновение ПЖТ на фоне приема ААП в терапевтической дозе по окончании срока, необходимого для насыщения данным препаратом, являлось клиническим критерием его неэффективности. В этих случаях препарат отменяли и не тестировали методами внутрисердечного ЭФИ и ХМЭКГ.

Пациентам с положительными результатами тестирования ААП для длительного приема назначали подобранный препарат, в то время как больным с отрицательными его результатами назначали амиодарон, по-возможности, в комбинации с β -адреноблокатором и рекомендовалось нефармакологическое лечение: имплантацию автоматического кардиовертера-дефибриллятора, катетерную абляцию источника ПЖТ, операцию субэндокардиальной резекции аритмогенной зоны ПЖТ, аневризмэктомии или пересадку сердца (по показаниям).

Принципы наблюдения за больными. Наблюдение за пациентами включало плановые амбулаторные и стационарные обследования не реже 1

Рис. 5. Частота выявления «ранних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1 в зависимости от количества имеющихся факторов риска.



раза в 6 мес. «Конечными точками» исследования считали: 1) документированный по ЭКГ рецидив ПЖТ; 2) внезапную смерть больного или 3) констатацию отсутствия рецидивов ПЖТ/внезапной смерти пациента в течение не менее 1 года наблюдения. Максимальная длительность наблюдения за больными составляла 5 лет. В случаях появления у больных недокументированных сердцебиений или синкопальных состояний случай рецидива ПЖТ подтверждался индукцией устойчивой ПЖТ во время внутрисердечного ЭФИ при внеплановом стационарном обследовании. Анализ достижения больными «конечных точек» исследования проводили дважды: в первые 6 мес наблюдения (анализ так называемых ранних рецидивов ПЖТ) и в течение всего последующего времени наблюдения (анализ так называемых поздних рецидивов ПЖТ), минимально – до 1 года, максимально – до 5 лет наблюдения.

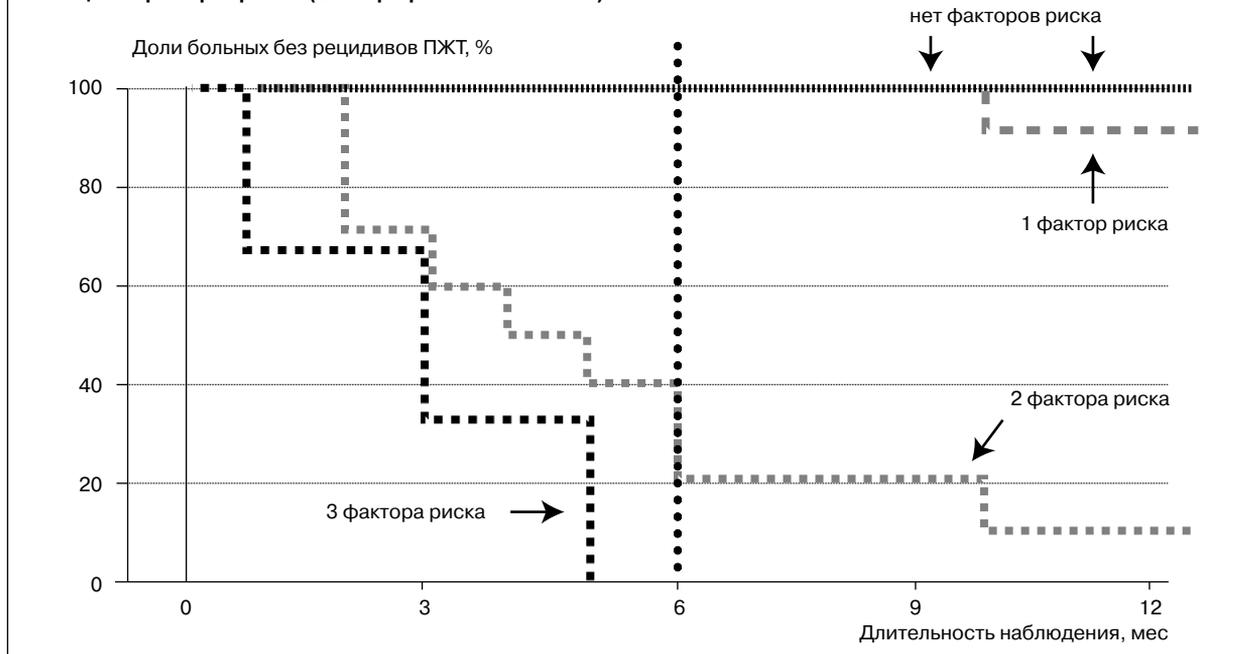
Методы статистической обработки результатов. Исследуемые признаки обозначали как медианы и интерквартильный размах: медиана (25–75 перцентили). Количество случаев в группах обозначали как «n». Определение факторов, определяющих эффективность ААП у больных ПЖТ проводили в 3 этапа. На первом этапе методом однофакторного анализа проводили сравнение 208 клинико-инструментальных показателей у больных с наличием и отсутствием рецидивов ПЖТ. С этой целью использовали непараметрические методы: U-тест Манна–Уитни для сравнения непрерывных величин и точный двусторонний тест Фишера для сравнения дискретных величин. На втором этапе для сопоставления диагностической ценности показателей, продемонстрировавших статистически значимые (значение $p < 0,05$) различия между группами, применяли ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) с помощью построения характеристических кривых зависимости чувствительности и специфичности исследуемых признаков. Наибольшее значение площади под ROC-кривой характеризовало наивысшую диагностическую ценность показателя (наилучшее соотношение ме-

жду чувствительностью и специфичностью в отношении исследуемого явления). ROC-анализ отобранных показателей производили отдельно для каждой из 8 групп признаков. Этими группами параметров были: 1) показатели сократительной функции миокарда ЛЖ сердца по ЭхоКГ; 2) параметры сократительной функции миокарда ЛЖ сердца по РВГ; 3) маркеры структурных нарушений сердца по ЭхоКГ и РВГ; 4) параметры, характеризующие процесс деполаризации желудочков сердца по стандартной ЭКГ; 5) показатели реполяризации желудочков сердца по стандартной ЭКГ; 6) параметры хронотропной функции сердца по ЭКГ и ХМЭКГ; 7) показатели спонтанной желудочковой эктопической активности по ХМЭКГ, а также 8) прочие (не классифицированные) показатели. Наконец, на третьем этапе для выявления предикторов результатов антиаритмической терапии использовали множественный регрессионный анализ. Анализ зависимости сроков достижения «конечных точек» исследования от значений выявленных предикторов рецидивирования ПЖТ проводили при помощи построения кривых Каплана–Мейера. Для проведения статистического анализа использовали пакеты программ Statistica 6.0, SPSS 16.0 и MedCalc 5.0.

Результаты исследования

Результаты тестирования ААП. По результатам тестирования у 33 (52%) больных ПЖТ были подобраны ААП, полностью удовлетворявшие критериям лекарственной эффективности. Из них препараты I класса по классификации Vaughan-Williams (в том числе в сочетании с β -адреноблокаторами) были эффективны у 12 (19%) пациентов, собственно β -адреноблокаторы – у 3 (5%), амиодарон – у 11 (17%), соталол – у 3 (5%), верапамил – у 4 (6%) больных, а комбинация амиодарона с хинидином – у 1 пациента. Еще у 10 (16%) больных были зарегистрированы признаки частичной эффективности ААП: амиодарона – у 8 (13%), соталола – у 1 и хинидина – у 1 больного. У остальных 20 (32%) пациентов была констатирована резистентность аритмии ко всем

Рис. 6. Кривые рецидивирования ПЖТ в течение первого года наблюдения у больных группы 1 в зависимости от количества имеющихся факторов риска. (Факторы риска см. в тексте.)



тестируемым ААП. В последующем у 9 (45%) из них были имплантированы автоматические кардиовертеры-дефибрилляторы, еще у 3 (15%) выполнена операция аневризэктомии с субэндокардиальной резекцией, 1 (5%) проведена катетерная абляция аритмогенной зоны ЖТ, а еще 1 (5%) больному сделана операция пересадки сердца.

Принципы разделения больных на группы наблюдения. Результаты клинико-инструментального обследования выявили выраженные различия между пациентами по этиологии основного заболевания сердечно-сосудистой системы и показателям сократительной функции миокарда ЛЖ. Так как эти обстоятельства могли явиться причиной различий по частоте достижения больными «конечных точек» исследования, после окончания лекарственного тестирования пациенты были подразделены на 2 группы наблюдения в зависимости от наличия органического заболевания ЛЖ: больные с наличием поражения миокарда ЛЖ (группа 1, $n=44$) и пациенты без признаков структурного поражения ЛЖ (группа 2, $n=19$). В последнюю группу вошли все больные с «идиопатическими» ПЖТ. В нее же были включены 2 пациента с аритмогенной дисплазией правого желудочка без признаков вовлечения ЛЖ, а также больные хроническим миокардитом, у которых морфология комплексов *QRS* во время ПЖТ имела конфигурацию блокады левой ножки пучка Гиса, что указывало на то, что источник ПЖТ находится в пораженном миокарде правого желудочка.

Результаты наблюдения за исследуемыми больными. Анализ результатов наблюдения за больными проводили отдельно по группам с поражением (1) и без поражения (2) ЛЖ. В группе 1 «ранние» (в течение первых 6 мес наблюдения) рецидивы ПЖТ были зарегистрированы у 11 (25%) больных. При этом ни один из 19 пациентов группы 2 не достиг «конечных точек» исследования в данный отрезок времени. Анализ «поздних» рецидивов ПЖТ (в сроки после 6 мес) был возможен у 31 (94%) из 33 пациентов группы 1 и у 17 (89%) из 19 группы 2. По результатам наблюдения у 8 (26%) больных

группы 1 были документированы «поздние» рецидивы ПЖТ, еще 1 больной умер внезапно без предшествовавших этому событию документированных рецидивов ПЖТ. В группе 2 нефатальные рецидивы ПЖТ были зарегистрированы у 6 (35%) пациентов. Средняя длительность наблюдения до достижения «конечных точек» исследования в группе 1 составила 32 (15–52) мес, а в группе 2 – 41 (28–50) мес. За время наблюдения умерли 6 (14%) пациентов группы 1, из них 3 – в первые полгода наблюдения. В 5 (83%) из 6 случаев смерти больных предшествовали рецидивы ПЖТ. В отличие от группы 1 все пациенты группы 2 были живы на момент окончания наблюдения, однако различия между группами по показателю выживания пациентов не были статистически значимы ($p=0,17$). Таким образом, анализ факторов, ассоциированных с достижением «конечных точек» исследования, в группе 1 производили отдельно в отношении «ранних» и «поздних» рецидивов ПЖТ, а в группе 2 выполняли только в отношении «поздних» рецидивов ПЖТ.

Анализ факторов, предрасполагающих к достижению «конечных точек» исследования, у больных группы 1

Анализ предикторов «ранних» рецидивов ПЖТ в группе 1. Рецидивы ПЖТ в течение первых 6 мес наблюдения были документированы у 11 (25%) больных группы 1, которые составили группу «Ранние рецидивы». Пациенты, не имевшие в течение этого времени рецидивов ПЖТ, составили группу «Без ранних рецидивов» ($n=33$). Сравнение показателей клинико-инструментального обследования между этими группами, по данным однофакторного анализа, выявили статистически значимые различия по 60 признакам. Сопоставление использованных методов клинико-инструментального обследования больных показало, что наибольшее число различий между группами «Ранние рецидивы» и «Без ранних рецидивов» выявлялось при помощи РВГ ($n=25$) и ЭхоКГ ($n=12$), в то время как оценка показателей ХМЭКГ и внутрисердечного ЭФИ не позволяла выявить отличительные признаки, свойст-

Таблица 1. Результаты множественного регрессионного анализа по определению предикторов «ранних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1

Исследуемые признаки	Значения p по данным одно-(1Ф) и многофакторного (МФ) анализов различий между группами		ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
	p (1Ф)	p (МФ)		
ИЛС ЛЖ > 5 Ед по ЭхоКГ	<0,001	0,24		
КСР ЛЖ > 45 мм по ЭхоКГ	<0,001	0,51		
Макс. ИА ЛЖ > 3 Ед (РВГ)	<0,005	0,13		
Значение D QT (верх.) > 80 мс по 12 отведениям ЭКГ	<0,001	<0,001	37 (5–263)	8,3 (3–25)
Длительность комплекса QRS > 120 мс в отведении V₂ по стандартной ЭКГ	<0,005	0,012	27 (4,5–158)	5,3 (2–15)
Отсутствие эффекта ААП (полного или частичного) по результатам лекарственного тестирования	<0,001	0,019	31 (3,4–283)	2,4 (1,3–4,5)

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск, D – дисперсия интервала; жирным шрифтом выделены предикторы «ранних» рецидивов ПЖТ, по данным множественного регрессионного анализа.

венные исследуемым группам больных. При помощи ROC-анализа в каждой из групп параметров клинико-инструментального обследования удалось выявить по одному показателю, позволяющему наилучшим образом разделять исследованных больных на пациентов с наличием и отсутствием «ранних» рецидивов ПЖТ. Этими показателями были: 1) ИЛС ЛЖ по ЭхоКГ, 2) максимальный ИА ЛЖ по РВГ, 3) конечный систолический размер (КСР) ЛЖ по ЭхоКГ, 4) длительность комплекса QRS в отведении V₂ по стандартной ЭКГ, 5) дисперсия интервала QT (верх.) по 12 стандартным отведениям ЭКГ, 6) полная или частичная эффективность ААП по результатам лекарственного тестирования. Параметры СУ-ЭКГ и ВРС не включали в ROC-анализ вследствие малого числа наблюдений в группе «Ранние рецидивы».

Для выявления предикторов «ранних» рецидивов ПЖТ показатели, продемонстрировавшие наивысшую диагностическую значимость в каждой из групп признаков по результатам ROC-анализа, были включены в процедуру множественной регрессии. Предварительно все показатели, представляющие непрерывные величины, были трансформированы в диагностические признаки, обозначаемые дискретными величинами. В качестве критериев, разделяющих больных по степени риска «ранних» рецидивов ПЖТ, использовали значения параметров с наилучшими соотношениями их чувствительности и специфичности по результатам ROC-анализа. По результатам регрессионного анализа (табл. 1) предикторами «ранних» рецидивов ПЖТ являлись: 1) дисперсия интервала QT (верх.) по 12 стандартным отведениям ЭКГ более 80 мс, 2) длительность интервала QRS в отведении V₂ по стандартной ЭКГ более 120 мс, а также 3) отсутствие эффекта ААП (полного или частичного) по результатам лекарственного тестирования.

Оценка вероятностей достижения «конечных точек» исследования в зависимости от значений дисперсии интервала QT (верх.) показала, что у больных группы 1 со значениями показателя, превышавшими 80 мс, риск возникновения «ранних» рецидивов ПЖТ был в 8,3 (доверительный интервал – ДИ –

2,7–25) раза выше, чем у остальных пациентов (см. табл. 1). Аналогично у больных со значением длительности интервала QRS в отведении V₂, превышавшим либо равным 120 мс, риск «ранних» рецидивов ПЖТ был в 5,2 (1,9–14,6) раза выше, чем у остальных пациентов группы 1. В свою очередь резистентность к ААП по результатам лекарственного тестирования увеличивала риск «ранних» рецидивов ПЖТ у больных в 2,4 (1,3–4,5) раза.

Для прогнозирования вероятности возникновения «ранних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1 было достаточно определить количество имеющих у пациентов предикторов с благоприятными и неблагоприятными значениями. Как показано на рис. 5 и 6, «ранние» рецидивы ПЖТ отсутствовали у 16 (100%) больных с благоприятными значениями всех трех предикторов – дисперсия интервала QT (верх.) по 12 отведениям ЭКГ меньше 80 мс, длительность комплекса QRS в отведении V₂ менее 120 мс, наличие признаков полного либо частичного эффекта ААП по результатам лекарственного тестирования. Точно также «ранние» рецидивы ПЖТ не регистрировались у всех 13 (100%) пациентов, имевших прогностически неблагоприятное значение только одного предиктора. Напротив, у 6 (84%) из 7 больных, имеющих по два предиктора с прогностически неблагоприятными значениями, а также у 4 (100%) больных с такими значениями для всех трех предикторов имели место «ранние» рецидивы ПЖТ. Таким образом, выявление неблагоприятных значений у двух вышеперечисленных предикторов и более позволяет прогнозировать возникновение «ранних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1 с чувствительностью 91% и специфичностью 100%.

Анализ предикторов «поздних» рецидивов ПЖТ в группе 1. Анализ «поздних» рецидивов ПЖТ был возможен у 31 (94%) из 33 пациентов группы 1. По результатам наблюдения у 8 (26%) больных были документированы «поздние» рецидивы ПЖТ, еще у 1 пациента наступила внезапная смерть, что позволило объединить их в группу «Поздние рецидивы» (n=9). Группу «Без рецидивов» составили 22 пациента с отсутствием повторных

Таблица 2. Результаты множественного регрессионного анализа по определению предикторов «поздних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1

Исследуемые признаки	Значения <i>p</i> по данным одно-(1Ф) и многофакторного (МФ) анализов различий между группами		ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
	<i>p</i> (1Ф)	<i>p</i> (МФ)		
КСР ЛЖ > 45 мм по ЭхоКГ	0,001	0,065	22 (3–162)	3,0 (1,2–7,9)
Длительность комплекса QRS в отв. V₁ ≥ 110 мс (ЭКГ)	<0,001	0,011	36 (3,5–375)	2,8 (1,3–6,4)
Макс. ЧСС за сутки более 108 уд/мин по ХМЭКГ	<0,004	0,009	Оценка невозможна	Оценка невозможна

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск; жирным шрифтом выделены предикторы «поздних» рецидивов ПЖТ, по данным множественного регрессионного анализа.

приступов ПЖТ. По результатам однофакторного анализа пациенты группы «Поздние рецидивы» статистически значимо отличались от пациентов без рецидивов ПЖТ по 14 показателям клинико-инструментального обследования. Наибольшее число различий между этими группами выявлено при анализе длительности комплекса QRS по стандартной ЭКГ ($n=5$) и оценке показателей ЭхоКГ ($n=4$). При этом оценка показателей сократимости миокарда ЛЖ по ЭхоКГ и РВГ, дисперсий и длительности интервалов JT и QT по ЭКГ, а также параметров СУЭКГ не позволяла выявить отличительные признаки, свойственные исследуемым группам больных.

По результатам ROC-анализа в каждой из трех групп параметров клинико-инструментального обследования удалось выявить по одному показателю, позволяющему наилучшим образом разделять исследованных больных на пациентов с наличием и отсутствием «поздних» рецидивов ПЖТ. Этими показателями были: 1) КСР ЛЖ по ЭхоКГ, 2) длительность комплекса QRS в отведении V₁ по стандартной ЭКГ, 3) максимальная ЧСС синусового ритма за сутки, по данным ХМЭКГ.

Для выявления предикторов «поздних» рецидивов ПЖТ у больных три показателя, продемонстрировавшие в каждой из групп признаков наивысшую диагностическую значимость по результатам ROC-анализа, были включены в процедуру множественной регрессии (табл. 2). Параметры, представляющие собой непрерывные величины, перед проведением анализа были трансформированы в диагностические признаки, обозначаемые дискретными величинами. По результатам множественного регрессионного анализа предикторами «поздних» рецидивов ПЖТ являлись: 1) длительность комплекса QRS в отведении V₁ по стандартной ЭКГ, равная или превышающая 110 мс и 2) максимальная ЧСС за сутки, по данным ХМЭКГ, превышающая 108 уд/мин. Третий признак – КСР ЛЖ по ЭхоКГ, превышающий 45 мм – по итогам множественной регрессии не удовлетворял критериям статистической значимости для независимого предиктора «поздних» рецидивов ПЖТ (см. табл. 2). В то же время пограничное значение коэффициента значимости для данного признака ($p=0,065$) позволило считать его потенциальным предиктором «поздних» рецидивов ПЖТ.

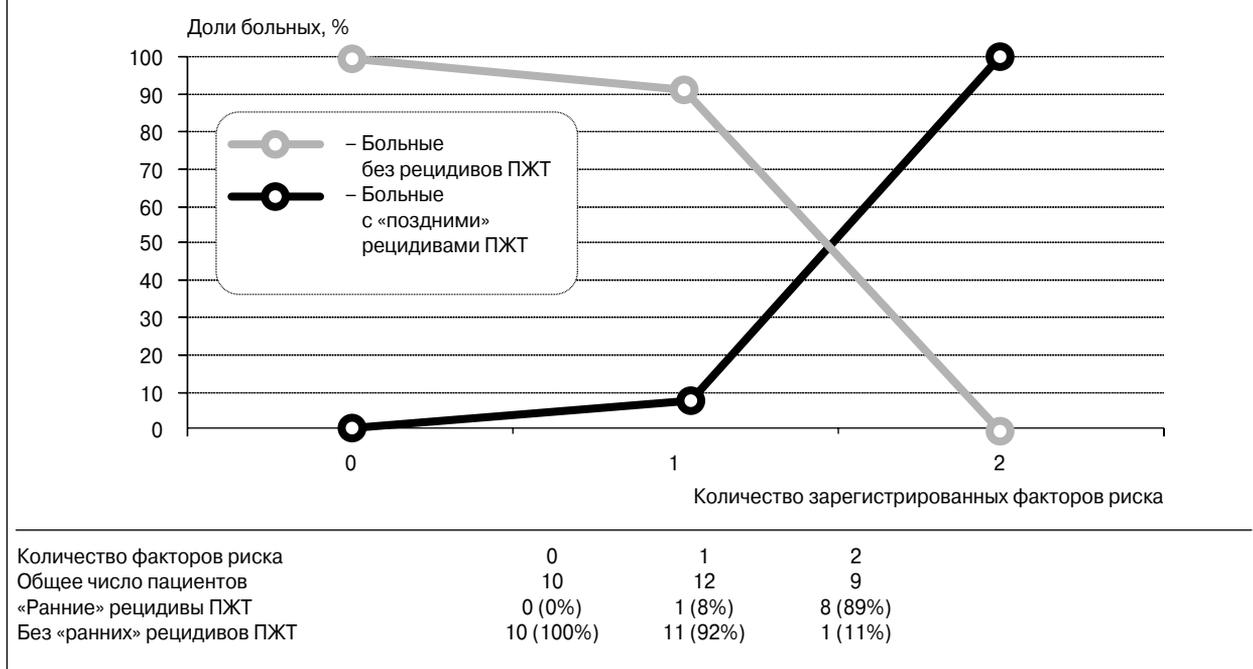
Оценка вероятностей достижения «конечных точек» исследования у пациентов группы 1 в зави-

симости от длительности комплекса QRS в отведении V₁ по ЭКГ показала, что у больных со значением этого интервала более либо равным 110 мс риск «поздних» рецидивов ПЖТ был в 2,8 раза выше (ДИ 1,3–6,4), чем у лиц с его значениями менее 110 мс (см. табл.2). Определение относительного риска достижения «конечных точек» исследования в зависимости от значений максимальной ЧСС, по данным ХМЭКГ, было невозможно в связи с полным отсутствием «поздних» рецидивов ПЖТ у 10 пациентов со значениями данного показателя менее 108 уд/мин (см. табл. 2). При этом у 9 (43%) из 21 больного группы 1, имевшего, по данным ХМЭКГ, максимальную ЧСС синусового ритма большую либо равную 108 уд/мин, отмечены «поздние» рецидивы ПЖТ. Риск возникновения «поздних» рецидивов ПЖТ у пациентов с КСР ЛЖ, по ЭхоКГ, более 4,5 см был в 3 раза выше (ДИ 1,2–7,9), чем у остальных больных группы 1. Так, «поздние» рецидивы ПЖТ отмечены у 7 (64%) из 11 больных ПЖТ, имевших КСР ЛЖ > 4,5 см, но лишь у 2 (10%) из 20 пациентов, у которых КСР не превышал 4,5 см.

Прогнозирование «поздних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1 было возможно на основании оценки ширины комплекса QRS в отведении V₁ на ЭКГ и максимальной ЧСС за сутки, по данным ХМЭКГ (рис. 7). Так, у всех 10 больных с благоприятными значениями предикторов (длительность комплекса QRS в отведении V₁, по данным ЭКГ, меньше 110 мс, максимальная ЧСС за сутки, по данным ХМЭКГ, меньше 108 уд/мин), а также у 11 (92%) из 12 пациентов, имевших прогностически неблагоприятное значение только одного из этих предикторов, отсутствовали «поздние» рецидивы ПЖТ. Напротив, у 8 (89%) из 9 больных, имевших прогностически неблагоприятные значения обоих предикторов, имели место «поздние» рецидивы ПЖТ. Таким образом, выявление у больных группы 1 неблагоприятных значений двух вышеуказанных предикторов рецидивов ПЖТ позволяет прогнозировать возникновение «поздних» рецидивов ПЖТ с чувствительностью 89% и специфичностью 95%.

Кривые рецидивирования ПЖТ в течение 5 лет наблюдения у больных группы 1 в зависимости от количества имеющихся факторов риска «поздних» рецидивов ПЖТ представлены на рис. 8. Обращает на себя внимание, что у 1 пациента с отсутствием вышеуказанных факторов риска и у 3 (21%) больных с наличием одного такого фактора имели мес-

Рис. 7. Частота выявления «поздних» рецидивов ПЖТ у больных группы 1 в зависимости от количества выявленных факторов риска.



то «ранние» рецидивы ПЖТ. В то же время «ранние» рецидивы ПЖТ отмечены у 7 (44%) больных, имевших 2 фактора риска «поздних» рецидивов ПЖТ. При этом различия по частоте возникновения «ранних» рецидивов ПЖТ между пациентами с отсутствием, наличием одного или второго фактора риска «поздних» рецидивов ПЖТ не достигали критериев статистической значимости ($p=0,07$).

Определение интегральных предикторов рецидивов ПЖТ у больных группы 1. Для создания интегральной модели прогнозирования рецидивов ПЖТ у больных группы 1 были использованы результаты всех ROC-анализов показателей клинико-инструментального обследования, выполненных для отбора диагностических признаков, ассоциированных с рецидивами ПЖТ в различные сроки наблюдения за больными. Как видно из данных табл. 3, всего было выявлено 9 таких признаков, из них первые 6 были ассоциированы с возникновением «ранних», а последние 3 – «поздних» рецидивов ПЖТ. Обращало на себя внимание то, что один признак – значение КСР ЛЖ $>4,5$ см – мог быть использован для прогнозирования как «ранних», так и «поздних» рецидивов ПЖТ.

В результате множественного регрессионного анализа были выявлены три интегральных предиктора (фактора риска) возникновения рецидивов ПЖТ, а именно: 1) КСР ЛЖ >45 мм, по данным ЭхоКГ; 2) дисперсия интервала QT (верх.) свыше 80 мс по 12 отведениям ЭКГ; 3) максимальная ЧСС синусового ритма более 108 уд/мин, по данным ХМЭКГ.

Полученные данные позволили построить кривые рецидивирования ПЖТ в зависимости от количества имеющихся интегральных факторов риска у больных группы 1 (рис. 9). У всех 10 больных, не имевших ни одного из вышеописанных факторов риска, а также у 12 (92%) из 13 пациентов, имевших лишь один такой фактор риска, отсутствовали рецидивы ПЖТ в течение 5-летнего наблюдения. Напротив, у 13 (87%) из 15 больных, имевших по два вышеупомянутых фактора риска и у всех 6 больных

с тремя такими факторами регистрировались рецидивы ПЖТ. Обращало на себя внимание то, что больные с тремя факторами риска имели исключительно «ранние» рецидивы ПЖТ, в то время как пациенты с двумя факторами риска имели преимущественно «поздние» рецидивы ПЖТ. Таким образом, наличие не менее двух интегральных факторов риска позволяло прогнозировать рецидивы ПЖТ у больных группы 1 с чувствительностью 90% и специфичностью 96%.

Анализ факторов, предрасполагающих к возникновению рецидивов ПЖТ у больных группы 2. Рецидивы ПЖТ были документированы у 6 (35%) больных группы 2, которые составили подгруппу «Рецидивы». Подгруппу «Без рецидивов» составили 11 пациентов, не имевших в течение периода наблюдения рецидивов ПЖТ. Сравнительный анализ показателей клинико-инструментального обследования выявил 24 статистически значимых различий между подгруппами с наличием и отсутствием рецидивов ПЖТ. Сопоставление использованных методов клинико-инструментального обследования больных показало, что наибольшее число различий между подгруппами выявлялось при анализе длительностей интервалов JT и QT по стандартной ЭКГ ($n=10$) и оценке показателей ВРС ($n=4$).

По результатам ROC-анализа в каждой из подгрупп параметров клинико-инструментального обследования удалось выявить по одному показателю, позволяющему наилучшим образом разделять исследованных больных на пациентов с наличием и отсутствием рецидивов ПЖТ. Этими показателями были: 1) «базальная» ЧСС по ЭКГ, 2) длительность интервала JT (верх.) в отведении V₄ по ЭКГ, 3) время быстрого наполнения ЛЖ сердца по РВГ, 4) длительность интервала I40 по СУЭКГ, 5) переднезадний размер левого предсердия по ЭхоКГ, 6) признаки резистентности ПЖТ к β -адреноблокаторам и/или верапамилу, по данным лекарственного тестирования.

Для выявления предикторов рецидивов ПЖТ у больных три показателя, продемонстрировавшие в

Рис. 8. Кривые рецидивирования ПЖТ в течение 5 лет наблюдения у больных группы 1 в зависимости от количества имеющихся факторов риска «поздних» рецидивов ПЖТ. (Факторы риска см. в тексте.)

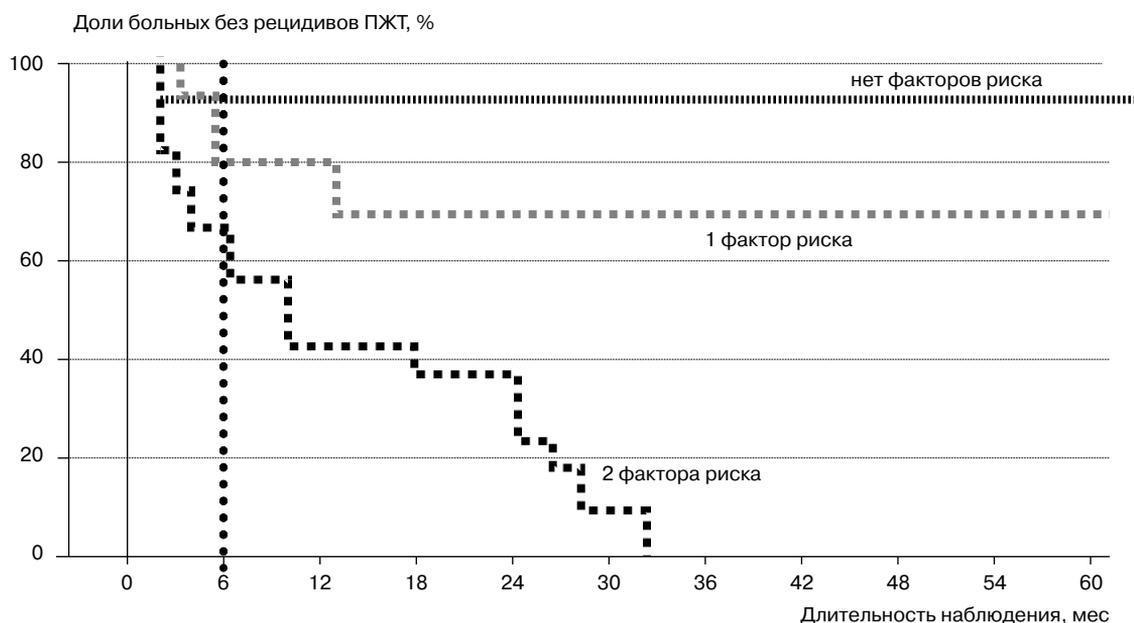


Таблица 3. Результаты интегрального анализа факторов, предрасполагающих к возникновению рецидивов ПЖТ у больных группы 1

Наиболее ценные диагностические признаки, отобранные по результатам ROC-анализа	Чувствительность и специфичность признаков		ОР (95% ДИ)
	в отношении «ранних» рецидивов ПЖТ	в отношении «поздних» рецидивов ПЖТ	
1. ИЛС ЛЖ более 5 Ед по ЭхоКГ	81%, 48%	Не отобран	–
2. КСР ЛЖ более 4,5 см по ЭхоКГ	100%, 64%	См. п. 9	–
3. Макс.ИА ЛЖ более 3 Ед (РВГ)	78%, 67%	Не отобран	–
4. Значение D QT (верх.) свыше 80 мс по 12 отведениям ЭКГ	73%, 88%	Не отобран	8,3 (3–25)
5. Длительность комплекса QRS более 120 мс в отведении V₂ по стандартной ЭКГ	67%, 91%	Не отобран	5,3 (2–15)
6. Отсутствие эффекта ААП (полного или частичного) по результатам лекарственного тестирования	56%, 90%	Не отобран	2,4 (1,3–4,5)
7. Длительность комплекса QRS в отв. V₁ ≥ 110 мс (ЭКГ)	Не отобран	67%, 95%	2,8 (1,3–6,4)
8. Макс. ЧСС за сутки более 108 уд/мин по ХМЭКГ	Не отобран	43%, 100%	
9. КСР ЛЖ более 45 мм по ЭхоКГ	См. п. 2	64%, 90%	3,0 (1,2–7,9)

Примечание. ОР – относительный риск развития события при указанном значении признака, D – дисперсия интервала; жирным шрифтом выделены независимые предикторы «ранних» и «поздних» рецидивов ПЖТ, по данным множественных регрессионных анализов.

каждой из групп признаков наивысшую диагностическую значимость по результатам ROC-анализа, были включены в процедуру множественной регрессии (табл.4). Параметры, представляющие собой непрерывные величины, перед проведением анализа были трансформированы в диагностические признаки, обозначаемые дискретными величинами. По результатам множественного регрессионного анализа предикторами рецидивов ПЖТ являлись: 1) длительность низкоамплитудного окончания фильтрованного комплекса QRS свыше 35 мс по СУ-ЭКГ и 2) «базальная» ЧСС менее 65 уд/мин.

Для оценки вероятности возникновения рецидивов ПЖТ у больных группы 2 было достаточно определить количество предикторов с неблагоприятными (выходящими за указанные границы) значениями. Так, рецидивы ПЖТ отсутствовали у всех 6 больных с благоприятными значениями обоих

предикторов, а также у 5 из 5 пациентов, имеющих прогностически неблагоприятное значение только 1-го предиктора. Напротив, у всех 6 больных с прогностически неблагоприятными значениями обоих предикторов имели место рецидивы ПЖТ (рис. 10). Таким образом, сочетание неблагоприятных значений двух вышеуказанных признаков позволяет прогнозировать возникновение рецидивов ПЖТ у больных группы 2 со 100% чувствительностью и специфичностью.

Обсуждение

Больные ПЖТ представляют собой крайне гетерогенную группу пациентов, различающуюся по этиологии заболевания миокарда, состоянию сократительной функции ЛЖ, показателям внутрижелудочковой проводимости и реполяризации миокарда, а также по многим другим признакам [16]. Эта неод-

Рис. 9. Кривые достижения «конечных точек» исследования у больных группы 1 в зависимости от количества интегральных факторов риска рецидивов ПЖТ. (Факторы риска см. в тексте.) n – число пациентов с соответствующим количеством факторов риска.

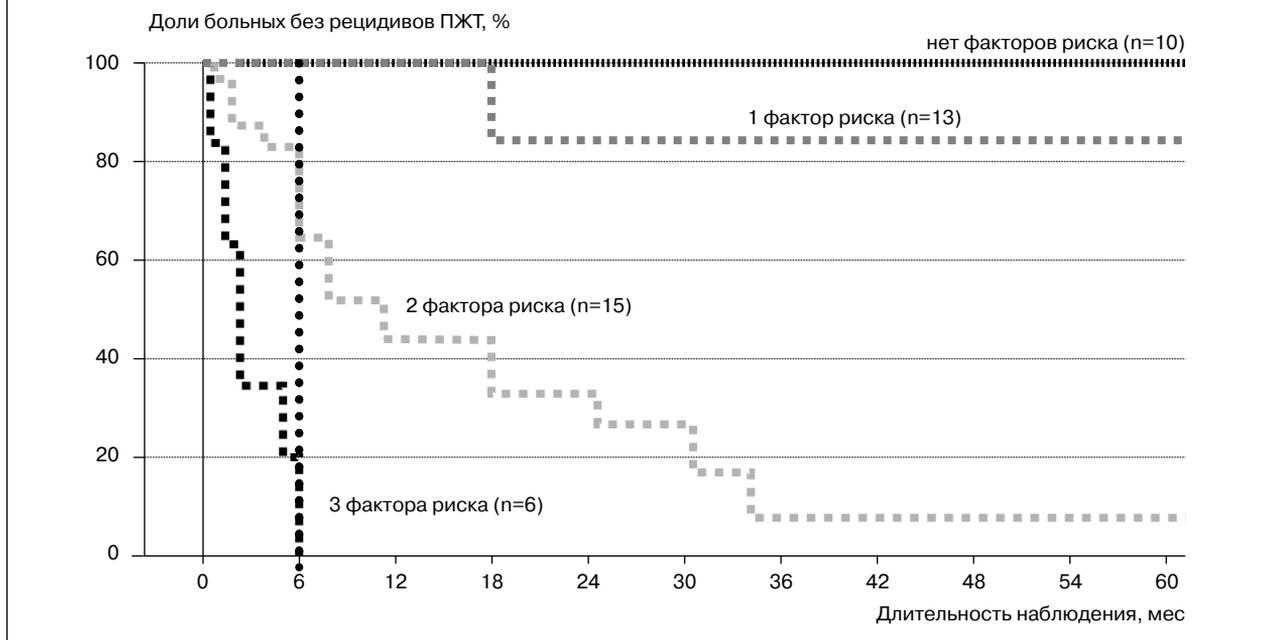
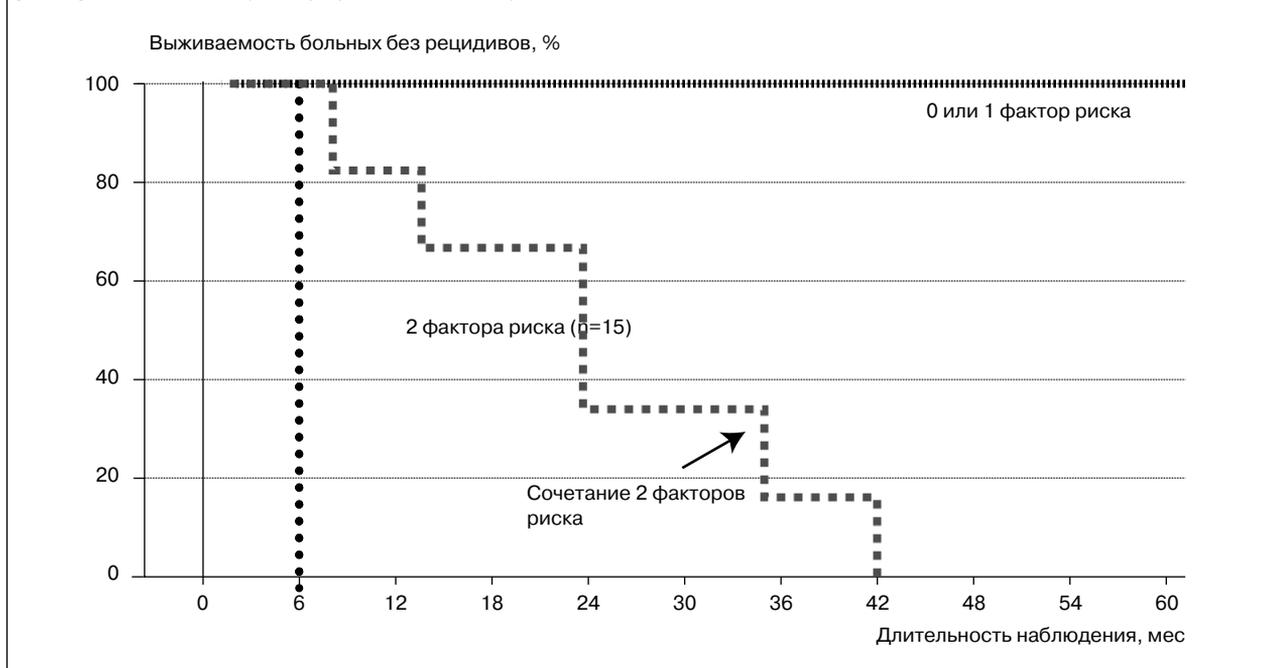


Рис. 10. Кривые достижения «конечных точек» исследования у больных группы 2 в зависимости от количества факторов риска рецидивов ПЖТ. (Факторы риска см. в тексте.)



народность, с одной стороны, предопределяет различный прогноз у разных больных ПЖТ, а с другой – требует обязательного учета при выборе тактики противоаритмического лечения [1–4]. Однако при всем обилии современных исследований, посвященных прогнозированию возникновения ПЖТ у различных категорий кардиологических больных, практически отсутствуют работы, направленные на выявление факторов, предопределяющих эффективность лекарственной терапии по профилактике рецидивов ПЖТ. В настоящей работе с этой целью одновременно исследованы более 200 показателей клинико-инструментального обследования, что позволило определить, какие именно нарушения внутрижелудочковой проводимости, реполяризации

миокарда желудочков, а также маркеры структурного поражения сердца и показатели хронотропной функции сердца имеют наибольшую прогностическую значимость в отношении перспектив применения ААП.

КСР ЛЖ как детерминанта характера ремоделирования ЛЖ. В настоящем исследовании в качестве интегрального предиктора рецидивов ПЖТ у больных с наличием структурного поражения миокарда ЛЖ выступал КСР ЛЖ по ЭхоКГ. Данный показатель, одновременно отражающий степень дилатации полости ЛЖ и снижение его сократимости, в настоящее время рассматривается как одна из важнейших детерминант характера ремоделирования ЛЖ при структурном заболева-

Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа по определению предикторов рецидивов ПЖТ у больных группы 2

Исследуемые признаки	Значения <i>p</i> по данным одно-(1Ф) и многофакторного (МФ) анализов различий между группами		ОШ (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
	<i>p</i> (1Ф)	<i>p</i> (МФ)		
Длительность интервала <i>JT</i> (верх.) в отведении $V_4 < 235$ мс по ЭКГ	<0,04	0,13		
«Базальная» ЧСС менее 65 уд/мин по ЭКГ	0,007	0,01	37 (5–263)	8,3 (3–25)
Время быстрого наполнения ЛЖ > 480 мс по РВГ	0,008	0,56		
Длительность L40 > 35 мс по СУЭКГ	0,03	0,041	27 (4,5–158)	5,3 (2–15)
Переднезадний размер левого предсердия более 32 мм по ЭхоКГ	<0,03	0,72		
Неэффективность β -блокаторов и/или верапамила, по данным лекарственного тестирования	<0,03	0,29		

Примечание. ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск; жирным шрифтом выделены предикторы рецидивов ПЖТ, по данным множественного регрессионного анализа.

нии сердца. По мнению M.Sutton и C.Schott [17], есть все основания полагать, что расширение полости ЛЖ вследствие структурного поражения сердца выше индивидуальных «пороговых» значений запускает «порочный круг» патологических процессов в миокарде, включая дальнейшее растяжение, гипертрофию, «архитектурную» перестройку и апоптоз кардиомиоцитов, что способствует в свою очередь дальнейшему увеличению дилатации и возникновению необратимой систолической дисфункции ЛЖ [18–21]. Таким образом, «дилатация ЛЖ порождает дилатацию ЛЖ». В этой связи примечательны результаты исследований Н.White и соавт. [22] и P.Grauburn и соавт. [23], в которых важнейшими предикторами выживаемости больных являлись КСР и конечный диастолический размер ЛЖ соответственно. Применительно к больным ПЖТ можно полагать, что исходная дилатация полости ЛЖ (в настоящем исследовании КСР > 4,5 см) позволяет наилучшим образом прогнозировать неблагоприятный характер изменений аритмогенного субстрата ПЖТ во времени. А.Камкиным [18] и M.Lab [21] было показано, что дилатация полости ЛЖ приводит к выраженному изменению электрофизиологических свойств в участках, испытывающих нагрузку растяжением. Усугубление имеющихся нарушений внутрижелудочковой проводимости и реполяризации кардиомиоцитов может приводить к модификации аритмогенного субстрата ПЖТ и как следствие к «ускоряющей» эффекту ААП, а также способствовать появлению новых форм ПЖТ, резистентных к подобранному ААП. Важно отметить, что выраженность вышеописанных нарушений тем больше, чем больше размеры структурного поражения сердца и больше объем полости ЛЖ [18–20].

Роль нарушений внутрижелудочковой проводимости. Другим важным результатом настоящей работы явилось обнаружение у больных ПЖТ с наличием поражения миокарда ЛЖ зависимости результатов применения ААП от исходной длительности комплекса *QRS* в правых прекардиальных отведениях ЭКГ. Являясь интегральным показателем внутрижелудочковой проводимости, длительность комплекса *QRS* косвенно отражает степень и рас-

пространенность поражения миокарда ЛЖ. Общеизвестно, что расширение комплекса *QRS* чаще встречается при тяжелых, обширных поражениях миокарда ЛЖ [24]. С другой стороны, нарушение внутрижелудочковой проводимости, прежде всего по левой ножке пучка Гиса, обычно сопровождается асинхронией сокращения миокарда ЛЖ, снижением сократимости и уменьшением времени диастолического наполнения ЛЖ, а также удлинением процесса митральной регургитации [25, 26], что со временем может являться независимой причиной прогрессирования тяжести сердечной недостаточности и приводить к дилатации и снижению сократимости ЛЖ [27]. Результатом этих изменений, как было описано выше, может являться утрата антиаритмического эффекта ААП.

Что же касается группы больных с отсутствием поражения миокарда ЛЖ, то одним из предикторов рецидивов ПЖТ являлся показатель L40 по СУЭКГ > 35 мс. Как известно, СУЭКГ более чувствительна в отношении выявления минимальных нарушений внутрижелудочковой проводимости, чем стандартная ЭКГ, и позволяет выявлять наличие зон замедленного проведения электрических импульсов у больных с нормальной продолжительностью комплекса *QRS* по стандартной ЭКГ [28]. Выявление подобных зон в миокарде позволяет подозревать «склонность» больных к аритмиям с механизмом re-entry, включая ПЖТ. Повидимому, наличие в миокарде желудочков одной или нескольких зон замедленного проведения электрических импульсов указывает на сложность, комплексность аритмогенного субстрата, стойкое подавление которого при помощи ААП представляется более проблематичным. Однако, возможно, что нормальные значения СУЭКГ у больных с отсутствием рецидивов ПЖТ в данной группе указывают на то, эти пациенты имели ПЖТ с альтернативными re-entry патофизиологическими механизмами (аномального автоматизма или триггерной активности), которые, возможно, лучше поддаются антиаритмическому лечению.

Роль нарушений реполяризации миокарда желудочков. В настоящем исследовании ведущим предиктором «ранних» рецидивов ПЖТ у больных с

наличием структурного поражения миокарда ЛЖ являлась дисперсия интервала QT (верх.) более 80 мс по 12 отведениям ЭКГ. Исследования [29, 30] показали, что дисперсия интервалов QT (верх.) и QT (оконч.), превышающая 80–100 мс, является отражением серьезных нарушений реполяризации ЛЖ, а именно наличия выраженной ее неомогенности в различных его отделах. Принимая во внимание то, что исследуемым больным в подавляющем большинстве случаев для длительного приема назначали ААП III класса – амиодарон и соталол, действие которых направлено прежде всего на модификацию процессов реполяризации сердца, можно предполагать, что чем значительней имеющиеся нарушения реполяризации сердца у больного ПЖТ, тем сложнее их коррекция при помощи вышеуказанных ААП и как следствие выше вероятность рецидивирования ПЖТ. В связи с тем, что данный показатель не позволял прогнозировать «поздние» рецидивы в обеих этиологических группах больных, можно предполагать, что дисперсия интервала QT (верх.) может отражать только сиюминутную ситуацию в сердце больного, а именно степень его восприимчивости к ААП III класса в ближайшие дни или месяцы лечения. Что же касается оценки длительных перспектив лекарственного антиаритмического лечения больных ПЖТ, то с этой целью использование дисперсии интервала QT менее информативно и для этого должны использоваться другие показатели.

Роль показателей хронотропной функции сердца. Наиболее неожиданным результатом работы явилось выявление показателей хронотропной функции сердца в качестве предикторов «поздних» рецидивов ПЖТ в подгруппах больных с наличием и отсутствием поражения миокарда ЛЖ. Примечательно, что у пациентов с наличием органического поражения миокарда ЛЖ (группа 1) к рецидивам ПЖТ предрасполагали значения максимальной ЧСС синусового ритма более 108 уд/мин, по данным ХМЭКГ. Во время как у больных без признаков структурного заболевания ЛЖ (группа 2) к ним предопределяло значение «базальной» ЧСС в покое менее 65 уд/мин. Известно, что ЧСС находится под влиянием разнообразных факторов, из которых наиболее важным регулятором является автономная нервная система [31]. Можно полагать, что в группе 1 к отсутствию рецидивов ПЖТ предрасполагала ваготония, защищающая миокард ЛЖ от проаритмических влияний, вызываемых стрессовыми факторами. В связи с этим, представляют интерес результаты исследования MADIT II [27], показавшие, что ЧСС синусового ритма более 80 уд/мин является одним из ранних предикторов развития сердечной недостаточности у больных со структурным поражением миокарда. Эти данные позволяют предположить, что тенденция к симпатикотонии у больных группы 1 с «поздними» рецидивами ПЖТ может отражать большее компенсаторное напряжение симпатoadренальной системы в ответ на структурное поражение миокарда ЛЖ у этих пациентов, а также большую вероятность последующего неблагоприятного ремоделирования миокарда. Что же касается группы 2, можно предполагать, что к отсутствию «поздних» рецидивов ПЖТ в этих случаях предрасполагала симпатикотония.

Целесообразность проведения лекарственных проб у больных ПЖТ. Результаты на-

стоящей работы однозначно указывают на то, что отрицательные результаты тестирования ААП под контролем повторных внутрисердечных ЭФИ или ХМЭКГ являются одним из ведущих предикторов возникновения «ранних» рецидивов ПЖТ у больных с поражением миокарда ЛЖ. Однако опираясь на результаты настоящей работы, у большинства больных ПЖТ можно обойтись без длительной и относительно рискованной процедуры лекарственного тестирования, используя вместо нее оценку двух показателей стандартной ЭКГ: длительность комплекса QRS в отведении V_2 и дисперсию интервала QT (верх.) по 12 отведениям ЭКГ. Например, в случаях, когда оба эти предиктора имеют прогностически благоприятные значения [дисперсия интервала QT (верх.) <80 мс, длительность QRS в отведении V_2 <125 мс], то пациент имеет минимальный риск «раннего» рецидива ПЖТ, даже в случае резистентности к ААП по результатам их тестирования. Целесообразность рутинного проведения последнего в этой связи представляется сомнительной. Напротив, если оба ЭКГ-предиктора имеют прогностически неблагоприятные значения [дисперсия интервала QT (верх.) >80 мс, а длительность QRS в отведении V_2 >120 мс], риск возникновения «раннего» рецидива ПЖТ крайне высок даже в случае положительных результатов тестирования ААП, необходимость в проведении которого снова вызывает сомнение. Таким образом, предпочтительной категорией пациентов для проведения процедуры лекарственного тестирования являются больные с прогностически неблагоприятным значением только одного из вышеуказанных ЭКГ-предикторов. В этом случае результаты фармакологических проб могут явиться решающим фактором по определению степени риска возникновения «ранних» рецидивов ПЖТ у больных с поражением миокарда ЛЖ.

В заключение хотелось бы затронуть еще два аспекта. Во-первых, выявление у больных предикторов «ранних» рецидивов ПЖТ сопряжено с наиболее высоким риском внезапной смерти больных, в связи с чем они нуждаются в скорейшем, первоочередном применении ИКВД или других нефармакологических методов лечения [7, 16]. Во-вторых, полученные в настоящей работе результаты указывают на то, что «поздние» рецидивы ПЖТ у больных со структурным поражением миокарда ЛЖ могут быть следствием неблагоприятного течения процессов ремоделирования сердца. Эта версия требует проверки в специально спланированном проспективном исследовании. В случае подтверждения данной гипотезы представляется целесообразным целенаправленное проведение этим больным мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования тяжести сердечной недостаточности, включая имплантацию ресинхронизирующих устройств [32] и применение альтернативных методов лечения.

Выводы

1. Предикторами «ранних» (в первые 6 мес наблюдения) рецидивов ПЖТ на фоне применения ААП у больных с наличием структурного поражения миокарда ЛЖ являются: дисперсия интервала QT (верх.) по 12 стандартным отведениям ЭКГ >80 мс, длительность комплекса QRS в отведении V_2 по стандарт-

ной ЭКГ более 120 мс, а также отсутствие эффекта ААП (полного или частичного) от лекарственного тестирования.

2. Предикторами «поздних» рецидивов ПЖТ на фоне лекарственной антиаритмической терапии у больных с наличием органического поражения миокарда ЛЖ являются: длительность комплекса QRS в отведении V₁ по стандартной ЭКГ >110 мс и значенные максимальной ЧСС синусового ритма более 108 уд/мин по ХМЭКГ.

3. У больных с органическим поражением миокарда ЛЖ интегральными факторами, предрасполагающими к отсутствию рецидивов ПЖТ на фоне применения ААП являются: КСР ЛЖ по ЭхоКГ <4,5 см, дисперсия интервала QT (верх.) по 12 отведениям ЭКГ <80 мс и максимальная ЧСС синусового ритма, по данным ХМЭКГ, не превышающая 108 уд/мин.

4. Предикторами отсутствия рецидивов ПЖТ на фоне применения ААП у больных без признаков поражения миокарда ЛЖ являются: длительность низкоамплитудного окончания фильтрованного комплекса QRS не более 35 мс по СУЭКГ и значение «базальной» ЧСС, превышающее 65 уд/мин.

Литература

1. Bigger JT Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1984; 54: 3D–8D.
2. Josephson ME. Evaluation of antiarrhythmic agents. Chapter 14 in «Clinical cardiac electrophysiology. Technique and interpretation.» Second edition. 1993 Lea and Febiger.
3. Willems A, Tussen J, van Capelle F et al, on behalf of the Dutch ventricular tachycardia study group of the interuniversity cardiology Institute of the Netherlands. Determinants of prognosis in symptomatic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation late after myocardial infarction. *JACC* 1990; 16: 521–30.
4. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Eur Heart J* 2006; 27: 2099–140.
5. Peters NS. Drugs for ventricular arrhythmias in the era of the implantable cardioverter defibrillator. *Eur Heart J* 1999; 20: 321–3.
6. Hallstrom AP, McAnulty JH, Wilkoff BL et al. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator (AVID) Trial Investigators. Patients at lower risk of arrhythmia recurrence: a subgroup in whom implantable defibrillators may not offer benefit. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillator (AVID) Trial Investigators. JACC* 2001; 37: 1093–9.
7. Sheldon R, Connolly S, Krabak A et al. Identification of patients most likely to benefit from implantable cardioverter-defibrillator therapy: the Canadian Implantable Defibrillator Study. *Circulation* 2000; 101: 1660–4.
8. Caruso AC, Marcus FI, Hahn EA et al. Predictors of arrhythmic death and cardiac arrest in the ESVEM trial. *Circulation* 1997; 96: 1888–92.
9. Brebilla-Perrot B, Claudon O, Houriez P et al. Absence of change of signal-averaged electrocardiogram identifies patients with ventricular arrhythmias who are non-responders to amiodarone. *Int J Cardiol* 2002; 83: 47–55.
10. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M et al. Excessive increase in QT interval and dispersion of repolarization predict recurrent ventricular tachyarrhythmia after amiodarone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 901–9.
11. Nul DR, Doval HC, Gurrancelli HO et al. Heart rate is a marker of amiodaron mortality reduction in severe heart failure. *JACC* 1997; 29: 1199–205.
12. Watanabe H, Chinusbi M, Washizuka et al. Electrophysiologic study-guided therapy with sotalol for life threatening ventricular tachyarrhythmias. *PACE* 2005; 28: 285–90.
13. Lepeskin E, Surawicz B. The measurement of the Q-T interval of the electrocardiogram. *Circulation* 1952; 6: 378–88.
14. Атьков О.Ю., Сергакова Л.М., Митина И.Н. Ультразвуковые методы исследования сердца. «Руководство для врачей под редакцией Е.И.Чазова. Болезни сердца и сосудов.» Глава 25. М.: «Медицина», 1992.
15. Голицын С.П., Малахов В.И., Бакалов С.А. и др. Диагностика и возможности противоаритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца. *Тер. архив.* 1991; 63: 38–44.
16. Josephson ME. Recurrent ventricular tachycardia. Chapter 12 in «Clinical cardiac electrophysiology. Technique and interpretation.» Second edition 1993 Lea and Febiger.
17. Sutton MSJ, Schott CH. A prediction rule for left ventricular dilatation post-MI? *Eur Heart J* 2002; 23: 509–11.
18. Камкин А.Г., Ярыгин В.Н., Киселева И.С. «Механоэлектрическая обратная связь в сердце». М.: «Натюрморт», 2003.
19. Cobn JN, Ferrari R, Shrype N, on behalf of an International Forum on cardiac remodeling. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *JACC* 2000; 35: 569–82.
20. Cheng W, Li B, Kajstura O, Li P et al. Stretch-induced programmed myocyte cell death. *J Clin Invest* 1995; 96: 2247–59.
21. Lab MJ. Mechanoelectric feedback (transduction) in heart: concepts and implications. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 3–14.
22. White HD, Norris RM, Brown MA et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
23. Grayburn PA, Appleton ChP, DeMaria AN et al, on behalf of the BEST Trial Echocardiographic Substudy Investigators. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure. *JACC* 2005; 45: 1064–71.
24. Breidhardt T, Christ M, Matti M et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart* 2007; 93: 1093–7.
25. Grines LC, Basbre TM, Boudoulas H et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989; 79: 845–53.
26. Ziao HB, Brecker SJ, Gibson DG. Effect of abnormal activation on the time course of left ventricular pressure pulse in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1992; 68: 403–7.
27. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II Investigators. Causes and consequences of heart failure after prophylactic implantation of a defibrillator in the multicenter automatic defibrillator implantation trial II. *Circulation* 2006; 113: 2810–7.
28. Engel G, Beckerman JG, Froelicher VF et al. Electrocardiographic arrhythmia risk testing. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 365–432.
29. Jordaens IJ. The clinical value of QT dispersion: new perspectives on the assessment of cardiac repolarization more than 75 years after Bazett's formula. *Europace*. 1999; 1: 73–6.
30. Walter T, Griessl G, Kluge P, Neugebauer A. QT dispersion in surface ECG and QT dynamics in long-term ECG in patients with coronary heart disease in the chronic post-infarct stage with and without ventricular tachyarrhythmias—correlation with other risk parameters. *Z Kardiol* 1997; 86: 204–10.
31. Кулеинова Э.В. Частота сердечных сокращений как фактор риска у больных ишемической болезнью сердца. *Вестни. аритмол.* 1999; 13: 75–83.
32. Cleland JGF, Tageldien A, Maarouf N, Hobson N. Patients with heart failure who require an implantable defibrillator should have cardiac resynchronisation routinely. *Heart* 2008; 94: 963–6.

А.П.Савченко, Б.А.Руденко

Клинический опыт применения современных стентов с лекарственным покрытием в лечении ишемической болезни сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК
Минздравсоцразвития, Москва

Резюме

Цель. Изучить эффективность имплантации стентов Cypher и отдаленные результаты этого вмешательства у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), определить морфологические и клинические факторы, влияющие на течение заболевания после эндоваскулярного лечения.

Материалы и методы. В исследование включили 1221 больного ИБС. Однососудистое коронарное поражение имели 693 (56,8%) пациента, двухсосудистое – 344 (28,2%), трехсосудистое – 184 (15%) пациента. Имплантировали 1967 стентов.

Результаты. Частота успешной реканализации окклюзий составила 83,9%, частота успешных вмешательств на стенозах – 99,2%. В течение первого года наблюдения умерли 0,4% больных, трансмуральный инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 1,1% пациентов, ИМ без зубца Q – 0,7% пациентов. Рецидив стенокардии наблюдали у 11,3% больных. Частота развития позднего тромбоза стента составила 1,6%, частота развития рестеноза – 3,1%. Фактором, достоверно повышающим риск тромбоза стента в течение 1-го года после имплантации, было прекращение больными приема антиагрегантных препаратов. Факторами, достоверно повышающими риск возникновения рестеноза, было наличие сахарного диабета и стентирование шунтов. В течение 2-го года наблюдения умерли 0,6% больных, трансмуральный ИМ перенесли 1,5% пациентов, ИМ без зубца Q – 0,8%. Рецидив стенокардии наблюдали у 7,8%. Частота позднего тромбоза составила 1,8%, частота прогрессирования атеросклероза в нестентированных сегментах – 8%. Факторами, достоверно повышающими риск тромбоза стента в течение второго года после имплантации, были почечная недостаточность и фракция выброса левого желудочка менее 40%. Через 5 лет после проведенного лечения обследовали 268 пациентов. Сравнительный анализ показал достоверно более высокую выживаемость больных, которым проводили реканализацию хронической окклюзии, чем выживаемость больных с медикаментозным лечением. Независимыми факторами, повышающими риск развития коронарных осложнений, были поражение передней нисходящей артерии и наличие сахарного диабета.

Заключение. Современные эндоваскулярные вмешательства с использованием стентов с лекарственным покрытием эффективны и безопасны при лечении различных морфологических форм коронарного атеросклероза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, интервенционное лечение, стенты с лекарственным покрытием.

A.P.Savchenko, B.A.Rudenko

Clinical experience with current drug-eluting stents used in the treatment of coronary heart disease

A.L.Myasnikov Institute of clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Summary

Aim. To study the efficiency of Cypher stent implantation and the long-term results of this intervention in patients with coronary heart disease (CHD) and to define morphological and clinical factors influencing the course of the disease after endovascular treatment.

Subjects and methods. The study included 1221 patients with CHD. One-vessel lesion was present in 693 (56,8%) patients; two- and three-vessel lesions were in 344 (28,2%) and 184 (15%) patients, respectively. 1967 stents were implanted.

Results. The rate of successful occlusion recanalization was 83,9%; that of successful interventions for stenoses was 99,2%. Within the first year of a follow-up, 0,4% of the patients died, 1,1% sustained transmural myocardial infarction (MI) and 0,7% had non-Q-wave MI. A recurrence of angina pectoris was observed in 11,3% of the patients. The rate of late stent thrombosis was 1,6%; that of restenosis was 3,1%. The factor considerably increasing the risk for stent thrombosis within the first year after the implantation was the discontinuation of antiaggregatory agents by patients. The factors significantly increasing the risk for restenosis were diabetes mellitus and shunt stenting. Within the second of a follow-up, 0,6% of the patients died, 1,5% sustained transmural MI and

0,8% had non-Q-wave MI. A recurrence of angina pectoris was observed in 7.8% of the patients. The rate of late thrombosis was 1,8%; that of progressive atherosclerosis was 8%. The factors significantly increasing the risk for stent thrombosis within the second year after the implantation were renal failure and left ventricular ejection fraction less than 40%. Two hundred and sixty-eight patients were examined 5 years after therapy. A comparative analysis showed a significantly higher survival in the patients who had undergone recanalization of chronic occlusion than that in the drug-treated patients. The independent factors increasing the risk for coronary complications were anterior descending artery lesion and diabetes mellitus.

Conclusion. Current endovascular interventions using drug-eluting stents are effective and safe in the treatment of different morphological forms of coronary atherosclerosis.

Key words: coronary heart disease, interventional treatment, drug-eluting stents.

Контактная информация:

Савченко А. П. – доктор мед. наук, проф., руководитель лаборатории ангиографии

Руденко Б. А. – доктор мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории ангиографии, (495)414-63-90, e-mail borisrudenko@rambler.ru, 121552, Москва, 3-я Черепковская, д.15А

Концепция локальной доставки к пораженному органу лекарственного препарата с помощью носителей различного типа является одной из перспективных областей современной медицины. Можно сказать, что в области эндоваскулярного лечения ишемической болезни сердца (ИБС) практический эффект от применения этой технологии реализован с наибольшей эффективностью. Именно благодаря появлению коронарных стентов с лекарственным покрытием (СЛП) эндоваскулярные методы заняли важную позицию в лечении ИБС. Благодаря антипролиферативным свойствам препаратов, нанесенным на металлическую основу эндопротеза, достигнуто радикальное снижение частоты развития рестеноза стентов. В настоящее время наибольший клинический опыт накоплен по использованию стентов Surpher, покрытых антибиотиком рапамицином, обладающим цитостатическим и иммуносупрессивным действием. Высокая эффективность этого препарата в качестве средства профилактики рестеноза доказана в крупных рандомизированных исследованиях, наиболее известными из которых являются RAVEL и SIRIUS [1, 2]. Применение коронарных стентов Surpher сопровождалось выраженным подавлением пролиферативных реакций в месте имплантации эндопротеза и снижением частоты развития рестеноза в среднем до 4–5%. Высокая эффективность стентов с этим типом лекарственного покрытия показана при лечении различных форм ИБС и при различных морфологических формах атеросклеротического поражения. Существенно улучшились отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств у больных нестабильной стенокардией, острым инфарктом миокарда, сахарным диабетом (СД), сопутствующей ИБС. Эндоваскулярное лечение с использованием стентов Surpher стало реальной альтернативой операции коронарного шунтирования при многососудистом коронарном поражении, поражении ствола левой коронарной артерии, рестенозе ранее имплантированного стента.

Широкое внедрение в клиническую практику установки СЛП позволило радикально улучшить отдаленные результаты лечения. Благодаря малотравматичности коронарного стентирования восстановили трудоспособность пациента возможно в максимально короткие сроки, а непрерывное совершенствование эндоваскулярного инструментария неуклонно повышает безопасность и отдаленную эффективность лечения. В США, мировом лидере по производству и применению эндоваскулярных технологий, количество

коронарных стентирований в год превышает годовое количество операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) и составляет более 600 000 процедур. В России за последние несколько лет количество коронарных стентирований увеличивается, тем не менее, выполняемые ежегодно 15 тыс. этих эндоваскулярных операций составляют лишь малую часть от реальной потребности в этом виде лечения. Осложняется ситуация также тем, что значительный клинический опыт, позволяющий выполнять вмешательства безопасно, в России имеют только несколько крупных медицинских центров.

Накопленный многолетний материал использования СЛП заставил столкнуться с проблемой развития позднего тромбоза стента, который является драматической клинической ситуацией и сопровождается высокой летальностью. На Европейском конгрессе инвазивных кардиологов в сентябре 2006 г. были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о высокой частоте позднего тромбоза СЛП в течение первого года после вмешательства (1,6–1,8%). Было также показано, что риск позднего тромбоза СЛП сохраняется на стабильном уровне и в течение второго года после вмешательства [3–5]. Внедрение в клиническую практику метода внутрисосудистого ультразвукового исследования (УЗИ) позволило выявить морфологические предпосылки развития позднего тромбоза стента. Внутрисосудистые УЗИ, произведенные через 6 и 9 мес после имплантации СЛП, выявили низкую степень (менее 50% поверхности стента) эпителизации эндопротезов [6]. При проведении ангиоскопического обследования 15 покрытых рапамицином стентов и 22 непокрытых металлических стентов через 6 мес после имплантации все 22 непокрытых стента имели полное покрытие эпителием, в то время как только 2 (13%) стента с рапамицином имели полную эпителизацию [7].

С 2001 по 2008 г. в лаборатории ангиографических методов исследования Института клинической кардиологии им. А.Л.Мяникова РКНПК было проведено более 1200 эндоваскулярных вмешательств у больных, в том числе со сложными морфологическими формами коронарного атеросклероза. При вмешательствах на осложненных поражениях были использованы передовые достижения в области инвазивной кардиологии, которые внедрялись в клиническую практику одновременно с их появлением в ведущих клиниках Европы и Америки: стенты Surpher с рапамициновым покрытием, новые методы реканализации хрониче-

ских коронарных окклюзий (ХКО) и реконструкции бифуркаций коронарного русла, эндоваскулярные фильтры для предупреждения микроэмболизации.

В настоящей работе отражен многолетний опыт применения современных методов лечения у больных с тяжелыми морфологическими формами коронарного атеросклероза с изучением эффективности и отдаленных результатов вмешательств у различных категорий больных ИБС, определены морфологические и клинические факторы, влияющие на прогноз больных после эндоваскулярных вмешательств.

Материалы и методы

Общее число больных, включенных в исследование, составило 1221, большинство из них мужчины – 892 (73,1%). Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1. Функциональный класс (ФК) стенокардии определяли согласно критериям Канадской ассоциации кардиологов.

Однососудистое коронарное поражение наблюдали у 693 (56,8%) пациентов, двухсосудистое – у 344 (28,2%) пациентов, трехсосудистое – у 184 (15%). Общее количество пораженных коронарных сегментов, где выполнялось стентирование, составило 1952. Стенозы неосложненной морфологии (тип А) были выявлены у 26,8% больных, стенозы типа В – у 31,5%, стенозы с осложненной морфологией (тип С) – у 23% больных. Хронические окклюзии наблюдали у 18,7% больных. Всего было имплантировано 1967 стентов Cypher, среднее количество их на 1 пациента составило $1,8 \pm 0,8$.

Имплантацию стентов при стенозе ствола левой коронарной артерии выполняли у 14 (0,8%) пациентов, стентирование стенозов протяженностью более 30 мм проводили у 310 (15,9%) пациентов, реконструкцию бифуркаций выполняли 492 (25,2%) больным, вмешательства на сосудах диаметром менее 2,5 мм проводили у 366 (18,7%) больных, на аутовенозных шунтах – у 196 (10,7%), на маммарокоронарных шунтах – у 28 (1,9%) больных, на лучевых шунтах – у 18 (1,3%), устранение рестеноза ранее имплантированного стента проводили у 112 (5,7%) пациентов.

Результаты лечения анализировали по прошествии 1 года и 2 лет после проведенного вмешательства. Клиническую эффективность процедуры оценивали по наличию или отсутствию приступов стенокардии, наличию или отсутствию осложнений (летальный исход, инфаркт миокарда – ИМ). Помимо этого, у пациентов с реканализацией ХКО был выполнен анализ 5-летней выживаемости в сравнении с выживаемостью больных с медикаментозным лечением. Пациентам с признаками ишемии миокарда проводили рентгеноконтрастную коронарную ангиографию. По результатам ангиографии оценивали частоту выявления бинарного рестеноза, частоту развития позднего тромбоза стента. Выделяли документированный поздний тромбоз стента, тромбоз высокой степени вероятности (развитие ИМ в бассейне стентированной артерии при отсутствии признаков тромбоза на ангиограмме вследствие лекарственного или эндогенного тромболизиса), вероятный тромбоз (развитие ИМ в бассейне стентированной артерии, когда ангиография не

проводилась). По результатам 1- и 2-летнего наблюдений выполняли многофакторный анализ предикторов развития коронарных осложнений в отдаленном периоде, а также предикторов рестеноза и позднего тромбоза стента. Многофакторный анализ проводили методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (0 – нет осложнений, 1 – есть осложнения). Этот анализ проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS с пошаговым отбором в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости.

Результаты

Госпитальные результаты. Ангиографически успешным считали результат, при котором эндоваскулярное вмешательство заканчивалось с остаточным стенозом менее 30% в месте имплантации стента, кровотоком по градации TIMI не ниже III степени при отсутствии признаков тромбоза магистрального сосуда, окклюзии боковых ветвей и других осложнений (перфорация сосуда). В табл. 2 представлены непосредственные ангиографические результаты эндоваскулярного лечения с использованием стентов Cypher.

По данным ангиографии, частота успешной реканализации хронических окклюзий составила 83,9% (317 из 378). Техническими причинами безуспешности эндоваскулярного вмешательства в 57 (15,1%) случаях были невозможность проведения проводника в 13,8% случаях, баллона – в 0,8% случаях и стента – в 0,5% случаях. Осложнениями при успешном вмешательстве на магистральном коронарном сосуде были окклюзия его боковой ветви (1%), окклюзия магистральной артерии в госпитальном периоде после успешной реканализации (0,5%) и перфорация сосуда (0,5%).

Годичные результаты. В течение первого года после вмешательства большинство больных – 1138 (93,2%) – получали комбинированную антиагрегантную терапию аспирином и плавиксом, 65 (5,3%) пациентов получали монотерапию (плавикс), 18 больных принимали аспирин и антикоагулянт непрямого действия. В течение первого года наблюдения умерли 5 (0,4%) больных, трансмуральный ИМ перенесли 13 (1,1%) пациентов, ИМ без зубца Q – 8 (0,7%). Рецидив стенокардии наблюдали у 138 (11,3%) больных. Необходимость в повторной эндоваскулярной реваскуляризации возникла у 89 (7,3%), в хирургическом лечении – у 22 (1,8%) пациентов.

По прошествии одного года коронарная ангиография была выполнена 343 пациентам. Результаты этого обследования представлены в табл. 3.

Был проведен многофакторный анализ как морфологических, так и клинических предикторов риска возникновения тромбоза стента в течение первого года после вмешательства. Единственным фактором, достоверно повышающим риск развития тромбоза стента в течение первого года после имплантации, было самовольное прекращение больным приема антиагрегантных препаратов. Другие характеристики достоверно не влияли на частоту возникновения позднего тромбоза стента (табл. 4).

Возможно было и более позднее возникновение острого тромбоза стента. В таких случаях мы производили экстренную эндоваскулярную реканализацию и последующую имплантацию второго стента (рис. 1).

Было также проанализировано влияние клинических и морфологических факторов на частоту возникновения рестеноза стента у больных в первый год после вмешательства. По результатам многофакторного анализа, главным клиническим фактором, достоверно повышающим риск возникновения рестеноза, было наличие СД (рис. 2). Оно повышало риск возникновения рестеноза у больных в 5 раз по сравнению с этим риском у пациентов без СД.

Другим фактором, достоверно влияющим на частоту возникновения рестеноза, было проведение вторичной эндоваскулярной реваскуляризации. Мы дифференцированно изучали этот фактор у больных с рестенозом ранее имплантированного стента и больных с ранее проведенной операцией АКШ. По данным многофакторного анализа, имплантация СЛП при рестенозе ранее имплантированного стента достоверно не увеличивала риск развития повторного рестеноза. В то же время эндоваскулярная реваскуляризация у ранее прооперированных больных повышала риск развития рестеноза в 4,4 раза по сравнению с риском его развития у больных с первичной эндоваскулярной реваскуляризацией. Имплантация стента в аутовенозные шунты повышала риск возникновения рестеноза в 3,5 раза, а стентирование лучевых шунтов увеличивало риск развития этого осложнения в 5,6 раза. Необходимо отметить, что отказ от приема антиагрегантных препаратов не приводил к повышению вероятности формирования рестеноза в месте имплантации стента. Результаты многофакторного анализа предикторов рестеноза в первый год после имплантации стентов с лекарственным покрытием представлены в табл. 5.

Результаты через 2 года после вмешательства. В течение второго года наблюдения большинство больных (1047, 85,7%) продолжали монотерапию аспирином, 129 (10,6%) принимали комбинацию антиагрегантов: аспирин + плавикс, 23 (1,9%) пациента принимали только плавикс, 17

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Абс.	%
Возраст (M±m), лет	59±14	
Мужчины	892	73,1
Женщины	329	26,9
Отсутствие стенокардии	58	4,8
I ФК стенокардии	125	10,2
II ФК стенокардии	193	15,8
III ФК стенокардии	358	29,3
IV ФК стенокардии	291	23,8
Нестабильная стенокардия	175	14,3
Острый ИМ	21	1,7
Постинфарктный кардиосклероз	312	25,6
Клинические признаки сердечной недостаточности	124	10,2
Фракция выброса левого желудочка менее 40%	295	24,2
СД	138	11,3
Артериальная гипертония	408	33,4
Атеросклероз множественной локализации	205	16,8
Почечная недостаточность	85	7
Курение	477	39,1
Гиперхолестеринемия	876	71,7
Ранее проведенные процедуры реваскуляризации	384	31,4

больных (1,4%) принимали аспирин + антикоагулянт непрямого действия.

В течение второго года наблюдения умерли 7 (0,6%) больных, трансмуральный ИМ перенесли 18 (1,5%), ИМ без зубца Q – 10 (0,8%) пациентов. Рецидив стенокардии наблюдали у 95 (7,8%) больных. Повторная эндоваскулярная реваскуляризация была выполнена 79 (6,5%) пациентам, операция АКШ – 13 (1,1%) пациентам.

По прошествии второго года коронарная ангиография была выполнена 257 пациентам. Как и после первого года наблюдения, были рассчитаны частота развития внутривенного рестеноза, частота позднего тромбоза стента и про-

Таблица 2. Непосредственные ангиографические результаты эндоваскулярных вмешательств

Показатель	Абс.	%
Общее количество эндоваскулярных вмешательств на стенозах	785	
Ангиографический успех при вмешательствах на стенозах	779	99,2
Общее количество эндоваскулярных вмешательств на хронических окклюзиях	378	
Ангиографический успех при вмешательствах на хронических окклюзиях	317	83,9
Тромбоз магистрального сосуда	2	0,2
Окклюзия боковой ветви	2	0,2
Перфорация сосуда	2	0,2

Таблица 3. Ангиографические результаты за первый год после установки стентов

Показатель	Абс.	%
Документированный поздний тромбоз	8	0,7
Поздний тромбоз высокой степени вероятности	7	0,6
Вероятный тромбоз	5	0,4
Общее количество тромбозов	20	1,6
Внутривенный рестеноз	24	2
Сегментарный рестеноз	13	1,1
Общее количество рестенозов	37	3,1
Прогрессирование атеросклероза	109	8,9

Таблица 4. Многофакторный анализ предикторов возникновения позднего тромбоза стента в первый год после имплантации

Клинические и морфологические характеристики	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	Уровень значимости <i>p</i>
Нестабильная стенокардия	1,6	0,6–4,1	0,35
СД	1,1	0,4–3,4	0,81
Вторичная реваскуляризация	0,9	0,3–2,9	0,93
Постинфарктный кардиосклероз	0,6	0,2–1,8	0,23
Артериальная гипертония	0,7	0,3–2,8	0,41
Фракция выброса левого желудочка менее 40%	1,2	0,5–3,2	0,67
Почечная недостаточность	0,6	0,2–1,6	0,28
Курение	0,6	0,2–2,3	0,46
Прекращение приема антиагрегантных препаратов	5,1	2,4–12,0	0,001*
Стенозы с осложненной морфологией	1,9	0,9–6,7	0,08
Бифуркационное поражение	1,3	0,9–5,5	0,09
Протяженные стенозы (> 30 мм)	1,1	0,4–1,8	0,31
Сосуды малого диаметра (<2,5 мм)	0,4	0,1–2,6	0,15
Хронические окклюзии	0,7	0,9–3,4	0,22
Аортокоронарные шунты	1,5	0,8–6,3	0,09
Рестеноз ранее имплантированного стента	0,5	0,2–1,3	0,17

* $p < 0,05$ – достоверный предиктор риска.**Таблица 5. Многофакторный анализ предикторов возникновения рестеноза стента в первый год после имплантации**

Предикторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	Уровень значимости <i>p</i>
Нестабильная стенокардия	1,2	0,8–3,7	0,44
СД	5,1	2,4–7,8	0,005*
Вторичная реваскуляризация	3,9	2,3–5,9	0,03*
Постинфарктный кардиосклероз	0,7	0,2–2,8	0,34
Артериальная гипертония	0,8	0,3–3,4	0,52
Фракция выброса левого желудочка менее 40%	1,1	0,9–4,2	0,72
Почечная недостаточность	0,8	0,3–3,6	0,37
Курение	0,6	0,5–2,8	0,54
Прекращение приема антиагрегантных препаратов	1,1	0,4–2,9	0,15
Стенозы с осложненной морфологией	1,4	0,8–5,7	0,09
Бифуркационное поражение	1,5	0,9–4,5	0,06
Протяженные стенозы (>30 мм)	1,6	0,4–5,8	0,07
Сосуды малого диаметра (<2,5 мм)	0,7	0,3–3,7	0,16
Хронические окклюзии	0,8	0,4–4,5	0,19
Аутовенозные шунты	3,5	1,8–10,3	0,009*
Лучевые шунты	5,6	2,4–11,2	0,001*
Рестеноз ранее имплантированного стента	0,6	0,2–3,3	0,1

* $p < 0,05$ – достоверные предикторы риска.

грессирования атеросклероза. В течение второго года наблюдения частота возникновения позднего тромбоза стента не только не уменьшилась, а даже несколько возросла (1,8%) по сравнению с его частотой за первый год (1,6%).

Случаи внутрискрентного рестеноза были единичными, в то же время частота развития сегментарного рестеноза увеличилась (2,6%) по сравнению с этим показателем за первый год наблюдения (1,1%). Частота прогрессирования

Таблица 6. Частота развития рестеноза и позднего тромбоза стентов в течение второго года наблюдения

Показатель	Абс.	%
Документированный поздний тромбоз	10	0,8
Поздний тромбоз высокой степени вероятности	6	0,5
Вероятный тромбоз	6	0,5
Общее количество тромбозов	22	1,8
Внутрискрентный рестеноз	3	0,2
Сегментарный рестеноз	32	2,6
Общее количество рестенозов	35	2,8
Прогрессирование атеросклероза	98	8

Рис. 1. Острый тромбоз стента, возникший через 2 года после имплантации:

а – ангиограмма при поступлении в лабораторию ангиографии;

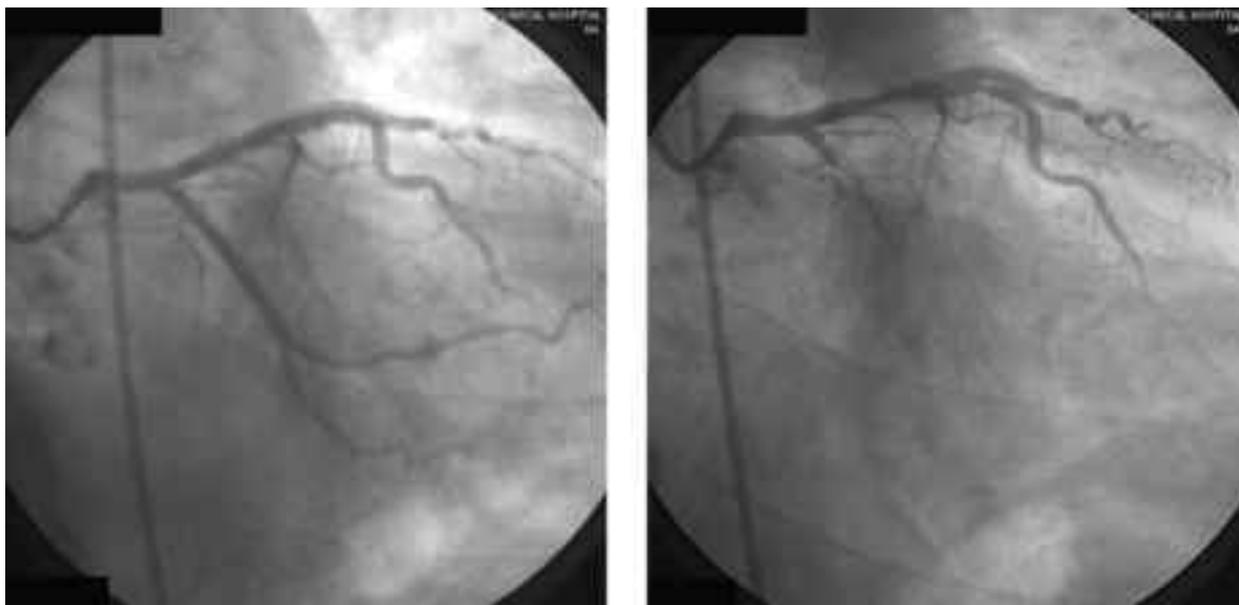
б – ангиограмма после экстренной эндоваскулярной реканализации и имплантации второго стента по методу «стент в стент».



Рис. 2. Ангиографические результаты имплантации стента больному СД:

а – полное расправление стента без признаков остаточного стеноза и диссекции,

б – окклюзия стента через 7 мес после имплантации.



атеросклероза в нестентированных сегментах составила 8% (табл.6).

По данным многофакторного анализа, клиническими факторами, достоверно повышающими риск тромбоза стента в течение второго года после имплантации, были почечная недостаточность и фракция выброса левого желудочка менее 40%. Морфологическим предиктором тромбоза было протяженное поражение коронарного русла – более 30% (табл. 7).

По результатам многофакторного анализа факторов, достоверно повышающих риск возникновения рестеноза в течение второго года наблюдения, не было выявлено.

Пятилетние наблюдения у больных с реканализацией хронических коронарных окклюзий

Через 5 лет после проведенного вмешательства доступными для обследования оставались 268 пациентов с эндоваскулярной реканализацией ХКО. Для сравнительного анализа на ретроспективной основе была сформирована группа из 244 пациентов с аналогичным коронарным поражением, у которых ранее проводилось консервативное лечение. Результаты отдаленного наблюдения в исследуемых группах представлены в табл. 8.

Сравнительный анализ выживаемости пациентов без коронарных осложнений (коронарная смерть +

Таблица 7. Многофакторный анализ предикторов возникновения позднего тромбоза стента во второй год

Предикторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	Уровень значимости <i>p</i>
Нестабильная стенокардия	1,7	0,5–4,2	0,37
СД	1,6	0,3–3,6	0,71
Вторичная реваскуляризация	0,3	0,4–2,8	0,82
Постинфарктный кардиосклероз	0,6	0,2–2,3	0,33
Артериальная гипертензия	0,8	0,9–3,7	0,31
Фракция выброса левого желудочка менее 40%	2,8	1,5–4,8	0,02*
Почечная недостаточность	3,6	2,2–7,7	0,008*
Курение	0,7	0,5–2,5	0,55
Стенозы с осложненной морфологией	1,5	0,5–5,6	0,09
Бифуркационное поражение	1,2	0,7–4,8	0,08
Протяженные стенозы (>30 мм)	2,7	1,4–5,8	0,01*
Сосуды малого диаметра (<2,5 мм)	0,4	0,2–2,8	0,17
Хронические окклюзии	0,8	0,4–3,7	0,25
Аортокоронарные шунты	1,1	0,8–4,2	0,1
Рестеноз ранее имплантированного стента	0,7	0,3–3,2	0,27

* $p < 0,05$ – фактор риска развития позднего тромбоза стента в первый год после имплантации.

Таблица 8. Клинические результаты 5-летнего наблюдения у больных с ИБС

Показатель	Инвазивная тактика (n=268)		Консервативная тактика (n=244)		<i>p</i>
	абс.	%	абс.	%	
Коронарная смерть	10	3,7	34	13,9	<0,05
Инфаркт миокарда	18	6,7	38	15,6	<0,05
Стенокардия	42	15,7	98	40,2	<0,05
Эндоваскулярное лечение	22	8,2	58	23,8	<0,05
Хирургическая реваскуляризация	18	6,7	40	16,4	<0,05

Таблица 9. Многофакторный анализ предикторов развития коронарных осложнений у больных с медикаментозным лечением ИБС

Предикторы	Отношение шансов	95% доверительный интервал для отношения шансов	Уровень значимости <i>p</i>
Наличие стенокардии	1,2	0,8–3,7	0,44
Отсутствие стенокардии	1,9	0,4–3,8	0,61
Артериальная гипертензия	0,9	0,3–2,9	0,63
Гиперхолестеринемия	0,7	0,2–2,8	0,34
Почечная недостаточность	0,8	0,3–3,4	0,52
СД	3,7	2,1–6,2	0,04*
Курение	0,8	0,3–3,6	0,37
Окклюзия передней нисходящей артерии	5,2	2,5–4,8	0,003*
Окклюзия огибающей артерии	1,1	0,4–2,9	0,15
Окклюзия правой коронарной артерии	1,4	0,8–5,7	0,09
Сосуды малого диаметра	1,5	0,9–4,5	0,06
Протяженные окклюзии	1,6	0,4–5,8	0,07
Мостовые коллатерали	0,7	0,3–3,7	0,16
Кальциноз	0,8	0,4–4,5	0,19
Извитость пораженного сегмента	0,5	0,3–4,3	0,2

* $p < 0,05$ – факторы риска развития коронарных осложнений.

ИМ) был проведен методом Каплана – Майера. Выживаемость без коронарных осложнений была достоверно выше в группе больных, которым проводили эндоваскулярную реканализацию ХЖО.

У больных с медикаментозным лечением (как со стенокардией, так и без нее) был проведен многофакторный анализ предикторов риска коронар-

ных осложнений. Независимыми факторами, повышающими риск развития коронарных осложнений, были поражение передней нисходящей артерии и наличие СД (табл. 9). Наличие или отсутствие симптомов стенокардии до лечения не влияло на вероятность возникновения коронарных осложнений.

Обсуждение

В нашем исследовании показана высокая эффективность имплантации стентов Cypher в предотвращении рестеноза: в первый год после имплантации частота развития рестеноза составила 3,1%, в течение второго года – 2,8%. В течение первого года после вмешательства подавляющее большинство случаев рестенозирования представлял интима-интима рестеноз, в то время как в течение второго года преимущественно отмечался рестеноз в пределах стентированного сегмента пораженной коронарной артерии. По-видимому, различная локализация поражения в течение первого и второго годов наблюдения была обусловлена разными механизмами формирования рестеноза в указанные сроки. Если в первый год преимущественный механизм возникновения рестеноза – пролиферативная реакция клеточных элементов и ремоделирование сосуда, то во второй год наиболее вероятный механизм – прогрессирование атеросклероза в пределах пораженного сегмента. В нашей работе в первый год после стентирования достоверными факторами риска развития рестеноза являлись СД, а также вторичные поражения у прооперированных больных, причем чаще пролиферативную реакцию наблюдали при стентировании аутовенозных и лучевых шунтов. В течение второго года наблюдения не было выявлено факторов, достоверно влияющих на частоту возникновения рестеноза.

Концепция постепенного высвобождения лекарственного вещества предусматривает использование специального полимера на металлических ребрах стента, обеспечивающего постепенную диффузию через него препарата в течение длительного времени. Наличие полимера является дополнительным тромбогенным фактором при использовании СЛП. Сохраняющийся риск тромбоза стентов Cypher в течение длительного времени после имплантации свидетельствует о тромбогенности полимера, поскольку практически полное высвобождение лекарственного препарата отмечается через 30 дней. Морфологические исследования клеточных реакций при имплантации стентов различных типов позволяют глубже взглянуть на механизм развития поздних тромботических реакций. В нескольких работах с гистологическим исследованием экспериментальных образцов показано, что спустя месяц после установки непокрытого металлического стента в месте его имплантации практически не определяются клеточные маркеры воспалительной реакции. Однако в месте имплантации покрытых рапамицином стентов в течение первых 6 мес после вмешательства отмечается интенсивное скопление нейтрофилов, Т-лимфоцитов и эозинофилов, что свидетельствует о выраженном воспалительном ответе сосудистой стенки [8, 9].

Таким образом, тромбогенность покрытых рапамицином стентов определяется несколькими составляющими – нерастворяющийся полимер, высокая антипролиферативная активность лекарственного препарата (подавление эпителизации), выраженная воспалительная реакция сосудистой стенки. В которых работах не было отмечено достоверной статистической разницы между годичной частотой позднего тромбоза СЛП и непокрытых стентов [10, 11]. Тем не менее существенная разница заключается в сроках возникновения

этого осложнения. Если подавляющее количество случаев тромбоза после имплантации непокрытых стентов происходит в первые 30 дней, то частота тромбоза стентов Cypher сохраняется на одинаковом уровне в течение всего года после имплантации.

В нашем исследовании подавляющее большинство больных в первый год получало комбинированную антиагрегантную терапию (плавикс и аспирин). По результатам многофакторного анализа, единственным мощным предиктором риска развития тромбоза в первый год было самовольное прекращение больными приема антиагрегантных препаратов. Частота развития позднего тромбоза стента в течение второго года наблюдения была даже несколько выше (1,8%), чем в течение первого года после вмешательства (1,6%). Большинство пациентов через год оставались на монотерапии аспирином, а факторами риска развития этого осложнения в этот период были почечная недостаточность, низкая фракция выброса и протяженные поражения стентированного участка. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о необходимости длительного (в течение двух лет) проведения комбинированной антиагрегантной терапии после имплантации стентов Cypher, учитывая замедленную регенерацию эпителия на поверхности эндопротезов. Более длительные наблюдения необходимы для анализа клинических и морфологических результатов после имплантации стентов Cypher для определения тактики ведения в отдаленные сроки больных с выполненным эндоваскулярным вмешательством.

Необходимо отметить, что целесообразность эндоваскулярных вмешательств на ХКО оспаривается некоторыми исследователями из-за отсутствия убедительных данных об улучшении клинического состояния таких больных как в ближайшем, так и в отдаленном периодах. Однако непрерывный технический прогресс эндоваскулярного инструментария позволяет теперь успешно реканализировать ХКО даже при осложненных морфологических особенностях поражения (отсутствие ангиографической культи, протяженные окклюзии, кальциноз и т. д.). Пересмотр консервативной тактики в отношении лечения больных с ХКО необходим из-за появления возможности локальной доставки лекарственного вещества с помощью СЛП. Активное применение коронарных эндопротезов, подавляющих пролиферацию с помощью лекарственных препаратов, привело к снижению частоты развития рестеноза и значительному улучшению отдаленных результатов.

В нашем исследовании проведена оценка результатов реканализации ХКО как у пациентов с ишемией миокарда, так и без нее. Пятилетнее наблюдение убедительно доказало, что успешно восстановленная проходимость коронарного сосуда – фактор, достоверно снижающий летальность в отдаленном периоде, и попытка реканализации окклюзированного сосуда должна проводиться во всех случаях независимо от наличия у пациента признаков ишемии миокарда.

В 90-х годах прошлого столетия была сформулирована гипотеза «открытой артерии» (open artery hypothesis), согласно которой попытку реканализации ХКО необходимо проводить для улучшения отдаленного прогноза больных во

всех случаях независимо от сроков возникновения окклюзии. Эта концепция с достоверным улучшением отдаленного прогноза нашла подтверждение в данных исследования, в котором были проанализированы 20-летние наблюдения более 2 тыс. пациентов, которым пытались произвести реканализацию ХКО [12]. Несмотря на ретроспективность исследования, принцип группировки пациентов для наблюдения можно считать своеобразной рандомизацией: одна группа включала больных с реканализированной артерией, а вторая группа состояла из больных с неудавшейся попыткой реканализации ХКО. Достоверно более высокая выживаемость была к 10-му году наблюдения у больных с успешной реканализацией (73,5% против 65%, $p < 0,001$). В 2005 г. Американской ассоциацией сердца при участии ведущих специалистов в области инвазивной кардиологии был разработан и опубликован так называемый согласительный документ, в котором признавалась целесообразность реканализации ХКО вне зависимости от клинических показателей (наличие признаков ишемии, перенесенный ИМ, фракция выброса и т.д.). Основные положения были основаны на анализе отдаленных наблюдений (более 10 лет) 2000 пациентов с успешной реканализацией ХКО и имплантацией СЛП. За этот период наблюдения выживаемость в группе с успешной реканализацией была выше на 13%, чем в группе с медикаментозной терапией. В 2006 г. в Нью-Йорке на ежегодном саммите по эндоваскулярному лечению ХКО был представлен отдельный анализ отдаленной выживаемости больных с окклюзией передней нисходящей коронарной артерии. Через 10 лет после эндоваскулярного лечения летальность в группе больных с успешной реканализацией артерии была на 20% меньше, чем в группе без инвазивного лечения [13].

В заключение необходимо отметить, что за последние несколько лет в клинической практике появились новые технологии, позволяющие минимизировать риск развития позднего тромбоза в отдаленные сроки после вмешательства. Поиск решения этой проблемы и разработка новых типов эндопротезов направлены на достижение гарантированного безопасного результата лечения, который должен сохраняться в течение длительного периода времени. В настоящее время основные научные разработки сосредоточены на трех перспективных направлениях: создание стентов с биоинженерным покрытием без цитостатических и иммуносупрессивных свойств (ускорение эпителизации); использование рассасывающегося полимера (снижение тромбогенности), разработка новых металлических платформ (снижение тромбогенности). Стенты, обладающие одним или несколькими перечисленными свойствами, составят основу эндопротезов II поколения.

Выводы

1. Современные эндоваскулярные технологии с использованием СЛП эффективны и безопасны при лечении различных морфологических форм коронарного атеросклероза.

2. Непосредственный успех стентирования при вмешательствах на стенозах составляет 99%, при вмешательствах на хронических окклюзиях – 83%.

3. Годовая частота развития рестеноза коронарной артерии после имплантации стентов Cypher составляет 3,1%. Факторами, достоверно повышающими риск этого осложнения в течение первого года, являются наличие СД и проведение реваскуляризации у больных с имплантацией стентов в лучевые и аутовенозные шунты.

4. Частота развития тромбозов стентов Cypher в течение первого года составляет 1,6%. Единственным фактором, достоверно повышающим частоту поздних тромбозов в этот период, является прекращение больными антиагрегантной терапии.

5. В течение второго года наблюдения частота поздних тромбозов стентов Cypher составляет 1,8%. Достоверно повышают риск этого осложнения такие факторы, как протяженный стентированный участок (более 30 мм), почечная недостаточность и фракция выброса левого желудочка менее 40%.

6. В связи с сохраняющимся риском позднего тромбоза стентов Cypher в течение второго года после имплантации в этот период необходимо продолжение стандартной комбинированной антиагрегантной терапии.

7. Применение СЛП у больных с ХКО достоверно увеличивает 5-летнюю выживаемость в случае успешной реканализации по сравнению с выживаемостью больных с консервативной тактикой лечения.

8. Факторами риска отдаленных осложнений у больных с ХКО без реваскуляризации являются поражение передней нисходящей коронарной артерии и наличие СД.

Литература

1. Colombo A, Fajadet J, Schuler G. 365-day follow-up of the RAVEL study: a randomized study with sirolimus-eluting BX Velocity balloon-expandable stent. *Eur Heart J* 2002; 4: Suppl A (264).
2. Morice M-C, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
3. Subodh B. The Mortality of late stent thrombosis in the drug-eluting stent era—still underemphasized. *JACC* 2007; 49: 627.
4. Clark D, Wong M, Chan R. Very late drug-eluting stent thrombosis. *Cardiovasc Revascular Med* 2007; 8: 72–5.
5. Bavry A, Kumbhani D. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056–61.
6. Mintz G, Weissman N. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era. *JACC* 2006; 48: 421–9.
7. Kotami J, Awata M, Nanto S. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents. *JACC* 2006; 47: 2108–11.
8. Farb A, Burke AP. Pathological mechanism of fatal late coronary stent thrombosis in humans. *Circulation* 2003; 108: 1701–6.
9. Carter AJ, Aggarwal, Kopia GA. Long-term effects of polymer-based, slow-release, sirolimus-eluting stents in a porcine coronary model. *Cardiovasc Res* 2004; 63: 617–24.
10. Moreno R, Fernandez C. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954–9.
11. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni I. Incidence, predictors, and outcomes of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126–30.
12. Suero JA et al. Procedural outcomes and long-term survival among patients undergoing percutaneous coronary intervention of a chronic total occlusion in native coronary artery: a 20-year experience. *JACC* 2001; 38: 409–14.
13. Rutherford B. Early and late outcomes after chronic total occlusion recanalization. *CTO summit 2006*.

А.Б.Сумароков, Л.И.Бурячкова, И.А.Учитель, Т.Е.Широкова

Малые кровотечения у больных ИБС, получающих двойную антитромбоцитарную терапию

Отдел проблем атеросклероза ИКК, лаборатория молекул адгезии ИЭК РКНПК, Москва

Резюме

Цель исследования. Оценить состояние агрегации тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих двойную дезагрегантную терапию и имеющих признаки кровоточивости (малые геморрагии).

Материалы и методы. Обследовали 89 больных ИБС, в том числе 21 больного с геморрагиями (синяковость, подкожные гематомы, эпистаксис, кровоизлияния на глазном дне, кровоточивость десен), впервые отмеченными в период проведения двойной дезагрегантной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел). Исследовали показатели агрегации тромбоцитов на лазерном агрегометре БИОЛА и морфологию тромбоцитов при электронной микроскопии.

Результаты. У больных с малыми геморрагическими осложнениями отмечены достоверные различия показателей агрегации тромбоцитов по сравнению с этими показателями больных, не имевших признаков геморрагий. Активность тромбоцитов, о которой судили по величине размеров клеточных агрегатов, светопропусканию плазмы, морфологии тромбоцитов при электронной микроскопии, у больных с малым геморрагическим синдромом была значительно понижена, но восстанавливалась после отмены дезагреганта.

Заключение. Исследование агрегации тромбоцитов позволяет выявить чрезмерную выраженность эффекта дезагрегантной терапии у большинства больных с малыми геморрагиями. Контроль показателей агрегации тромбоцитов позволяет выявлять сдвиги параметров в сторону вероятности развития как тромбоза, так и возможного кровотечения.

Ключевые слова: атеросклероз, дезагрегантная терапия, агрегация тромбоцитов, кровоточивость.

A.B.Sumarokov, L.I.Buryachkovskaya, I.A.Uchitel, T.E.Shirokovaya

Minor bleeding in patients with coronary artery disease receiving dual antiplatelet therapy

Department of atherosclerosis problems, Laboratory of adhesion, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research Complex, Moscow

Platelet aggregation was investigated in 21 CAD patients with minor bleeding (4 with gingival, 11 – subcutaneous, 3 – intraocular hemorrhage, 3 – epistaxis) treated with dual antiplatelet therapy (75mg aspirin, 75mg clopidogrel) for 6–12 months, compared with 64 CAD pts without bleeding, who also received dual antiplatelet therapy for 2–12 months and 25 healthy subjects. The kinetics of mean aggregate size changes were studied with an aggregation analyzer 230 LA Biola, Russia (www.biola.ru). The method is based on analysis of optical density fluctuation analysis caused by stochastic changes in the number of particles in the optical channel. The relative value of these fluctuation is proportional to aggregate mean size and makes it ideal to study spontaneous aggregation and the aggregation induced by low concentration of agonists (0,1 mM ADP). It is used for registration of microaggregates (less than 100 cells). In addition, aggregation was simultaneously monitored with traditional turbidometric method (induced by 1,0, 5,0 mM ADP). Platelets morphology were assessed by scanning electron microscopy. Platelet function, assessed by laser aggregometry, may be useful tool for assessment of risk of haemorrhagic complications during dual antiplatelet therapy.

Key words: atherosclerosis, disaggregatory therapy, platelet aggregation, hemorrhagic diathesis.

Контактная информация:

Сумароков А.Б. – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела проблем атеросклероза. Контактный телефон - 8-916-162-34-40

121552, Москва, 3-я Черепковская, 15А

Бурячкова Людмила Ивановна – доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории молекул адгезии.

Учитель Ирина Александровна – канд. биол. наук, науч. сотр.

Широкова Татьяна Евгеньевна, мл. науч. сотр.

Антитромбоцитарная терапия является неотъемлемой частью современного лечения больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Монотерапия далеко не всегда обеспечивает

эффективное влияние на прогноз больных, поэтому все более широкое применение находит комбинированная терапия, а у больных, которым была выполнена эндоваскулярная ангиопластика с им-

плантацией стента, двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) обязательна. Тромбоциты являются активным участником системы гемостаза, его клеточного звена. Физиологическим предназначением системы гемостаза является обеспечение жидкого состояния крови внутри сосудистой системы. На любое повреждение целостности сосуда, в том числе под влиянием эндогенных факторов, система гемостаза реагирует активацией тромбоцитов с последующим подключением всего каскада свертывания крови, соразмерно степени повреждения. Эти физиологические процессы наблюдаются и при атеросклеротическом поражении сосуда, что приводит к образованию тромба. Медикаментозное воздействие, направленное на подавление активности тромбоцитов, вступает в противоречие с естественной защитной реакцией организма на повреждение сосуда. Чрезмерная степень подавления тромбоцитов приводит к кровотечению. Комбинированная терапия характеризуется более высокой частотой опасных для жизни кровотечений, однако их частота в целом невелика [1–4]. Малые кровотечения (МК) при проведении дезагрегантной терапии выявляются часто, особенно в виде так называемой синячковой, и расцениваются как мягкое побочное явление. Состояние первичного гемостаза при умеренных проявлениях кровоточивости на фоне ДАТТ оставалось вне внимания исследователей.

Материалы и методы

Обследовали 89 больных ИБС, получавших ДАТТ (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел в стандартных дозах). У 21 из них (16 мужчин и 5 женщин, средний возраст $53,4 \pm 13,8$ года) при длительной дезагрегантной терапии были отмечены один или несколько эпизодов МК, имевших место за несколько дней или недель до обследования при сохраняющихся дозировках препаратов. Сравнивали показатели агрегации тромбоцитов у группы больных с МК и у группы больных ИБС, не имевших жалоб на кровопотери, синячkovость, кровоизлияния, гематомы, а также показатели агрегации тромбоцитов у 25 практически здоровых лиц (14 мужчин и 11 женщин, средний возраст $43,7 \pm 4,6$ года) без признаков сердечно-сосудистых заболеваний и жалоб на здоровье. Под МК подразумевались ранее не отмеченное возникновение кровоточивости десен, эпистаксис (носовые кровотечения), появление ограниченных подкожных геморрагий, кровотечение после удаления зуба или из десен, ограниченное кровоизлияние в сетчатку глаза. У 1 больного, включенного в данную группу, однократно отмечено кишечное кровотечение, не потребовавшее хирургического вмешательства. Основанием для назначения ДАТТ у большинства больных послужило проведение коронарного эндоваскулярного вмешательства. Минимальный срок проведения ДАТТ составил 2 мес, максимальный срок – 2,5 года. При анализе анамнестических данных больных с геморрагическими проявлениями использовали алгоритм, предложенный А.С.Шитиковой [5]. При осмотре на момент взятия пробы возможные источники кровотечения отсутствовали и больные продолжали принимать дезагреганты; антикоагулянты непрямого действия никто из больных не получал. Эпизодов «больших» кровотечений в обследованной группе не было.

Кровь для исследования брали из локтевой вены

самотеком утром натощак с 0,13 М (рН 7,3) раствора цитрата натрия. Через 15 мин после взятия и транспортировки при комнатной температуре кровь центрифугировали при 180 g 17 мин для получения обогащенной тромбоцитами плазмы. Для исследования морфологии тромбоцитов, лейкоцитарно-тромбоцитарных (ЛТА) и эритроцитарно-тромбоцитарных (ЭТА) агрегатов 0,5 мл крови непосредственно из вены смешивали с 2,5% глутаровым альдегидом в соотношении 1:10.

Агрегацию тромбоцитов оценивали с помощью лазерного двухканального анализатора агрегации «БИОЛА». Кроме традиционного метода регистрации светопропускания (метод Борна) агрегации тромбоцитов оценивали на основании анализа флюктуаций светового потока, проходящего через образец. Относительная дисперсия таких флюктуаций пропорциональна среднему радиусу агрегатов (CPA) и позволяет исследовать образование микроагрегатов, содержащих менее 100 тромбоцитов, а также устранять влияние светопоглощающей активности плазмы и процесса изменения формы тромбоцитов на точность регистрации, что особенно важно для исследования спонтанной агрегации.

Способность к образованию агрегатов малого размера (от 3 до 100 клеток) изучали по спонтанной и индуцированной 0,1 и 1,0 мкмоль АДФ агрегации с помощью метода регистрации CPA. Образование агрегатов большого размера (свыше 100 клеток) в ответ на 5,0 мкмоль АДФ оценивали по Борну. Исследование проводили не позднее 2 ч после взятия крови.

Пределы нормальных значений показателей агрегации, характерных для здоровых лиц, определяли согласно ранее предложенным правилам [6]. Дополнительным контролем для включения здоровых лиц в группу нормы было содержание в их крови не менее 85% дисковидных неактивированных тромбоцитов.

При подготовке к исследованию с помощью сканирующей электронной микроскопии кровь, взятую в глутаровый альдегид, фиксировали 1,5 ч при комнатной температуре, затем помещали на поликарбонатные мембраны с порами диаметром 0,22–0,40 мкм, обезвоживали, высушивали и напыляли. Подсчет ЛТА, ЭТА и тромбоцитов различной формы осуществляли на 25 полях сканирования при увеличении 2500 в сканирующем электронном микроскопе «PHILLIPS PSEM 550x» и выражали в процентах к общему количеству клеток каждого ряда. В данной работе при анализе данных ультрамикроскопически обращали внимание на признаки, свидетельствующие об активности клеток (форма клетки и выраженность псевдоподий, образование межклеточных агрегатов).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программ Statistica 6,0.

Результаты

Возникшая у больных кровоточивость имела капиллярный характер, ни в одном случае не было отмечено глубоких гематом и гемартрозов, что более характерно для коагуляционного типа кровоточивости. В большинстве наблюдений активных кровотечений на момент исследования не было, отмечались ограниченные следы подкожных гематом.

В таблице приведены показатели спонтанной агрегации тромбоцитов и в ответ на различные дозы индуктора – АДФ у больных ИБС, имеющих и не

Показатели агрегации тромбоцитов у двух групп больных ИБС и у группы здоровых лиц

Группа	Индуктор, агрегация					Различия между группой с МК и больными без МК и здоровыми
	Число	СА, отн. ед.	0,1 мкМ, АДФ, отн. ед.	1,0 мкМ, АДФ, %	5,0 мкМ, АДФ, %	
Здоровые лица	25	1,22±0,1	1,54±0,1	17,5±2,4	42,2±7,7	
Больные ИБС без МК	64	1,56±0,2	1,67±0,3	21,4±6,1	45,7±13,5	p=0,13
Больные ИБС с МК	21	1,10±0,01	1,22±0,01	3,1±1,1	12,7±4,4	p<0,05

Примечание. СА – спонтанная агрегация.

имеющих геморрагии, в сопоставлении со здоровыми лицами.

Исследование тромбоцитов у больных ИБС с геморрагическими проявлениями, получающих дезагрегантную терапию, выявило отчетливое подавление показателей агрегации у 15 (83,3%) из 18 человек. Именно это позволяет связать механизм развития геморрагических осложнений у этих больных с гипоагрегацией тромбоцитов, вызванной приемом дезагрегантов.

У больных с малыми геморрагическими осложнениями отмечены достоверно сниженные показатели агрегации. Этот факт говорит о глубокой степени депрессии функции тромбоцитов в этой подгруппе больных, что является причиной кровоточивости. На рис. 1 представлен пример типичных для данной подгруппы больных кривых агрегации, полученных у больного ИБС, получающего ДАТТ на протяжении 7 мес и имеющего геморрагии. Отмена клопидогрела привела к нормализации показателей агрегации тромбоцитов и исчезновению геморрагий.

Представлены кривые агрегации тромбоцитов в ответ на дозы индуктора (АДФ) в дозах 0,1, 1,0 и 5,0 мкМ АДФ и спонтанной агрегации исходно на фоне терапии (кривая 1) и через 2 нед после отмены клопидогрела (кривая 2). Заштрихованная зона указывает пределы колебаний значений агрегации тромбоцитов в норме. У больного с кровотечениями спонтанная агрегация и индуцированная 0,1 мкМ

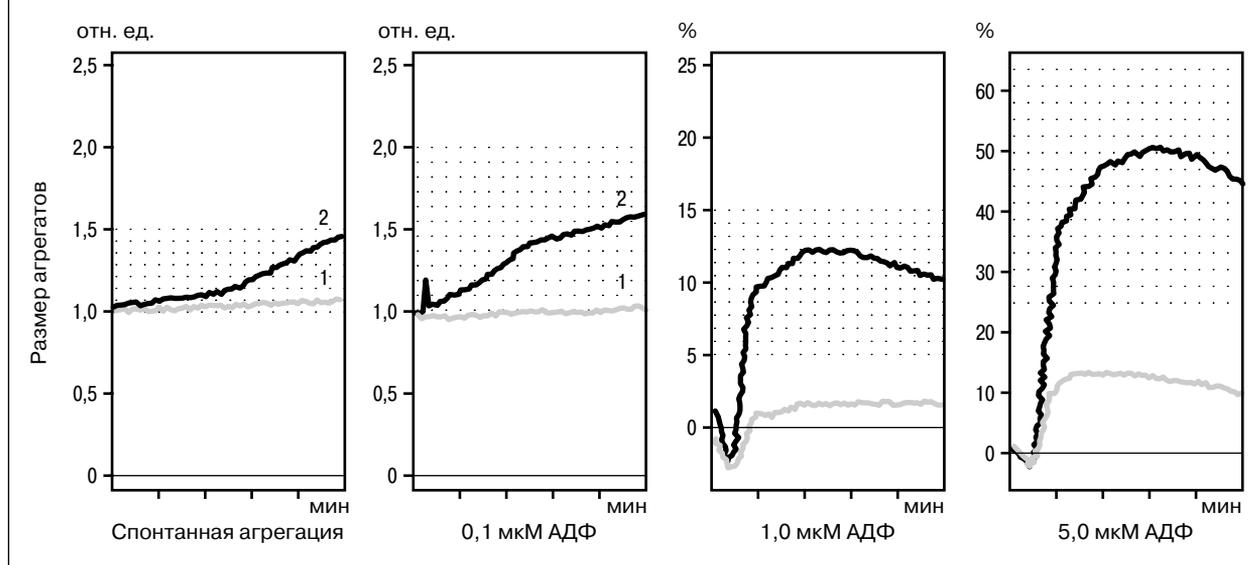
АДФ-агрегация отсутствуют (прямая линия). Показатели агрегации в ответ на 1,0 и 5,0 мкМ АДФ значительно снижены. После отмены клопидогрела (кривая 2) кривые агрегации нормализовались. При последующем наблюдении за больными этой группы в течение 0,5–6 мес отмечено прекращение МК.

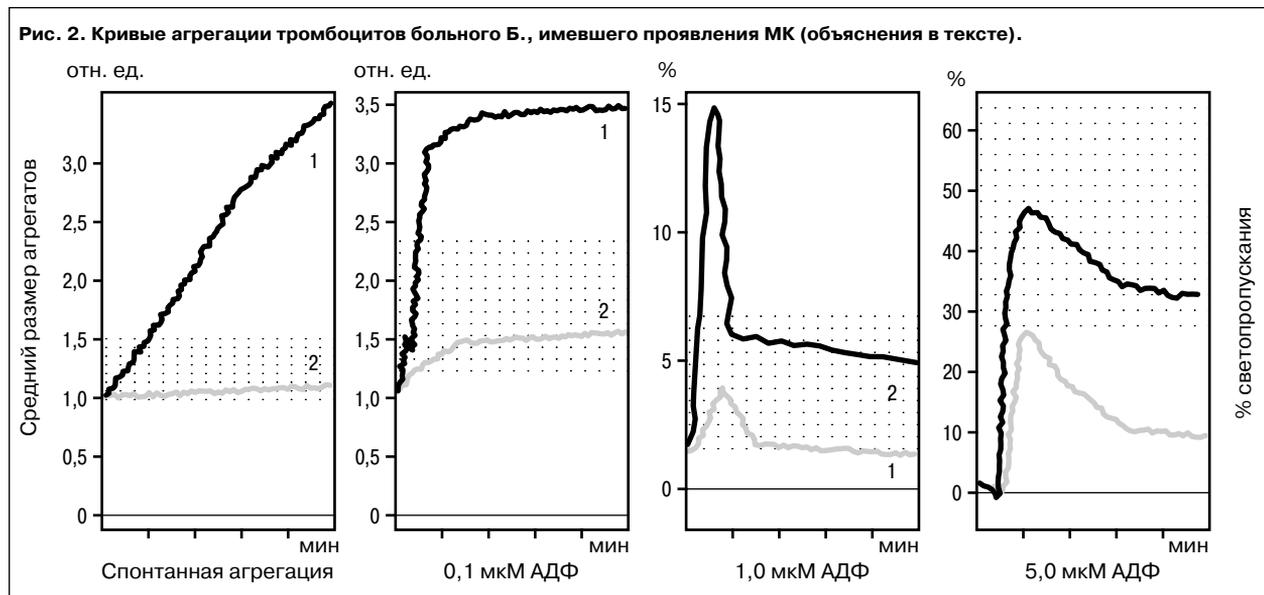
У 2 больных на фоне подавленной способности образовывать агрегаты большой величины с подкожными кровоизлияниями регистрировали высокую спонтанную агрегацию. У одного из них она совпала с тромбозом сосудов глазного дна. Отмечается высокая спонтанная и индуцированная 0,1 мкМ АДФ агрегация с одновременным снижением показателей агрегации в ответ на высокие дозы АДФ.

На рис. 2 представлена кривая агрегации больного, у которого на фоне ДАТТ наблюдали одновременно подкожные кровоизлияния и тромбоз вен глаза. Через 3 нед после замены клопидогрела на тиклид агрегация тромбоцитов нормализовалась. Развития тромбозов или геморрагий у больного в течение последующих 6 мес наблюдения не было. Развитие подобной картины возможно и у других больных, поэтому выявление полной картины функционального состояния пула тромбоцитов необходимо проводить, регистрируя их способность к образованию как малых, так и больших агрегатов.

Морфологическая картина тромбоцитов у больных с малыми кровотечениями также представляла интерес (рис. 3). В группе здоровых лиц на долю

Рис. 1. Типичная кривая агрегации тромбоцитов больного с геморрагиями, принимающего ДАТТ (кривая 1) и через 2 нед после отмены клопидогрела. Заштрихованные поля – пределы нормальных значений АТ. Пояснения в тексте.





дисковидных тромбоцитов приходилось $92,0 \pm 6,2\%$, сферических тромбоцитов обнаруживалось $5,7 \pm 0,9\%$, а биполярных протромбоцитов – $2,3 \pm 0,4\%$. У здоровых лиц отсутствовали большие ретикулярные тромбоциты, ЛТА и ЭТА. Доминирование дисковидных тромбоцитов в ультрамикроскопической картине у здоровых лиц, отсутствие морфологических признаков, характерных для активированных клеток, склонности к межклеточной адгезии, свидетельствовало об отсутствии патологической клеточной активности этих клеток. У больных с подавленной агрегационной способностью тромбоцитов и кровоточивостью преобладали клетки сфероидальной формы со сниженным объемом, гладкой клеточной поверхностью и незначительным количеством клеточных выростов. У больных, чувствительных к дезагрегантной терапии, чаще наблюдали тромбоциты, имеющие форму дисков, характерную для здоровых лиц.

У 3 из 18 больных агрегационная активность тромбоцитов была в пределах нормы. Возможно, что в этом случае геморрагические нарушения были связаны с функционированием плазменного звена гемостаза. У одного из этих больных было обнаружено ранее недиагностированное заболевание печени.

Обсуждение

Лечение дезагрегантами является обоюдоострым инструментом, оно эффективно предотвращает тромбоз, но иногда может привести к кровотечению при неадекватном дозировании препарата, недостаточном учете дополнительных факторов риска кровотечения, информация о наличии которых может остаться неизвестной врачу перед началом проведения ДАТТ. При назначении дезагрегантов врач обычно выявляет потенциальные источники кровотечения, опираясь на сбор анамнеза. В отсутствие очевидных аргументов против применения дезагрегантов при их назначении больным ИБС действует принцип «назначать всем при отсутствии противопоказаний». Дезагреганты считаются достаточно безопасными лекарственными препаратами. Ввиду относительно невысокой частоты возникновения кровотечений эта проблема может показаться не столь актуальной.

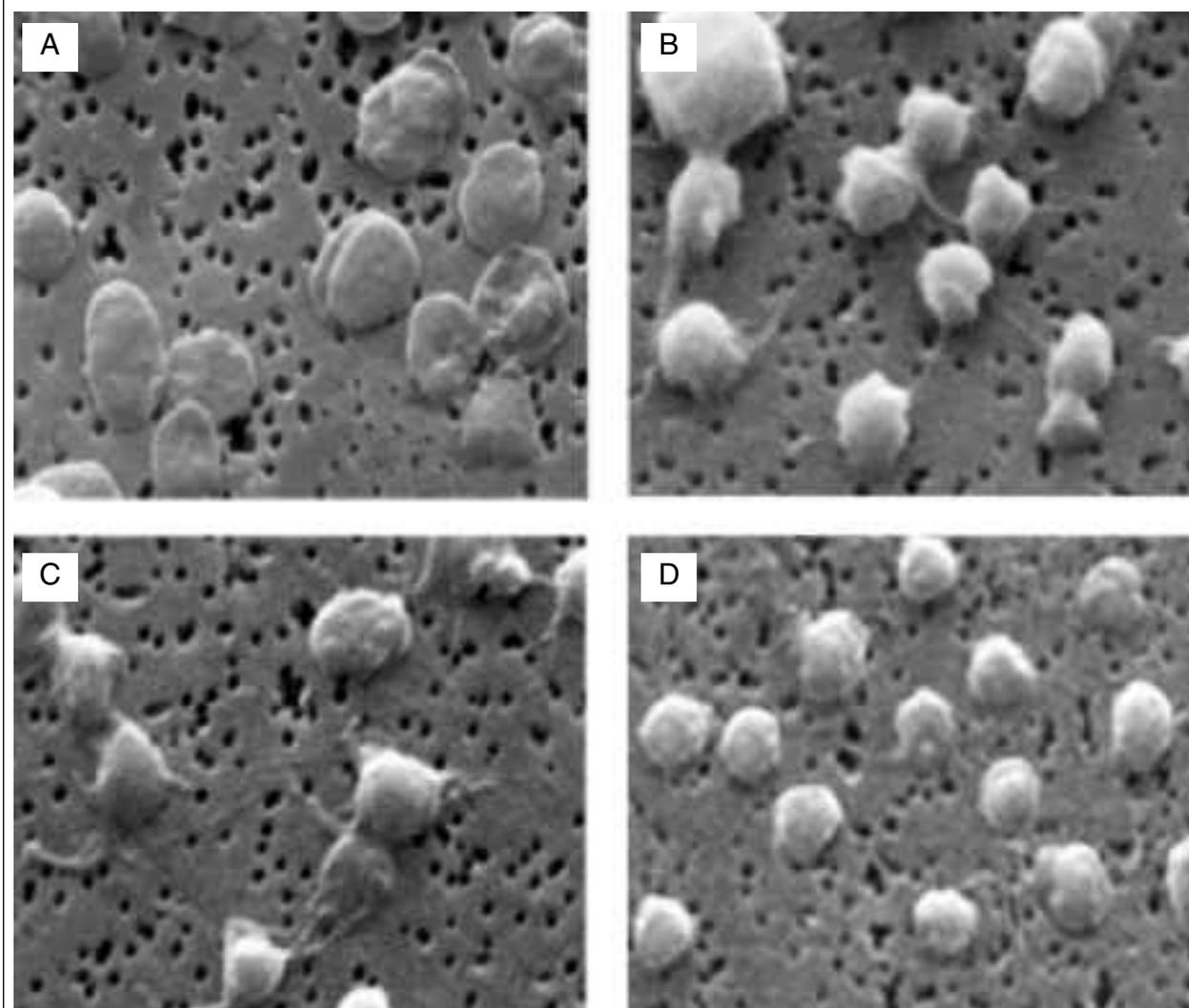
Проведение дезагрегантной терапии у больных с острым инфарктом миокарда сопровождается по-

вышением частоты возникновения кровотечений, достигающей в отдельных исследованиях 8% [7–9]. Отчасти это связано с применением ингибиторов гликопротеиновых рецепторов П₂/П₁а. Кровотечения у больных, получающих ДАТТ, после острого инфаркта миокарда ухудшают отдаленные исходы заболевания [10]. Наблюдается тенденция к учащению обращения больных хронической ИБС с жалобами на МК [11]. Это связано в том числе и с ростом частоты проведения антитромботической терапии, усилением ее агрессивности, появлением фармакологических средств, оказывающих более выраженное влияние на гемостаз, взаимодействием лекарственных средств при полипрагмазии. Популяционные исследования показывают повышение риска развития желудочно-кишечного кровотечения у больных, принимающих аспирин, в 1,8 раза, клопидогрел – в 1,1 раза [12], комбинированное лечение характеризуется более высоким риском геморрагических осложнений, особенно у пожилых [13]. Долгое время считалось, что терапия дезагрегантами вообще не требует ни индивидуального подбора дозы, ни лабораторной оценки эффекта. Система регуляции гемостаза, обладающая несколькими уровнями регуляции, способна принять на себя груз фармакологического вмешательства и в большинстве случаев скомпенсировать появление возможного дисбаланса в регуляции гемостаза. Такая компенсация проходит с привлечением всех участников процесса, в том числе и факторов плазменного каскада. Чрезмерное подавление агрегационной активности тромбоцитов может стать причиной геморрагических явлений.

Наблюдаемые у больных ИБС изменения морфологии клеток и процесс образования крупных межклеточных агрегатов (тромбоцитарно-лейкоцитарных, тромбоцитарно-эритроцитарных) могут приводить к нарушениям микроциркуляции из-за своих размеров, снижения деформируемости клеток при прохождении через капилляр, что неизбежно ведет к усугублению тканевой гипоксии.

Обнаружение признаков МК может говорить о избыточности антитромботической терапии, повышенной вероятности возникновения крупных кровотечений. Значительная часть больных, получающих ДАТТ, но без явлений минимальных кровотечений, также имеют пониженные показатели

Рис. 3. Электронно-микроскопическая картина тромбоцитов: А – у практически здоровых лиц, В – у пациентов с ИБС, С – у больных ИБС, получающих эффективную ДАТТ, и D – у больных ИБС, получающих ДАТТ и имеющих МК (объяснения в тексте).



функциональной активности тромбоцитов. Именно среди этого контингента больных имеется повышенный риск «внезапного» развития больших кровотечений.

Оцениваемое с помощью лазерной агрегатометрии функциональное состояние тромбоцитов является интегральным отражением их активности, которое может быть использовано не только для оценки риска развития тромботических событий, но и риска геморрагических осложнений.

Работа выполнена при поддержке Гранта РФФИ 09-04-01329а.

Литература

1. Serebruanu VL, Malinin AI, Ferguson JJ et al. Bleeding risks of combination vs. Single antiplatelet therapy: a meta-analysis of 18 randomized trials comprising 129314 patients. *Fundament Clin Pharmacol* 2008; 22: 315–21.
2. Hermosillo J, Spinter SA. Aspirin, clopidogrel, and warfarin: is the combination appropriate and effective or inappropriate and too dangerous? *Ann Pharmacother* 2008; 42: 790–805.
3. Kburram Z, Chou E, Minutello R et al. Combination therapy with aspirin, clopidogrel and warfarin following coronary stenting is associated with a significant risk of bleeding. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 162–4.
4. Fitchett D. The Impact of bleeding in patients with acute coronary syndromes: How to optimize the benefit of treatment and minimize

the risk. *Can J Cardiol* 2007; 23 (8): 663–71.

5. Toshima H, Sugibara H, Hamano H et al. Spontaneous platelet aggregation in normal subject assessed by a laser scattering method: An attempt at standartization. *Platelets* 2006; 19 (4): 293–9.

6. Шутикова А.С. Тромбоцитопатии, врожденные и приобретенные. СПб: ИИЦ ВМА, 2008.

7. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM et al. Primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45–54.

8. Organization to assess strategies for ischemic syndromes (OASIS-2). A randomized Trial. *Lancet* 1999; 353: 429–38.

9. PRISM Investigators. A Comparison of Aspirin plus Tirofiban with Aspirin plus Heparin for Unstable Angina. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498–505.

10. Eikelboom JW. Combined antiplatelet and anticoagulant therapy: Clinical benefits and risks. *J Thrombos Haemostas* 2007; 5 (Suppl. 1): 255–63.

11. Latib A, Morici N, Colombo A et al. Incidence of bleeding and compliance on prolonged dual antiplatelet therapy (aspirin + thienopyridine) following drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 2008; 102 (11): 1477–81.

12. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333 (7571): 726.

13. Wong P, Robinson A, Sbau S et al. Long term clinical outcome and bleeding complications among hospital survivors with acute coronary syndromes. *Postgraduate Med J* 2006; 82 (965): 224–7.

Е.В.Ощепкова¹, С.Е.Евстифеева¹, В.И.Гриднев², П.Я.Довгалецкий²

Качество обследования и лечения больных артериальной гипертонией в учреждениях первичного звена здравоохранения (данные регистра артериальной гипертонии)

¹ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития, Москва

²Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития

Аннотация

В статье приведены данные работы Регистра артериальной гипертонии. Обсуждаются вопросы оценки качества и эффективности лечебно-профилактических мероприятий, проводимых врачами первичного звена здравоохранения, у больных артериальной гипертонией. Особое внимание уделено определению степени риска сердечно-сосудистых осложнений, так как его недооценка врачом приводит к неправильному выбору тактики ведения больных артериальной гипертонией.

Ключевые слова: Регистр, артериальная гипертония, качество, лечение, обследование, факторы риска сердечно-сосудистых осложнений, учреждения первичного звена здравоохранения.

E.V.Oshchepkova¹, S.E.Evstifeyeva¹, V.I.Gridnev², P.Ya.Dovgalevsky²

The quality of examination and treatment of patients with arterial hypertension in primary health care facilities (the data from the Registry for Arterial Hypertension)

¹Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

²Saratov Research Institute of Cardiology, Russian Agency for Medical Technologies

Annotation

The paper gives the data from the Registry for Arterial Hypertension. It discusses the problems in the assessment of the quality and efficiency of therapeutic and preventive measures implemented by primary health care physicians for patients with arterial hypertension. Particular emphasis is laid on the definition of a cardiovascular risk as its underestimation by the physician leads to an incorrect choice of management tactics for patients with arterial hypertension.

Key words: Registry, arterial hypertension, quality, treatment, examination, cardiovascular risk factors, primary health care facilities.

Контактная информация:

Ощепкова Елена Владимировна – докт. мед. наук, проф., руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития, 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15-А; Телефон/факс: (495) 414-66-63 (рабочий); E-mail: arthylab@list.ru

Довгалецкий Павел Яковлевич – докт. мед. наук, проф., дир. ФГУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития, 410028, Саратов, Чернышевского ул., д. 141; Телефон: (8452) 20-17-93 (рабочий), факс: (8452) 29-99-26; E-mail: cardio@san.ru

Гриднев Владимир Иванович – канд. мед. наук, руководитель Центра кардиологических информационных технологий, ФГУ Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии Минздравсоцразвития; Телефон: (8452) 20-18-99 (рабочий); E-mail: gridnev@san.ru

Евстифеева Светлана Евгеньевна – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития; Телефон: (495) 414-66-08 (рабочий), факс: (495) 414-61-63; E-mail: svetochsa@mail.ru

В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала три основные причины смертности во всем мире: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – 29%, инфекционные заболевания – 16,2% и рак – 12,6%. Смертность от инфекционных заболеваний в

течение последних 5 лет сокращается по сравнению со смертностью в 2002 г., тогда, как смертность от ССЗ сохраняется на высоком уровне [1]. Основной причиной смертности от ССЗ является ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая в структуре смертности от болез-

ней системы кровообращения (БСК) составляет 48,1%, а в общей структуре смертности от всех причин – 27% [2, 3].

По данным ВОЗ, высокая смертность от ССЗ в странах СНГ, в том числе и в России, обусловлена воздействием 7 основных факторов риска (ФР), ведущий из которых – артериальная гипертензия (АГ) [4]. Повышенное артериальное давление (АД) является мощным и независимым ФР фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – инсульта, инфаркта миокарда. Чем выше уровень АД, тем выше риск развития ССО. Польза от снижения повышенного уровня АД доказана многолетними международными и отечественными многоцентровыми контролируруемыми исследованиями [5].

В ряде стран Европы (Финляндия, Англия и др.) и США, в которых на государственном уровне проводятся мероприятия по борьбе с АГ, наблюдается тенденция к улучшению контроля АГ, снижению частоты развития инсультов и увеличению продолжительности жизни населения. В этих странах в течение многих лет применяется практика ведения Регистров заболеваний: АГ, острого коронарного синдрома, инсульта и др., на основе которых проводится клинический аудит (экспертиза) для выявления недостатков в организации медицинской помощи и разработкой мер по ее улучшению [6].

По данным контролируемых исследований, главным условием эффективной профилактики осложнений АГ является достижение «целевых уровней» АД [7] и коррекция модифицируемых факторов риска (МФР) ССО (отказ от курения, коррекция массы тела и др.) в процессе лечения. В России значительная часть больных АГ либо не получают никакого лечения, либо получают неадекватную терапию. По данным эпидемиологического мониторинга по АГ, только 53,0% мужчин и 62,8% женщин, страдающих АГ, получают антигипертензивную терапию (АГТ), но из них не более 9,4% мужчин и 11,2% женщин достигают целевого уровня АД, тогда как в США эффективно лечатся 34% больных АГ [8–10].

Во всем мире одной из проблем плохого контроля АД является низкая приверженность больных АГ лечению в силу нередко малосимптомного течения заболевания и нежелания больных изменять сформировавшиеся годами привычки питания, курения, низкой физической культуры и других факторов. Помимо проблем, связанных с низкой приверженностью больных лечению АГ и «нездоровым» образом жизни, существуют проблемы качества оказания медицинской помощи этим больным, в первую очередь в учреждениях первичного звена здравоохранения, так как именно в них должна наблюдаться основная часть больных АГ. Одной из важнейшей составляющей качества медицинской помощи является клиническая работа врачей первичного звена здравоохранения: участкового врача-терапевта, врача общей практики (семейный врач), врача-кардиолога. Именно качество лечебно-профилактической работы с больными во многом определяет эффективность профилактики осложнений АГ.

В целях получения объективной информации о качестве лечебно-профилактической работы врачей с больными АГ специалистами Россий-

ского кардиологического научно-производственного комплекса (РКНПК) совместно со специалистами Саратовского НИИ кардиологии в 2004 г. в рамках реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» был создан Регистр АГ [11]. Отличительной особенностью Регистра АГ от других регистров, существующих в России, является то, что это не просто хранилище данных, а автоматизированная информационно-аналитическая система (компьютерная программа), которая в режиме реального времени обрабатывает, анализирует, проверяет достоверность введенной информации на основе специально разработанных внутренних алгоритмов. Клиническая работа врачей оценивается с помощью специально разработанных индикаторов, характеризующих уровень диагностики, объем профилактики, качество проводимого лечения и динамическое наблюдение за больными АГ. Регистр АГ оценивает реально выполненные врачами лечебно-профилактические мероприятия и соответствие их Российским рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии» (далее Рекомендации) 2004, 2008 гг. [12].

Медицинские данные из амбулаторных карт (форма 025/у-04) вводят в специально разработанную форму и передают через интернет-систему на сервер Регистра АГ РКНПК. Информационная безопасность системы Регистра АГ обеспечивается за счет реализации многоуровневой системы безопасности и контроля. В соответствии с Федеральным законом от 27 июля 2006 г. № 152-ФЗ «О персональных данных» больной АГ, данные которого вводят в Регистр АГ, должен подписать информированное согласие на это введение.

В конце квартала (года) врачи и руководители подразделений по требованию получают информацию о выполнении индикаторов и причинах их невыполнения как по конкретному больному, так и по группе больных в целом.

С 2005 г. Регистр АГ функционирует в ряде учреждений первичного звена здравоохранения (в настоящее время в 18 субъектах РФ), которые представляют практически все федеральные округа. Учреждения в регионах были выбраны случайным образом, а врачи для работы с Регистром АГ прошли специальную подготовку в РКНПК.

В настоящее время функционирует новая, динамическая, версия системы Регистра АГ, позволяющая оценивать эффективность динамического наблюдения в течение длительного периода времени.

По состоянию на 20.11.2008 в Регистре АГ собраны медицинские данные на 14 904 первичных больных АГ и 5195 повторно обратившихся больных АГ (всего 20 тыс. больных). Накопленная база данных позволяет изучить представленную выборку больных АГ, определить демографический «портрет» больного и оценить качество лечебно-профилактической помощи.

В учреждения первичного звена здравоохранения за медицинской помощью обращались в основном женщины (60,3%). Средний возраст

Рис. 1. Диагностика МФР в 2008 г.

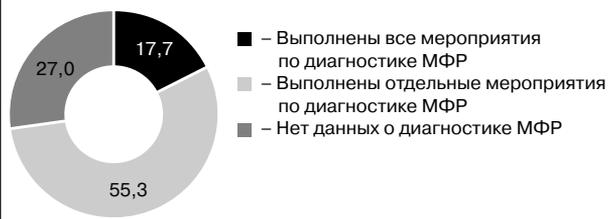


Рис. 2. Диагностика АКС и/или ПОМ.

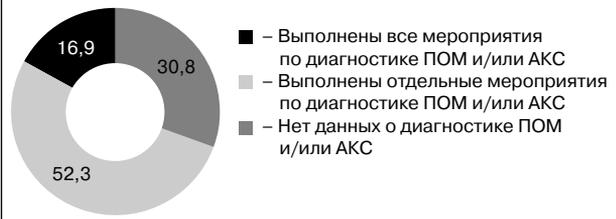


Рис. 3. Динамика 10-летнего риска фатальных ССО у мужчин по SCORE (данные Регистра АГ).

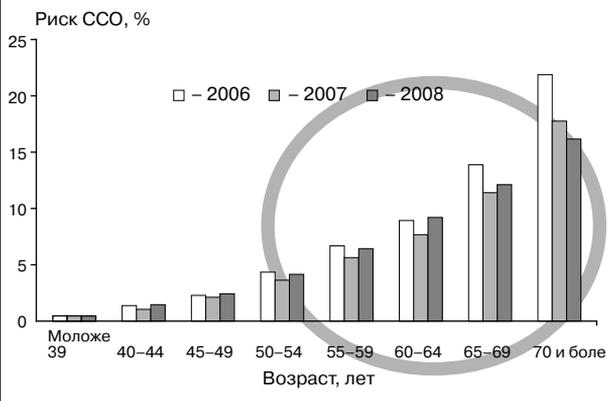
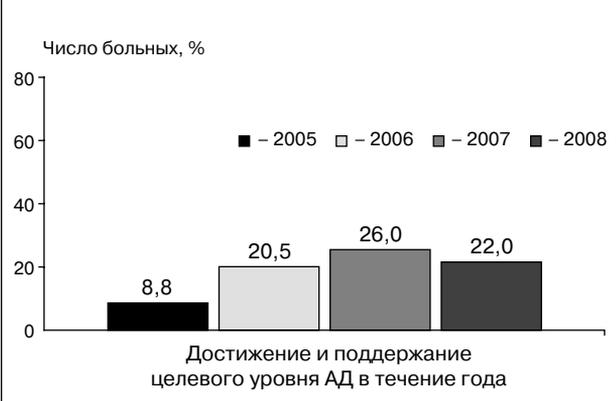


Рис. 4. Число больных, которые достигли и поддерживали целевой уровень АД в течение года.



мужчин и женщин составил 56,4 и 58,4 года соответственно, среди них 39,0% работающих, 43,5% инвалидов, 14,9% пенсионеров и 2,6% – прочих, не вошедших ни в одну категорию.

Средний уровень АД у 50% наблюдаемых больных был в пределах 140/90 мм рт. ст., у 25% больных АД он составлял 160/99 мм рт. ст. и выше, что свидетельствует о большой доле больных с так называемой мягкой АГ (I степень АГ). У 25% больных средний уровень АД был в пределах 130/80 мм рт. ст., что связано с тем, что эти больные или «достигали» целевых уровней АД на момент посещения врача или относились к категориям лиц с так называемым высоким нормальным АД.

В 2008 г. согласно рекомендациям все мероприятия по выявлению МФР ССО (курение, ожирение, алкоголь, малоподвижный образ жизни, нарушение толерантности к углеводам, высокий уровень общего холестерина) проведены только у 17,7% больных АГ и частично выполнены у 55,3% больных (рис. 1).

Среди причин плохой диагностики МФР ССО были практически полное отсутствие ежегодного исследования показателей липидного обмена (определяли содержание только общего холестерина в крови) и низкий уровень отражения в амбулаторных картах данных опроса о привычках питания, курения, уровня физической активности, избыточного потребления соли, алкоголя и данных объективной оценки роста и массы тела. А ведь в многочисленных исследованиях показано, что коррекция МФР, в частности нормализация массы тела, уменьшение потребления поваренной соли и других ФР, способствует снижению повышенного АД и в целом уменьшает риск развития ССО. Исследования также показали необходимость коррекции всех МФР, что является гарантией профилактики ССО в средней и долгосрочной перспективе у больных с низким и средним риском их развития [13].

В таблице представлен сравнительный анализ работы врачей по выявлению МФР ССО в 2007–2008 гг.

При анализе причин неполного выявления МФР отмечено, что кроме недостаточно тщательного сбора анамнеза и недообследования больных АГ существует проблема разных стандартов ведения больных АГ в различных субъектах РФ. Вместе с тем следует отметить, что в 2008 г. улучшилась диагностика дислипидемий, что связано с оплатой определения содержания триглицеридов в крови в общей медицинской сети и других ФР.

Тяжесть поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС) независимо от уровня повышения АД определяет степень риска развития ССО и соответственно тактику ведения больных.

В 2008 г. диагностика ПОМ и/или АКС в полном объеме согласно рекомендациям была проведена только у 30,8% и частично – у 52,3% больных АГ. У остальных больных было недостаточно документированных данных для обоснованного суждения о наличии ПОМ и/или АКС (рис. 2).

Из-за недообследования или отсутствия диагностических исследований с целью выявления ПОМ и/или АКС (у 52,3 и 16,9% больных АГ соответственно) нельзя было судить о состоянии миокарда левого желудочка, выделительной функции почек и степени поражения сосудов (не была зарегистрирована ЭКГ, не проводили эхокардиографию с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка, не определяли в крови уровень креатинина, не было осмотра офтальмологом).

Следует отметить, что в поликлиниках в основном наблюдают больных АГ с высоким и очень высоким риском ССО, о чем свидетельствует большое число больных АГ с АКС (ИБС была диагностирована у 44,3% больных, инфаркт

Причины плохой диагностики МФР ССО

МФР ССО	Число больных АГ, у которых отсутствуют данные, %	
	2007 г.	2008 г.
Курение	42,0	53,8
Употребление алкоголя	42,5	25,2
Привычки питания	48,0	76,3
Уровень физической активности	46,1	26,6
Рост	44,0	7,8
Масса тела	68,5	22,5
Уровень в крови общего холестерина	47,7	20,2
Уровень в крови холестерина липопротеинов высокой плотности	98,4	96,5
Уровень в крови холестерина липопротеинов низкой плотности	88,7	92,6
Уровень в крови триглицеридов	98,4	96,3

миокарда и/или коронарную реваскуляризацию перенесли 16,8% и сердечная недостаточность была диагностирована у 47,7% больных). Данная закономерность характерна для всех лет наблюдений (2005–2008 гг.). Обращает на себя внимание небольшое число больных АГ с цереброваскулярной патологией. Перенесенные инсульты (все формы) были зарегистрированы только у 5,0% больных, транзиторную ишемическую атаку перенесли 8,5% больных АГ, тогда как, по данным статистики, заболеваемость инсультом в России составляет 350–400 человек на 100 тыс. населения в год [14].

Анализ полученных данных свидетельствует не только о плохой диагностике АКС, но и о неудовлетворительной диагностике бессимптомного ПОМ (гипертрофия левого желудочка, микроальбинурия, бессимптомное течение атеросклероза и др.), что в конечном итоге привело к недооценке степени риска ССО и неправильному ведению больных АГ.

В Регистре АГ имеется возможность рассчитать в автоматическом режиме фатальный персональный 10-летний риск ССО по модели SCORE. В 2008 г. имелось достаточно данных для расчета риска ССО у 69,5% больных, у остальных 30,5% не было данных о курении и/или у них не определяли уровень общего холестерина в крови.

В среднем по группе персональный риск составил 4,1% (2008 г.), что соответствует среднему риску, и по 25% приходилось на долю больных АГ с низким (1,5%) и очень высоким риском (9,2%). При суммировании начального сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE и добавочного (отягощенная наследственность по АГ, ССЗ, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, низкая физическая активность, данные о наличии АКС и ПОМ и т.д.), с большой долей вероятности можно предполагать, что суммарный сердечно-сосудистый риск у больных АГ еще выше. Почти у 80% мужчин 50 лет и старше наблюдался высокий или очень высокий риск фатальных ССО (рис. 3). Учитывая сверхсмертность мужчин особенно трудоспособного возраста, профилактические мероприятия ССО должны проводиться у них с 30-летнего возраста.

От качества выявления МФР и особенно с бессимптомными ПОМ и АКС зависит тактика лечения, выбор АГТ и активность наблюдения

за больными АГ. Складывается впечатление, что врачи при назначении АГТ ориентируются в основном на повышенный уровень АД и/или наличие АКС, упуская большую долю больных с МФР и субклиническим течением ПОМ и АКС.

При изучении спектра выбора препаратов для лечения больных АГ отмечено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) были назначены 55% больным (группа БРА из-за небольшой доли назначений объединена с группой ИАПФ), β-блокаторы (ББ) – 30%, диуретики и антагонисты кальция (АК) – по 29% больным. Полученные данные о частоте назначения антигипертензивных препаратов согласуются с данными фармакоэпидемиологических исследований. Международное исследование ПИФАГОР показало, что врачи многих стран в качестве препаратов 1-го ряда отдают предпочтение ИАПФ и АК. Обращает на себя внимание относительно небольшая доля назначения АК в практике российских врачей. По-видимому, в России еще сказываются последствия «похода» против АК, хотя речь велась только о короткодействующих дигидропиридинах, несмотря на то что новые данные клинических исследований подтвердили профилактическую роль АК II–III поколения у больных АГ, особенно у пожилых лиц с цереброваскулярными заболеваниями [15, 16]. По данным Регистра АГ, наблюдается положительная тенденция в назначении АК. Так, в 2008 г. АК назначали в 4 раза чаще, чем в 2005 г., и почти в 2 раза чаще, чем в 2006–2007 гг., а частота назначения ИАПФ/БРА, диуретиков, ББ оставалась прежней.

Одной из важнейших позиций при лечении больных АГ является достижение и длительное поддержание целевого уровня АД. По данным Регистра АГ, в 2008 г. достижение целевого уровня АД было отмечено в амбулаторных картах у 46% больных АГ, но поддерживался он в течение года только у 22% больных (рис. 4). Основной причиной этой неблагоприятной ситуации является отсутствие динамического наблюдения за больными АГ. По данным Регистра, в 2008 г. более 60% больных АГ посетили врача поликлиники всего 1 раз.

Таким образом, в 2008 г. только у 22% больных эффективно осуществлялся контроль АД, и их относительно активно наблюдали врачи первичного звена здравоохранения, а у 78% больных АГ не достигалась цель лечения.

В целом Регистр АГ показал, что врачи первичного звена здравоохранения плохо проводят коррекцию МФР и диагностику ПОМ и/или АКС, что приводит к недооценке степени риска ССО и неадекватному выбору тактики ведения больных АГ. Достижение и поддержание целевого уровня АД осуществляется только у небольшой части больных АГ (22%). Вместе с тем, с 2005 по 2008 г. отмечена четкая положительная тенденция по ведению больных АГ, особенно в учреждениях кардиологического профиля. Причиной недообследования больных АГ, по-видимому, являются недостаточные технические возможности, отсутствие единых стандартов ведения больных АГ в поликлиниках, недостаточная квалификация в области кардиологии участковых врачей-терапевтов и, возможно, чрезмерная их занятость оформлением медицинской документации. Амбулаторная карта морально устарела, так как разрозненные данные в ней не дают врачу оперативной, целостной информации о больном. Поэтому необходима разработка формализованной амбулаторной карты, которая даст возможность врачу более оперативно и эффективно работать с медицинскими данными.

Для улучшения эффективного контроля за больными АГ, помимо увеличения финансовых затрат на проведение профилактических мероприятий (пропаганда здорового образа жизни), современного технического оснащения поликлиник, необходимо принять единые федеральные стандарты по ведению этой категории больных, изменить форму ведения амбулаторной карты, постоянно проводить повышение квалификации врачей поликлиник в области кардиологии, снизить занятость врачей оформлением медицинской документации. Широкое внедрение Регистра АГ в учреждения первичного звена здравоохранения позволит оперативно оценивать эффективность лечебно-профилактической помощи больным АГ и определять меры по ее улучшению.

Литература

1. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения №310, октябрь 2008 г.
2. Российский статистический ежегодник. 2007: Стат. сб. М.: Росстат, 2008.
3. Здравоохранение в России. 2007: Стат. сб. М.: Минздравсоцразвития РФ, 2008.
4. WHO, World Health Organization. European Health Report. 2009.
5. Чазов Е.И. Доклад в рамках образовательного «Мастер-курс по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистому риску». Рус. мед. журн. 2007; 15 (23): 1716–9.
6. Fox KA, Goodman SG et al. Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2002; 23: 1177–89.
7. Jonsson B, Hansson L, Stalhammar NO. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. J Intern Med 2003; 253: 472–80.
8. Шальнова С.А. Доклад в рамках II Всероссийской научно-практической конференции «Мониторинг эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии», М., 2 марта 2006 г.
9. Оганов Р.Г., Метелица В.И. Основные итоги и перспективы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний в США. Тер. арх. 1999; 1: 77–80.
10. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Шальнова С.А., Деев А.Д. Значение контроля факторов риска для профилактики хронических неинфекционных заболеваний. Проф. забол. и укрепл. здоровья. 2005; 6: 22–5.
11. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. Регистр артериальной гипертензии. Тер. арх. 2007; 1: 46–8.
12. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Приложение 2. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2008; 7 (6).
13. Калинина А.М., Оганов Р.Г., Небиеридзе Д.В. Обучение пациентов как фактор эффективного контроля артериальной гипертензии – программа НОКТИОРН. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2006; 5 (3): 5–14.
14. Суслина З.А., Пирадов М.А., Авракин Ю.А. и др. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
15. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю., Егоров В.А. Лечение артериальной гипертензии: ответственный выбор врача. Врач. 2006; 10: 6–10.
16. Чазова И.Е., Беленков Ю.Н., Ратова Л.Г. и др. От идеи к клинической практике. Сист. гиперт. 2004; 2: 18–23.

А.Д.Турашев, А.В.Максименко

Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла

Институт экспериментальной кардиологии ФГУ РКНПК
Минздравсоцразвития, Москва

Аннотация

Рассмотрены свойства гликокаликса артериол, венул, капилляров, обобщены данные исследования ультраструктуры эндотелиального гликокаликса, показаны эффекты гликозаминогликановых фрагментов гликокаликса, конечных продуктов гликирования на функционирование сосудистой стенки. Отмечены тенденции поиска корреляций между толщиной капиллярного гликокаликса и риском сердечно-сосудистого поражения. Развитие оригинальных диагностических и терапевтических подходов диктует необходимость разработки новых средств, методов и приборов для изучения механизмов функционирования гликокаликса микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: микроциркуляция, гликокаликс, ультраструктура, тканевая перфузия, фрагменты гликокаликса, гликирование, гликозаминогликаны.

A.D.Turashev, A.V.Maksimenko

Endothelial glycocalyx in the functioning of the microcirculatory bed

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Annotation

The progress in reperfusion therapy dictated the necessity for developing new tools and procedures for adjacent/additionally therapy of acute cardiovascular disorders. One of the purpose of adjacent therapy is the damage of the microcirculation, leading to the unfavorable prognosis for the patients. The no-reflow phenomenon holds special place in the multifactorial etiology of the microcirculation disorders, offering a new challenge in treating the patients associated with ST-segment elevation on ECG at myocardial infarction. One of the numerous causes of no-reflow, the influence of the endothelial glycocalyx of the microcirculation, is analyzed. The properties of the glycocalyx in arterioles, venules, and capillaries are examined; the results obtained in the studies of the endothelial glycocalyx ultrastructure are generalized, the effect that the fragments of the glycocalyx glycosaminoglycans have on the function of the vascular wall is demonstrated. The trends in searching for correlations between the thickness of the capillary glycocalyx and the cardiovascular disease risk are noted. The development of novel diagnostic and therapeutic approaches imposes the necessity for developing new tools, methods and equipment for studying functional mechanisms of the glycocalyx in the microcirculatory bed.

Key words: microcirculation, glycocalyx, ultrastructure, tissue perfusion, glycocalyx fragments, glycation, glycosaminoglycans.

Контактная информация:

Турашев Аскар Дамирович – аспирант лаборатории биохимической инженерии

адрес: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15А, эл. адрес: turashev@yandex.ru, тел: (495) 414-67-30

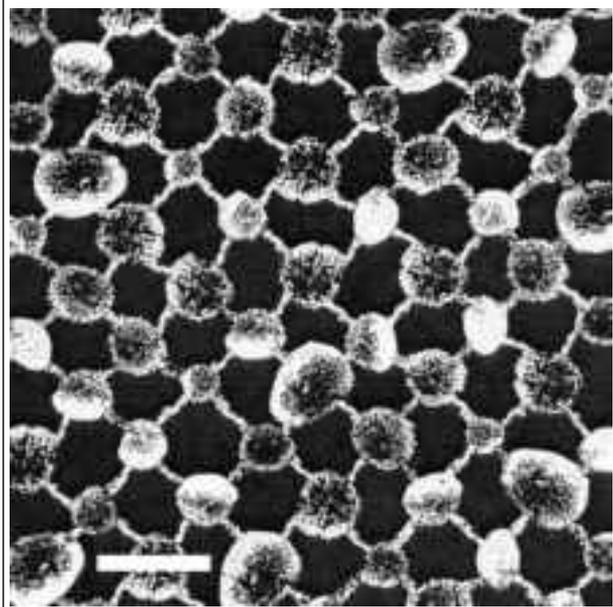
Максименко Александр Васильевич – доктор биол. наук, профессор, руководитель лаборатории биохимической инженерии

эл. адрес: cclibr@comcor.ru, тел: (495) 414-60-25

Микроциркуляция является неотъемлемой частью системы кровообращения. В микроциркуляторном русле происходит обмен кислородом, нутриентами, гормонами, метаболитами между кровью и клетками паренхимы. По анатомическим особенностям и направлению тока крови микрососуды подразделяют на артериолы, капилляры и венулы, диаметр которых менее 100 [1] или 200 мкм [2]. Артериолы, являясь тонкими ветвями артерий, составляют основной резистентный компонент микроциркуляции. Венулы служат большим резервуаром низкого давления (способным вмещать до 75% общего объема крови), через который кровь возвращается в

сердце. Основная функция капилляров – способствовать обмену молекулами между кровью и тканью. Адекватный капиллярный кровоток является необходимым условием нормальной перфузии и функционирования органов. Капиллярная проходимость – главная детерминанта капиллярной перфузии тканей и характеризуется функциональной капиллярной плотностью. Последнюю определяют как количество функционирующих капилляров на данной площади. Основной особенностью микроциркуляции является ее гетерогенность (по распределению кровотока, функциональной капиллярной плотности, экспрессии вазоактивных продуктов и др.).

Рис. 1. Реконструированная высокопериодическая решетка гликокаликса лейкоцитов, состоящая из отдельных естественных наночастиц. Композиция решетки представлена в плоскости. Световой и электронный микроскопы. Бар соответствует минимальному размеру наночастицы, равному 50 нм при концентрации электролита NaCl в 15% или 3 нм при концентрации электролита NaCl в 0,9% (изотонический раствор) [M.V.Golovanov, J.Bauer, unpublished results, personal communications (2009)].



Нарушения микроциркуляции

К нарушениям в системе микроциркуляции приводят сепсис, гиповолюмический и кардиогенный шок, явление no-reflow (отсутствие возобновления микропротока). Считают, что при сепсисе (протекающем с региональной гипоксией и дисфункцией органов) и кардиогенном шоке (как ответе, связанным из-за активной веноконстрикции с компенсаторным перераспределением объема крови/со снижением периферической сосудистой емкости) нарушения микроциркуляции встречаются независимо от системных гемодинамических изменений, хотя для последнего это заключение оспаривается [1]. При гиповолюмическом шоке (вызванном, например, обильной кровопотерей и сопровождающимся выраженной гипотонией) изменения микроциркуляции по крайней мере не полностью независимы от гемодинамических параметров. Корреляцией с гемодинамическими параметрами характеризуется явление «no-reflow» [3, 4]. Одно из его определений – неполная и не унифицированная реперфузия на микроциркуляторном уровне, несмотря на адекватное открытие окклюзированной проксимальной артерии после периода транзиторной ишемии [5]. Рассматривая случаи сосудистого поражения миокарда, концепция no-reflow обобщается как состояние миокардиальной тканевой гипоперфузии при наличии проходимости эпикардальных коронарных артерий [2, 4, 6]. Усилия фармакологов и клиницистов добиться устранения состояния no-reflow применением аденозина, нитропруссид натрия, нитроглицерина, никорандила, верапамила, ингибитора гликопротеина Пв/Ша, папаверина пока не дали заметных результатов [2, 7]. Многообразие полученных данных и

отсутствие результативных подходов к устранению состояния no-reflow делает важным поиск новых подходов к лечению пациентов с острым инфарктом миокарда [6, 7]. Для понимания механизма возникновения названной патологии важно знать ее составляющие. Следует отметить, что существует игнорирование исследователями роли углеводной выстилки микрососудов, которая (из-за уменьшения люминального просвета сосуда и сближения его стенок друг с другом и материалом закупорки) не может не быть задействована в развитии нарушений микроциркуляции [8].

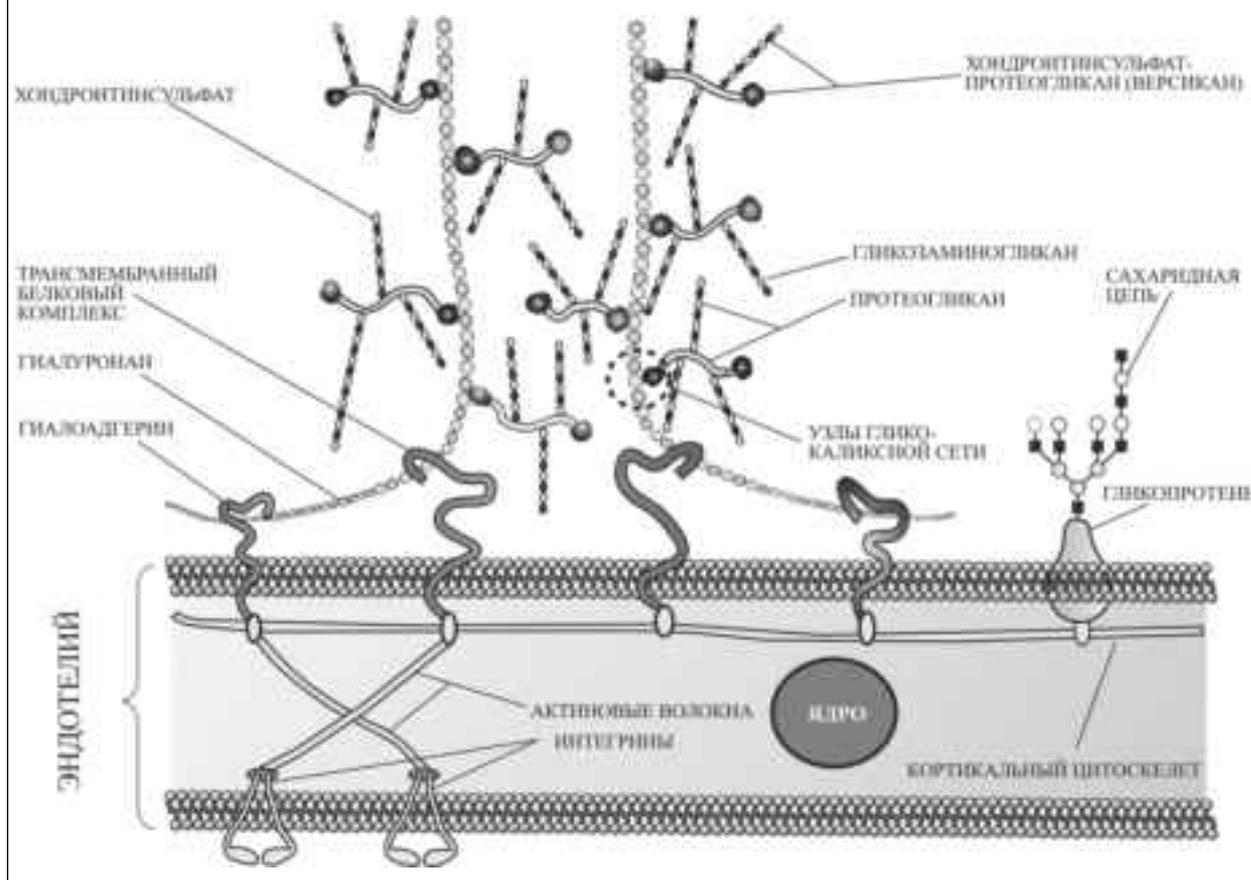
Углеводное покрытие сосудистой стенки

Эндотелиальный клеточный гликокаликс представляет собой неровный полисахаридный «ворс» над сосудистой стенкой, простирающийся от эндотелиальной поверхности к просвету сосуда. Эта полисахаридная «шевельюра» на поверхности клеток состоит из протеогликанов и гликопротеинов, закрепленных на клеточной мембране и способных связывать ингредиенты крови, что может быть существенным для сосудистой функции. В микрососудах размер гликокаликса составляет 0,4–0,5 мкм, занимая 10–20% сосудистого объема [9]. Исследование профиля скоростей кровотока в микрососудах позволило установить, что диаметр свободного (от клеток) слоя в них более 20 мкм [10]. Полагают, что проницаемость гликокаликса определяется гиалуронатом, а объем гликокаликса регулируется протеогликанами [11, 12]. Гликокаликс эндотелия рассматривается как защитный слой на сосудистой стенке против патогенного воздействия, транспортный сетевой барьер для трансэндотелиального передвижения молекул и как пористый гидродинамический партнер взаимодействия с эритроцитами и лейкоцитами в микрососудах.

Сопrotивляемость артериюл перемещению белков через их стенку связывают с влиянием гликокаликса [13]. Воспаление и воздействие ишемии/реперфузии способствует разрушению гликокаликса в венах и капиллярах [14, 15]. При развитии у мышей микротромбозов, вызванных инфекционным стимулом (эндотоксин, липополисахарид), происходит увеличение экспрессии фактора фон Виллебранда в венах, но не в артериолах [16]. Деструкция гликокаликса миокардиальных капилляров вызывает быстрое развитие отека ткани миокарда [17]. Обработка гиалуронидазой показала, что именно капиллярный гликокаликс является зависимым от гиалуронана [9]. После действия гиалуронидазы отмечено уменьшение объема гликокаликса, увеличение объема протекающей плазмы, снижение функциональной капиллярной плотности и рост гематокрита. Такие изменения гликокаликса ведут к изменениям трансэндотелиальной проницаемости, в результате чего происходит набухание клеток эндотелия, что является одним из факторов регуляции функциональной капиллярной плотности [9]. Ее уменьшение показывает, как ухудшение состояния капиллярного гликокаликса ведет к развитию заболевания. Свойства гликокаликса системы микроциркуляции способствуют регуляции транспортной функции крови [18].

Интересным и перспективным выглядит использование компонентов гликокаликса для направленной доставки лекарств [19]. Экспонирование хондроитинсульфатпротеогликана в су-

Рис. 2. Условное представление гликокаликсовой сети, сопряженной с цитоскелетом.



бэндотелиальном слое стентированных участков артерии кроликов с атеросклеротическим поражением сосудов обуславливало связывание с ним положительно заряженных липосом (с катионным липидом TRX-20 и преднизолоном как лекарством) и накопление таких наночастиц в очаге поражения [20]. В результате достоверно снижались рост неоинтимы в области стента. Обработка пораженного участка хондроитиназой ABC до введения липосом устраняла их связывание в этой зоне. Эксперименты с субэндотелиальными клетками (из аорты человека) подтвердили заметное связывание с ними катионных липосом с TRX-20, но не с эндотелиальными клетками [21]. Обработка субэндотелиальных (гладкомышечных и мезангиальных) клеток хондроитиназой, но не гепариназой, снижала их связывание с исследуемыми липосомами, демонстрируя специфичность взаимодействия. Следует заметить, что в зависимости от типа катионного липида и его содержания в липосомах они могут заметно связываться с эндотелием [22]. Эффекты связывания разнообразных лигандов (липопротеины, белки, пептиды, сахаридные производные и др.) с компонентами эндотелиального гликокаликса недавно уже обобщались нами [23]. Весьма эффективным средством профилактики цереброваскулярных тромбозов показал себя тканевый активатор плазминогена (ТАП), ассоциированный с эритроцитами [24]. Биотинилированные ТАП и эритроциты ассоциировались через стрептавидин [25]. Этот аддукт обеспечивал в результате тромболизиса быструю и продолжительную реперфузию у мышей с церебральным тромбозом в отличие от действия само-

го ТАП, введенного даже в десятикратно больших дозах. Ассоциирование ТАП с эритроцитами придает ему увеличенное время полужизни в кровотоке, способность лизировать свежие тромбы (а не старые гемостатические пробки), пониженную ингибируемость ингибитором активатора плазминогена I типа (ИАП-1) [25]. Последнее объяснялось защитой гликокаликсом эритроцитов ТАП от взаимодействия с ИАП-1, которая исчезала после обработки эритроцитов смесью нейраминидазы, гиалуронидазы и гепариназы [26]. При этом гликокаликс эритроцитов не препятствовал взаимодействию ассоциированного ТАП с фибрином и плазминогеном, но предохранял его от гликирования глюкозой. Защитное действие гликокаликса связывают с экранированием им центров взаимодействия на ТАП и изменением электростатических взаимодействий. По нашему мнению, такие эффекты (связывание катионных липосом с хондроитинсульфат-, но не с гепарансульфатпротеогликаном [20], ингибирование взаимодействия ассоциированного ТАП с ИАП-1, но не с фибрином и плазминогеном [25]), реализующиеся в пространстве специфически расположенных электростатических зарядов, отражают наличие соответствующей сети распределения зарядов в гликокаликсе. Ее ориентирующее воздействие на контрапартнера связывания способствует распознаванию его пригодности/непригодности для продуктивного взаимодействия. За наличием такой сети распределения зарядов может скрываться определенная ультраструктура гликокаликса. И ее исследования ведутся в настоящее время.

Исследование ультраструктуры гликокаликса

Приготовленные разными способами (замораживание и химическая фиксация) для электронной микроскопии образцы микрососудистого (капилляры и венулы) гликокаликса эндотелия лягушки дали сходные картины [27]. В нормальных микрососудах размер гликокаликса составляет не более 0,2 мкм, хотя отмечено, что *in vivo* он может быть существенно больше, уменьшаясь при приготовлении образцов для электронномикроскопического анализа. В микрососудах с воспалением, моделированным методом «температурного прыжка» в результате быстрого (менее 30 с) изменения температуры суперфузата (от 16–17°C к 35°C) перед фиксацией, отмечено изменение вида гликокаликса в протуберанцы на клеточной поверхности (появление выростов, впадин и других неровностей) и его заметное утолщение (0,3–0,4 мкм). С применением компьютеризированных функций автокоррекции и преобразований Фурье была выявлена ультраструктура эндотелиального гликокаликса микрососудов. По вертикали и горизонтали от клеточной поверхности была обнаружена структурная квазипериодичность сети гликокаликса с интервалом ~20 нм, толщиной волокон 10–12 нм и расстоянием между основаниями квазигексагональной решетки (рис. 1) около 100 нм [27]. Такая структура согласовывалась с моделью волоконной матрицы, представляющей гликокаликс в качестве внеклеточного молекулярного фильтра. Регуляторной силой движения через него может быть систематическая вариация длины боковых протеогликановых ветвей на клеточной поверхности (осевая периодичность вдоль протеогликановой молекулы) и/или регулярный способ связывания плазменных белков с высокозаряженными боковыми цепями гликопротеинов, упорядоченно расположенными по узлам гликокаликсной сети (рис. 2) [27]. Формирование ею специфического рельефа поверхностного электростатического потенциала, по-видимому, может способствовать началу распознавания/связывания с контрпартнером взаимодействия (с достаточно комплементарным поверхностным электростатическим потенциалом) или игнорировать неподходящий. Это могло бы объяснить направленное связывание катионных липосом с хондроитинсульфат-, но не с гепарансульфат-протеогликаном [20, 21], а также ингибирование эритроцитарным гликокаликсом взаимодействия ТАП с ИАП-1, но не с фибрином и пламиногеном [25, 26]. Этот вопрос требует глубокого изучения.

Весьма информативный подход для этого предлагается в результате обработки предназначенных для сканирующей электронной микроскопии клеток крови 2,56 М (15%) раствором NaCl [28]. При этом вокруг клеток (из крови пациентов с хроническими лимфолейкозом или миелолейкозом) формируется гелевое окружение, имеющее упорядоченную сетевую структуру. Диаметр клетки с окружающим ее набухшим гелем-гликокаликсом составляет ориентировочно 10–20 мкм. Сетевая периодическая структура (с периодом 100–150 нм) опухолевых клеток наглядно выявлялась атомно-силовой микроскопией [29]. Обратимое увеличение размеров клеточного гликокаликса при предложенной методике подготовки клеточных проб достигает величины трех порядков

[28, 29], что делает заявленный подход удобным для изучения структуры гликокаликса.

Вместе с тем предполагается [26], что организация ультраструктуры гликокаликса (топографическое удаление на 100 нм друг от друга гликокаликсных волокон на эндотелиальной поверхности, см. рис. 1) обусловлена квазирегулярным субмембранным построением цитоскелета. Возможно, воспаление изменяет гликокаликс через изменение структуры цитоскелета, что стимулирует сверхпродукцию гликокаликса [27]. Может быть, оно инициируется действием на цитоскелет опухолевых клеток высокой величины ионной силы среды и/или увеличенным набуханием гликокаликса [28, 29]. Количественное исследование предложенной структурной модели гликокаликса [27] показало, что высокая жесткость против изгиба волокон на клеточной поверхности обусловлена поддержкой твердыми актиновыми филаментами кортикального цитоскелета трансмембранных комплексов ядерных (коровых) белков гликокаликса [30]. В результате субмембранные «корни» гликокаликсных «кустов» прочно удерживают «ветви» их волоконных кластеров (см. рис. 2). Длинное плечо рычага, обеспечиваемое ядерными гликобелками снаружи клетки, дает заметные механические преимущества внутри нее в увеличении сил потока, действующего на гликокаликс, при передаче взаимодействия на кортикальный цитоскелет. Невысокие силы потока на поверхностном гликокаликсе умножаются достаточным внутриклеточным рычагом, способным деформировать кортикальный цитоскелет. Предполагается, что такая механотрансдукция предстает начальным шагом активации внутриклеточного сигналинга [30, 31]. Компонент гликокаликса гиалуронан может взаимодействовать с цитоскелетом через ассоциированные с последним гиалоадгерины – CD44 и RHAMM [32]. RHAMM ассоциируется с микротрубочками (митотических клеток), вокруг которых распределяется интернализированный гиалуронан [33, 34]. Микротрубочки являются элементом развития давления цитоскелетом для регуляции клеточных контактов и формы клеток [35]. С этой стороны, интересно отметить, что появление на эндотелиальной поверхности цилий и флагелл, образованных центриолями центросом, собранных из микротрубочек, ведет к развитию дисфункции эндотелия на участках кровотока риска (с осциллирующим напряжением сдвига) [36]. Кроме того, цилии эндотелия могут выступать регуляторами кальциевого сигналинга и продуцирования NO через полицистин-1 [37, 38]. Таким образом, гипотетически, через структуру гликокаликса внеклеточное воздействие передается на цитоскелет, с помощью которого клетка своими элементами формирует ответ, проявляющийся, например, в изменении формы ее поверхности и запуске новых явлений, меняющих клеточные функции [39]. Конечно, в этом предположительном цикле взаимодействия еще многое ждет своего уточнения и изучения. Задача исследования механизмов названного цикла вполне обоснована, и актуальность ее решения растет. Этому способствует и разнообразная биологическая активность компонентов и фрагментов гликокаликса, возникающих при его функционировании.

Фрагменты гликокаликса в кровотоке

Разрушение эндотелиального гликокаликса в результате развития сосудистых поражений ведет к появлению его фрагментов в кровотоке. По современным представлениям, ими оказываются гликозаминогликаны, присоединенные до отщепления к белкам на поверхности эндотелия. Среди гликозаминогликанов гликокаликса заметно превосходит других по молекулярным размерам гиалуронан. Длина его молекулы, состоящей из 2000–25 000 дисахаридов, составляет до 2,0–2,5 мкм [32]. Эффекты появления фрагментов гиалуронана уже освещены в литературе [32, 40, 41]. Продолжается накопление сведений о различной биологической активности фрагментов гиалуронана в зависимости от величины их молекулярной массы [42]. Полноразмерные формы гиалуронана оказались противовоспалительными и ангиогенными, олигомеры из 4–50 дисахаридов были ангиогенными, провоспалительными и стимулировали опухолевую инвазию, тогда как у фрагментов из 3–12 и 6–7 гиалуроновых полимерных звеньев отмечено подавление роста опухолей [40, 41]. Деструкция гиалуронана важна для функционирования капилляров, поскольку он определяет их проницаемость и межклеточное эндотелиальное соединение [9, 43]. В кровотоке гиалуронановые фрагменты оказываются в результате биохимической деструкции гликокаликса, синтеза *de novo*, действия окислительного стресса [41, 42]. Воспалительные процессы, обусловленные окислительной фрагментацией гиалуронана, ингибировались внеклеточной супероксиддисмутазой [44]. Экзогенные фрагменты гиалуронана, начиная с декасахаридов и выше, вытесняли гиалуронан с клеточной поверхности, хондроитинсульфат таким эффектом не обладал [45]. Расщепление CD44 вызывали небольшие фрагменты гиалуронана (6,9 кДа и другие с молекулярной массой менее 36 кДа), что приводило к увеличению подвижности опухолевых клеток из-за их открепления/диссоциации от опухоли [46]. Гиалуронановые олигосахариды (из 4–16 сахаридов) ингибировали неоинтимальное образование в пораженной баллонной катеризацией области аорты крыс [47]. Это позволяет видеть в таких фрагментах гиалуронана потенциальные средства для предупреждения рестенозов после ангиопластики, поскольку их возникновение в большей степени обусловлено ростом внеклеточного матрикса, чем пролиферацией клеток [32, 48]. Гиалуроновая кислота предлагается как тромборезистентное покрытие стентов и эндоваскулярных устройств [49].

Обладающий антикоагулянтными свойствами гепарин, взаимодействуя с белком экстрацеллюлярного матрикса фибронектином, способствует переходу его молекулы на клеточной поверхности от закрытой конформации к открытой [50]. Связывание с ней для гепарина снижается, он диссоциирует от открытой конформации белка, а на ней экспонируются центры связывания фактора роста сосудистого эндотелия. Так гепарин может регулировать функцию экстрацеллюлярного матрикса.

Ферментативная деструкция гликокаликса осуществляется нейраминидазой, хондроитиназой, гепариназой, гиалуронидазой и другими биокатализаторами [8, 21, 26, 32, 41]. Обработка гликока-

ликса гиалуронидазой млекопитающих ведет к образованию олигосахаридов с четным количеством полимерных звеньев, имеющих N-ацетилглюкозамин на восстанавливаемом конце фрагмента [41, 51]. Из таких производных, в частности, возникают гликирующие агенты [52]. Гликирование биомакромолекул, особенно при нарушениях углеводного обмена, ведет к образованию конечных продуктов Амадори, накопление которых в организме способствует развитию нарушений метаболизма, повышению жесткости сосудистой стенки, продуцированию активных форм кислорода [53–55]. Взаимодействие конечных продуктов Амадори с их рецептором способствует этому, влияя на энергетику метаболизма миокарда, его функцию, и вносит вклад в поражение миокарда после ишемии/реперфузии [56]. Надежные методы определения конечных продуктов гликирования в крови пока еще разрабатываются, хотя установлена корреляция между повышением их концентраций и нарушениями микроциркуляции, и обнаружено, что это повышение, выявляемое методом флюоресцентного определения этих продуктов в сыворотке крови, отражает наличие сердечно-сосудистых нарушений [57]. Для терапевтического воздействия важно блокировать образование конечных продуктов Амадори и использовать растворимую форму их рецептора [58].

Биосинтез гликозаминогликанов включает несколько стадий. Начинается построение гликозаминогликановой цепи переносом кислотных остатков к определенному серину ядерного белка ксилотрансферазой-1/2. Это начало сборки связывающего тетрасахарида $\text{Glc}\alpha\beta(1-3)\text{Gal}\beta(1-3)\text{Gal}\beta(1-4)\text{Xyl}\beta(1-O-Ser)$ между белком и будущей цепью гликозаминогликана. Галактозилтрансфераза-1 и 2, глюкурозилтрансфераза-1 завершают сборку связывающего тетрасахарида последовательным переносом двух остатков галактозы и одного глюкуроновой кислоты. Дальнейшее удлинение цепи происходит в результате поочередного добавления к тетрасахариду переносимых единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина. Завершающая стадия образования протеогликана связана с высококоординированным множественным сульфатированием и эпимеризацией гликозаминогликана. Воздействием разными агентами на стадии биосинтеза гликозаминогликанов исследуют их биологическую значимость. Среди таких агентов, меняющих гликозаминогликановый биосинтез, отмечают хлорат натрия – отбеливающий агент, брэфедлин А – грибной метаболит. Однако они оказались высоколетальными для модельных организмов. Более адекватными для изучения оказались модифицированные аналоги ксилоты [59]. Подобные исследования разворачиваются в настоящее время и, возможно, позволят изучить биологическую роль гликозаминогликановых производных, синтезированных в организме *de novo*.

Заключение

Усовершенствование реперфузионной терапии обуславливает необходимость развития средств дополнительного лечения сердечно-сосудистых поражений. Одной из его целей являются нарушения микроциркуляции при остром коронарном

синдроме. Плохой прогноз пациентов с отсутствием оптимальной реперфузии выделяет в группу риска больных с феноменом no-reflow системы микроциркуляции. Клиническая значимость устранения этого поражения требует нового подхода к лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. В исследованиях no-reflow указывают на разные причины его развития, уделяя, однако, явно недостаточное внимание роли эндотелиального гликокаликса. Его изучение показало защитную для клеточной поверхности функцию этой пространственной сетевой структуры, способной выступать в роли молекулярного фильтра и гидродинамического партнера взаимодействия с клетками и другими элементами крови. Полагают, что при развитии острого коронарного синдрома появление миокардиального отека, определенного методом кардиоваскулярного магнитного резонанса, может служить ранним маркером ишемического поражения кардиомиоцитов до наступления необратимых повреждений их [60, 61]. Воздействие с химическими (ферменты, активные формы кислорода, изменение pH среды) и физическими (напряжение сдвига потока, температура, ультразвук, фото- и радиоизлучение и др.) факторами меняет структуру гликокаликса, которая активно исследуется и влияет на величину тканевой перфузии. Предполагается, что гликокаликс, будучи связан с цитоскелетом, выполняет функцию механохимического преобразователя воздействия кровотока на процессы клеточного сигналинга [30, 31]. Это может обуславливать прогностическую роль состояния гликокаликса системы микроциркуляции. Для его оценки применяют разнообразные методы с репортерными агентами (изотопы, меченые эритроциты, декстран) и новой приборной базой (лазерная доплеровская флоуметрия, позитронная эмиссионная, однофотонная компьютерная, магнитно-резонансная [с гадолинием, оксидом железа] томографии и их сочетания) [1, 62]. Ведется поиск корреляций величины толщины эндотелиального гликокаликса микроциркуляции с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для этого разрабатываются методы спектрального представления ортогональной поляризации (OPS, измерение в сублингвальной области) [63] и представление областей темных боковых потоков (SDF, измерение на ногтевой складке) микроциркуляции [1], успешно зарекомендовавших себя при испытаниях с добровольцами. Заметна и разнообразная биологическая активность фрагментов эндотелиального гликокаликса, существенно различающаяся в зависимости от величины их молекулярной массы. Для понимания механизма таких эффектов, путей направленного воздействия на гликокаликс эндотелия, формирования подходов к диагностике и терапии нарушений микроциркуляции предстоит пройти весьма трудный путь. Однако целесообразность продвижения по нему оправдана перспективами успешного лечения пациентов с осложненными сердечно-сосудистыми нарушениями.

Авторы выражают благодарность сотруднику РОНЦ РАМН В.М. Голованову и Dr. Johann Bauer из SiHaTho GmbH (Германия) за любезную помощь в сборе материала и продуктивные дискуссии.

Настоящее изучение финансово поддержано

частично грантами РФФИ 09-04-00023 и 07-04-12057-офи, Росздравом и Росмедтехнологий.

Литература

1. den Uil CA, Klijn E, Lagrand WK et al. The microcirculation in health and critical disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51: 161–70.
2. Jaffe R, Charron T, Puley G et al. Microvascular obstruction and the no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 117: 3152–6.
3. Bramos D, Ikonomidis I, Tsiirikos N et al. The association of coronary flow changes and inflammatory indices to ischaemia-reperfusion microvascular damage and left ventricular remodeling. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 345–55.
4. Hirsch A, Nijveldt R, Haeck JD et al. Relation between the assessment of microvascular injury by cardiovascular magnetic resonance and coronary Doppler flow velocity measurements in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2230–8.
5. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 359–72.
6. Abbate A, Bussani R, Sinagra G et al. Right ventricular cardiomyocyte apoptosis in patients with acute myocardial infarction of the left ventricular wall. *Am J Cardiol* 2008; 102: 658–62.
7. Wilson GJ, Diaz RJ. The myocardial no-reflow phenomenon: role of deltaPKC. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 623–5.
8. Максименко А.В., Турашев А.Д., Тищенко Е.Г. Подходы к регуляции углеводного покрытия люминальной поверхности сосудистой стенки для коррекции патофизиологических процессов. *Мол. мед.* 2008; 2: 12–7.
9. Cabrales P, Vázquez BY, Tsai AG et al. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation. *J Appl Physiol* 2007; 102: 2251–9.
10. Long DS, Smith ML, Pries AR et al. Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10060–5.
11. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H285–9.
12. Platts SH, Duling BR. Adenosine A3 receptor activation modulates the capillary endothelial glycocalyx. *Circ Res* 2004; 94: 77–82.
13. Huxley VH, Williams DA. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278: H1177–85.
14. Platts SH, Linden J, Duling BR. Rapid modification of the glycocalyx caused by ischemia-reperfusion is inhibited by adenosine A2A receptor activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H2360–7.
15. Mulivor AW, Lipowsky HH. Inflammation- and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1672–80.
16. Patel KN, Soubra SH, Bellera RV et al. Differential role of von Willebrand factor and P-selectin on microvascular thrombosis in endotoxemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 2225–30.
17. van den Berg BM, Vink H, Spaan JA. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 2003; 92: 592–4.
18. Турашев А.Д., Тищенко Е.Г., Максименко А.В. Состояние, деструкция и реконструкция околоклеточной углеводной оболочки люминальной сосудистой поверхности в атерогенезе. *Кардиол. вестн.* 2007; II (XIV): 64–8.
19. Sarembock IJ. From systemic shotgun to site-specific nanoparticle-targeted delivery: a new paradigm for drug delivery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1879–81.
20. Joner M, Morimoto K, Kasukawa H et al. Site-specific targeting of nanoparticle prednisolone reduces in-stent restenosis in a rab-

- bit model of established atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1960–6.
21. Harigai T, Kondo M, Isozaki M et al. Preferential binding of polyethylene glycol-coated liposomes containing a novel cationic lipid, TRX-20, to human subendothelial cells via chondroitin sulfate. *Pharm Res* 2001; 18: 1284–90.
22. Dabbas S, Kausbik RR, Dandamudi S et al. Importance of the liposomal cationic lipid content and type in tumor vascular targeting: physicochemical characterization and in vitro studies using human primary and transformed endothelial cells. *Endothelium* 2008; 15: 189–201.
23. Тищенко Е.Г., Турашев А.Д., Максименко А.В. Регуляторные эффекты взаимодействия гликозаминогликанов углеводной выстилки люминальной сосудистой поверхности с низко- и высокомолекулярными лигандами. *Кардиол. вестн.* 2007; II (XIV): 68–71.
24. Schneider DJ, Sobel BE. A novel role for tissue-type plasminogen activator: prevention of thromboembolic occlusion. *Circulation* 2008; 118: 1408–9.
25. Danielyan K, Ganguly K, Ding BS et al. Cerebrovascular thromboprophylaxis in mice by erythrocyte-coupled tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2008; 118: 1442–9.
26. Ganguly K, Murciano JC, Westrick R et al. The glycocalyx protects erythrocyte-bound tissue-type plasminogen activator from enzymatic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 158–64.
27. Squire JM, Chew M, Nneji G et al. Quasi-periodic substructure in the microvessel endothelial glycocalyx: a possible explanation for molecular filtering? *J Struct Biol* 2001, 136 (3): 239–55.
28. Golovanov MV, Bauer J. Electron microscopic characterization of gels formed by blood cells of leukemia patients at hypertonicity. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2005; 44: 167–71.
29. Голованов М.В. Биофизическая структура внешнего слоя плазматической мембраны опухолевых клеток (гликокаликса). *Вестн. РОИЦ.* 2006; 17: 4–6.
30. Weinbaum S, Zhang X, Han Y et al. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 7988–95.
31. Lopez-Quintero SV, Amaya R, Pabakis M et al. The endothelial glycocalyx mediates shear-induced changes in hydraulic conductivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H1451–6.
32. Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH et al. Hyaluronan-dependent pericellular matrix. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; 59: 1351–65.
33. Evanko SP, Wight TN. Intracellular localization of hyaluronan in proliferating cells. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1331–42.
34. Evanko SP, Parks WT, Wight TN. Intracellular hyaluronan in arterial smooth muscle cells: association with microtubules, RHAMM, and the mitotic spindle. *J Histochem Cytochem* 2004; 52: 1525–35.
35. Kaverina I, Krylyshkina O, Small JV. Microtubule targeting of substrate contacts promotes their relaxation and dissociation. *J Cell Biol* 1999; 146: 1033–44.
36. Van der Heiden K, Hierck BP, Krams R et al. Endothelial primary cilia in areas of disturbed flow are at the base of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 542–50.
37. Nauli SM, Kawana Y, Kaminski JJ et al. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008; 117: 1161–71.
38. Poelmann RE, Van der Heiden K, Gittenberger-de Groot A et al. Deciphering the endothelial shear stress sensor. *Circulation* 2008; 117: 1124–6.
39. Chappell D, Hofmann-Kiefer K, Jacob M et al. TNF- α induced shedding of the endothelial glycocalyx is prevented by hydrocortisone and antithrombin. *Basic Res Cardiol* 2009; 104: 78–89.
40. Slevin M, Krupinski J, Gaffney J et al. Hyaluronan-mediated angiogenesis in vascular disease: uncovering RHAMM and CD44 receptor signaling pathways. *Matrix Biol* 2007; 26: 58–68.
41. Stern R, Kogan G, Jedrzejas MJ et al. The many ways to cleave hyaluronan. *Biotechnol Adv* 2007; 25: 537–57.
42. Максименко А.В. Гликозаминогликаны в сосудистых событиях. *Хим.-фарм. журн.* 2008; 42: 3–13.
43. Stevens AP, Hlady V, Dull RO. Fluorescence correlation spectroscopy can probe albumin dynamics inside lung endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 293: L328–35.
44. Gao F, Koenitzer JR, Tobolewski JM et al. Extracellular superoxide dismutase inhibits inflammation by preventing oxidative fragmentation of hyaluronan. *J Biol Chem* 2008; 283: 6058–66.
45. Camaioni A, Hascall VC, Yanagisbita M et al. Effects of exogenous hyaluronic acid and serum on matrix organization and stability in the mouse cumulus cell-oocyte complex. *J Biol Chem* 1993; 268: 20473–81.
46. Sugabara KN, Murai T, Nishinakamura H et al. Hyaluronan oligosaccharides induce CD44 cleavage and promote cell migration in CD44-expressing tumor cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 32259–65.
47. Chajara A, Raoudi M, Delpech B et al. Inhibition of arterial cells proliferation in vivo in injured arteries by hyaluronan fragments. *Atherosclerosis* 2003; 171: 15–9.
48. Chung IM, Gold HK, Schwartz SM et al. Enhanced extracellular matrix accumulation in restenosis of coronary arteries after stent deployment. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2072–81.
49. Verbey S, Markou CP, Salame MY et al. Reduced thrombus formation by hyaluronic acid coating of endovascular devices. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1168–72.
50. Mitsi M, Forsten-Williams K, Gopalakrishnan M et al. A catalytic role of heparin within the extracellular matrix. *J Biol Chem* 2008; 283: 34796–807.
51. Csóka TB, Frost GI, Stern R. Hyaluronidases in tissue invasion. *Invas Metastas* 1997; 17: 297–311.
52. Grimsrud PA, Xie H, Griffin TJ et al. Oxidative stress and covalent modification of protein with bioactive aldehydes. *J Biol Chem* 2008; 283: 21837–41.
53. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM et al. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597–605.
54. Shapiro BP, Owan TE, Mohammed SF et al. Advanced glycation end products accumulate in vascular smooth muscle and modify vascular but not ventricular properties in elderly hypertensive canines. *Circulation* 2008; 118: 1002–10.
55. Zhang M, Kbo AL, Anilkumar N et al. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation* 2006; 113: 1235–43.
56. Bucciarelli LG, Kaneko M, Ananthakrishnan R et al. Receptor for advanced-glycation end products: key modulator of myocardial ischemic injury. *Circulation* 2006; 113: 1226–34.
57. Monnier VM, Sell DR, Genuth S. Glycation products as markers and predictors of the progression of diabetic complications. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1043: 567–81.
58. Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: From basic mechanisms to clinical implications. *Atherosclerosis* 2008; 196: 9–21.
59. Garud DR, Tran VM, Victor XV et al. Inhibition of heparan sulfate and chondroitin sulfate proteoglycan biosynthesis. *J Biol Chem* 2008; 283: 28881–7.
60. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C et al. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1194–201.
61. Klocke FJ. Emerging applications of T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging in acute ischemic syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1202–3.
62. Jaffer FA, Libby P, Weissleder R. Molecular imaging of cardiovascular disease. *Circulation* 2007; 116: 1052–61.
63. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL et al. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability. *J Appl Physiol* 2008; 104: 845–52.

А.В.Ваваев, А.В.Максименко

Ферментные антиоксиданты на пути к практической медицине

Институт экспериментальной кардиологии ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития, Москва

Аннотация

При исследованиях антиоксидантов заметно смещение акцента в сторону изучения ферментных производных. Внеклеточная супероксиддисмутаза (ВК-СОД), проявляющая *in vivo* защитный эффект в отношении развития атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и сахарного диабета, стала объектом современных исследований. Для обоснования и развития антиоксидантной терапии используют различные изоферменты СОД, каталазу (КАТ), приемы экспериментальной генной терапии, комбинированное применение СОД и КАТ.

В экспериментах ковалентный биферментный конъюгат СОД-хондроитинсульфат-КАТ зарекомендовал себя высокоэффективным агентом антитромботического действия, а компоненты гликокаликса и экстрацеллюлярного матрикса активно используют для направленной доставки лекарств.

Ключевые слова: ферментные антиоксиданты, окислительный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, внеклеточная супероксиддисмутаза, каталаза.

A. V. Vavaev, A. V. Maksimenko

Enzyme antioxidants: next phase of pharmacological effort to fight oxidative stress

Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Annotation

There is a notable shift towards study of enzymatic derivatives in current antioxidant research. Of great interest is extracellular superoxide dismutase (EC-SOD), which shows an *in vivo* protective effect against atherosclerosis, hypertension, heart failure, and diabetes mellitus. To substantiate and develop antioxidant therapy, various isozymes of SOD, catalase (CAT), methods of experimental gene therapy, and a combination of SOD and CAT activities are used. In experimental studies, a covalent bienzyme conjugate SOD-chondroitin sulfate-CAT was demonstrated to be a highly effective antithrombotic agent.

Key words: enzyme antioxidants, oxidative stress, cardiovascular disease, extracellular superoxide dismutase, catalase.

Контактная информация:

Ваваев Александр Владимирович – науч. сотр. лаборатории биохимической инженерии
контактный телефон: (495) 414-67-30, эл. адрес: alex@vavaev.ru
адрес: 121552 г. Москва, 3-я Черепковская 15А;

Максименко Александр Васильевич – докт. биол. наук, проф., руководитель лаборатории биохимической инженерии
контактный телефон: (495) 414-60-25, эл. адрес: cclibr@comcor.ru

Лечение пациентов с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями обуславливает необходимость разработки новых средств смешанной/дополнительной терапии [1, 2]. Ее действие должно быть направлено на устранение или уменьшение влияния повреждающих факторов при сердечно-сосудистых нарушениях [2, 3]. К таким факторам относят окислительный стресс, роль которого в развитии сердечно-сосудистой патологии установлена в ряде исследований [4–6]. Он усугубляет состояние больных как при тромболитическом восстановлении проходимости обусловившей инфаркт миокарда артерии (реперфузионное поражение) [3, 7], так и при проведении ангиопластики коронарных артерий (развитие рестенозов) [8, 9]. Поэтому значимость разработки средств ан-

тиоксидантной защиты организма является обоснованной задачей.

Разноречивость результатов экспериментальных и клинических исследований антиоксидантов

Эффективность использования антиоксидантных производных против губительного действия окислительного стресса была продемонстрирована в экспериментах на животных и на клеточном уровне. Однако клинические испытания антиоксидантов не подтвердили их эффекта, полученного в экспериментах [10, 11]. Отсутствие положительных результатов клинического применения антиоксидантных средств объясняют различие используемых моделей поражения на животных и клетках от условий человеческого организма [1,

3], неправильным выбором тестируемого антиоксиданта, параметров слежения за его активностью, величин вводимых доз, продолжительности проведения испытаний, критериев отбора пациентов [6, 11]. Такая ситуация требует проведения новых клинических испытаний по строгому протоколу с использованием новых производных оксидантов. Дальнейшее развитие антиоксидантной терапии представляется возможным по двум направлениям. Первое связано с последовательными экспериментальными и предклиническими исследованиями различных антиоксидантов, позволяющими постепенно собрать критическую массу данных об эффективности антиоксидантной терапии, развеивающих накопившийся скептицизм клиницистов. Второе направление основывается на получении достоверных данных о клиническом успехе применения антиоксидантов, что позволит осуществить прорыв в использовании средств антиоксидантного лечения.

Из многих исследований действия антиоксидантов привлекательными выглядят те, которые перешли в стадию клинического изучения. Так, эдаравон (3-метил-1-фенил-2-пиразолин-5-он) был применен (внутривенная инфузия 30 мг в течение 10 мин в интервале до 6 ч после появления симптомов поражения миокарда) при стентировании артерий у пациентов с ангиографически подтвержденным острым инфарктом миокарда (ОИМ) [12]. Препарат предотвращал возникновение проявлений реперфузионного поражения миокарда, таких как реперфузионные аритмии, оглушение миокарда. Введение эдаравона до достижения реперфузии обеспечивало уменьшение размеров ОИМ по ферментному индексу (площадь под кривой активности сывороточных изоферментов МВ креатинкиназы) и благоприятные клинические исходы [12]. Благодаря ингибированию появления активных форм кислорода, истощающих уровень оксида азота (NO), эдаравон увеличивал кровоток в предплечье у курящих, воздействуя на зависимую от эндотелия дилатацию сосудов [13]. На нее же был направлен и эффект кофермента Q_{10} , улучшающего биоэнергетические показатели, повышающего активность внеклеточной супероксиддисмутазы (ВК-СОД) и зависимую от эндотелия дилатацию у пациентов с ишемической болезнью сердца после месячного приема этого кофермента внутрь в дозе 300 мг/сут [14]. Клинические исследования пищевых антиоксидантов – витаминов Е и С, полифенолов, каротиноидов (ликопин, бета-каротин), кофермента Q_{10} – ведутся довольно широко с целью предупреждения атерогенного окисления липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и окислительного поражения эндотелия. Во многом эти исследования направлены на обнаружение действия на активность транскрипционных факторов и составления персонализированных диет на основе пищевых антиоксидантов [15].

ВК-СОД

Повышенное содержание супероксид-радикала (O_2^-) отмечено в артериях крыс со спонтанной гипертензией. Генный перенос ВК-СОД улучшал их эндотелиальную функцию и снижал артериальное давление (АД) [16]. Это позволяет предполагать, что взаимодействие O_2^- с NO первоначально происходит во внеклеточном пространстве [17]. Среди всех антиоксидантных ферментов только ВК-

СОД локализуется на сосудистой люминальной поверхности, связываясь с гепарансульфатпротеогликаном, а также с коллагеном [18] и фибулином-5 [19] своим доменом, связывающим гепаран [10, 17]. Вероятно, ВК-СОД может располагаться по глубине всей сосудистой стенки, в том числе между эндотелием и гладкомышечными клетками [20]. Введение гепарина (в концентрациях, обычно используемых у пациентов) приводит к высвобождению ВК-СОД, связанной с эндотелиальными и другими клетками, в кровоток [17, 21]. Антиоксидантное действие ВК-СОД проявляется главным образом на сосудистой стенке, а не в самом кровотоке [10, 17]. Было обнаружено, что при атеросклерозе коронарных артерий достоверно снижен уровень высвобождаемой гепарином ВК-СОД [22, 23]. Отмечена его позитивная корреляция с уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и возрастом [23]. Протективный эффект ВК-СОД связывают с защитой сосудистого NO, который диффундирует от эндотелиальных клеток к гуанилатциклазе гладкомышечных клеток [10, 17, 24]. Подтверждением этому служат данные, полученные на модели высокообъемной гипертензии у мышей [25]. При этом у дикого типа мышей и нокаутированных по ВК-СОД мышей наблюдали ухудшение зависимой от эндотелия дилатации, повышение АД и сосудистый окислительный стресс. Рекомбинантная ВК-СОД снижала АД и улучшала биодоступность NO в аорте как у мышей дикого типа, так и у нокаутированных по ВК-СОД. Исследуемый ферментный антиоксидант не снижал АД у нокаутированных по эндотелиальной NO-синтазе мышей и у мышей дикого типа, получавших ингибитор NO-синтазы. Эти результаты наглядно продемонстрировали сосудистые эффекты рекомбинантной ВК-СОД защитой NO [25] и показали наряду с другими данными важную роль этого биокатализатора при артериальной гипертензии [26–28]. Кроме атеросклероза и артериальной гипертензии окислительный стресс и снижение содержания ферментных антиоксидантов играют важную роль при сахарном диабете и сердечной недостаточности [17].

Экспериментальная антиоксидантная генотерапия

Заметен интерес исследователей к применению в лечебных целях ВК-СОД, называемой также СОД-3. У млекопитающих обнаружен тетрамер Cu,Zn -СОД с высоким сродством к гепарансульфату [29–31], а у крыс имеется и димерная форма Cu,Zn -СОД со слабой аффинностью к гепарансульфату [16, 29, 31], в результате чего крысы являются практически почти физиологической нокаутной моделью для этого фермента. Это обусловило развитие генотерапевтических подходов, нацеленных на обеспечение организма антиоксидантной активностью благодаря переносу соответствующих генов [10, 32]. Антиоксидантная генотерапия оказалась успешной в экспериментальных моделях рестенозов (кролики, крысы, свиньи и др.) с увеличением экспрессии ВК-СОД, цитозольной димерной Cu,Zn -СОД (СОД-1), каталазы (КАТ), гемоксигеназы-1. Последняя является индуцируемым при стрессе ферментом, деградирующим гем в биливердин (для его дальнейшего метаболического превращения в билирубин), СО и ионы железа. Трудности клинического применения гено-

терапии связаны с ограниченной продолжительностью трансгенной экспрессии, тогда как сердечно-сосудистые нарушения (например, атеросклероз) развиваются десятилетиями или, наоборот, возникают внезапно (разрыв бляшки, тромбоз), что размывает критерии отбора пациентов для лечения, как и момент его начала. Имеется проблема и с разработкой эффективных методов доставки генного материала (ограниченная трансдукция кардиоваскулярных клеток), с иммуногенностью используемых систем доставки, с нарушением редокс-статуса клеток, необходимо для нормального сигналинга [32]. В рамках таких ограничений наиболее действенной выглядит локальная доставка генных конструкций. Проведение денудации эндотелия у кроликов с установкой в зоне поражения стента с одновременным введением через катетер аденовируса с кодом ВК-СОД (группа лечения) или бета-галактозидазы (группа контроля) позволило определить (при слежении за гистологией сосуда, уровнем активных форм кислорода и экспрессии), что ВК-СОД достоверно ускорила восстановление эндотелия и снижала величину неоинтимального утолщения [33]. Такие результаты представляют локальную генную терапию как обещающую стратегию противодействия сосудистым осложнениям, вызванным стентированием артерий.

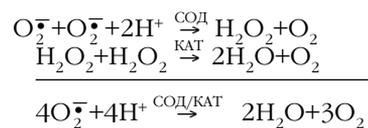
Сочетанная супероксиддисмутазная и каталазная активность

Исследования антиоксидантной защиты с помощью супероксиддисмутаз [17, 21, 29, 34] не могли не обнаружить при этом инактивации эндогенного фермента перекисью водорода [25]. Пролонгированное применение КАТ (внутривенная болюсная инъекция производного КАТ – полиэтиленгликоля в течение 3 дней) снижало АД у мышей дикого типа со спонтанной гипертонией (но не у их нокаутного вида без ВК-СОД) и улучшало *ex vivo* функцию эндотелия аорты. Это продемонстрировало центральную роль перекиси водорода в инактивации эндогенной ВК-СОД [25, 35]. На культурах клеток была показана полезность снижения уровня перекиси водорода в условиях окислительного стресса. Сверхэкспрессия КАТ защищала эндотелий аорты человека против апоптоза, вызванного окисленными формами ЛПНП (окЛПНП) [36]. Трансфецирование гладкомышечных клеток аорты человека генами СОД-1 и/или КАТ ингибировало их пролиферацию, индуцированную окЛПНП [37]. Сверхэкспрессирование у мышей КАТ или КАТ вместе с СОД-1 замедляло развитие у животных атеросклероза [38], что подчеркивает важную роль перекиси водорода в атерогенезе и целесообразность защиты против сосудистого окислительного стресса с помощью одновременного применения СОД и КАТ. Такие свойства сочетаются в ЕИК-8, синтетическом миметике активности СОД и КАТ, содержащем Se и Mn. Это производное проявило защитные свойства (внутрибрюшинные инъекции 25 мг/кг/сут, 3 раза в день в течение 4 нед) против ремоделирования левого желудочка и развития сердечной недостаточности у мышей с модельным развитием ее [39]. Эти данные могут дать в перспективе инструмент для длительного лечения сердечной недостаточности у человека и подтверждают эффективность комбинированного функционирования

активности СОД и КАТ при блокировании окислительного стресса.

Композиции СОД с КАТ

Сочетанное применение нативных форм СОД и КАТ изучали как средство антиоксидантной защиты сосудистой стенки [40]. Для достижения анти-тромботической защиты сосудистой стенки оказалось необходимым одновременное действие СОД и КАТ [34]. Обеспечить его оказалось возможным в результате получения биферментного конъюгата, в рамках которого СОД-1 была ковалентно присоединена через гликозаминогликан сосудистой стенки – хондроитинсульфат (ХС) – к КАТ (был получен аддукт СОД-ХС-КАТ) [41]. Такое конъюгирование способствовало переходу СОД-1 в СОД-3 и придавало полученному производному биохимически сопряженную СОД и КАТ активность. Продукт СОД-превращения – перекись водорода – оказывался субстратом для последующей КАТ-трансформации в безопасные в этих условиях воду и молекулярный кислород (схема реакций приведена ниже).



На модели артериального тромбоза у крыс, индуцированного обработкой сосуда насыщенным раствором хлористого железа, биферментный конъюгат СОД-ХС-КАТ проявлял антитромботический эффект в дозах на два порядка меньше, чем для смеси нативных СОД и КАТ, и на порядок меньше, чем для смеси модифицированных ХС СОД и КАТ. Сшивка белков ХС призвана нацеливать биферментный конъюгат к зонам сосудистого поражения. Известно, что участки атеросклеротического поражения сосудов имеют повышенное содержание ХС [10]. Ранние интимальные утолщения сосудистой стенки при атерогенезе также связаны с накоплением ХС [42]. В атеросклеротической модели у новозеландских белых кроликов наблюдали после установки стентов экспонирование хондроитинсульфатпротеогликана (ХСПГ) в поврежденном субэндотелиальном слое артерии [43]. Именно ХСПГ служил мишенью для связывания катионных липосом с преднизолоном, способствуя достоверному подавлению роста внутривенной неоинтимы. Представленные данные подчеркивают возможность и действенность использования компонентов гликокаликса сосудистых клеток для направленной доставки лекарств [44]. Более того, гликокаликс эритроцитов может защищать связанный с ним тканевый активатор плазминогена (ТАП) от дезактивирующего взаимодействия с ингибитором активатора плазминогена первого типа (ИАП-1), разрушая локальные электростатические взаимодействия между ними, не затрудняя связывание ТАП с фибрином и плазминогеном [45]. Такая стабилизация гликокаликсом позволяет предложить биотинилированные (покрытые биотином) компоненты (ТАП и эритроциты), соединенные через стрептавидин, для профилактики тромбозов у пациентов с высоким риском цереброваскулярного поражения [46, 47]. Отмеченные эффекты указывают на важность сети распределения зарядов ионов при взаимодей-

ствии с гликокаликсом, что, возможно, обуславливает высокую эффективность антитромботического действия биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ. Указанное производное не оказывало влияния на гемодинамику у крыс и кроликов, не давало проявлений острой токсичности и имело выраженный антитромботический потенциал [48]. Эти данные могут способствовать продвижению полученного производного к получению статуса лекарственного кандидата.

Развитие научно-производственной базы

Научная разработка новых биофармацевтических средств требует совершенствования методов медицинской биотехнологии, медленно, но неуклонно становящейся частью фармацевтической индустрии. Развитие последней опирается на достижения системной биологии, изменяющей совершенствующиеся нами знания и способствующие переходу к направленному получению биофармацевтиков. Для практического использования биофармацевтиков, среди которых заметное место занимают ферментные антиоксиданты, необходимы создание заводов по производству сертифицированных биопрепаратов (рекомбинантных белков, РНК, ДНК, их фрагментов, белков крови, ферментов, пептидов, вакцин и т.д.), и токсикологических центров, подготовка медицинских баз для клинических испытаний биопроизводных. Гармоничное сочетание этапов научной, биотехнологической, токсикологической, предклинической, клинической и производственной разработок является необходимым условием для выпуска лекарств нового поколения.

Заключение

Окислительный стресс имеет место при всех сердечно-сосудистых заболеваниях. Активные формы кислорода могут способствовать и дальнейшему развитию патологического процесса. Антиоксиданты могут блокировать окислительный стресс в экспериментальных работах, однако данные клинических испытаний не дали существенных результатов. Появление в последнее время публикаций о ферментных антиоксидантах позволяет видеть в этом следующий этап формирования подхода к антиоксидантному лечению. Интерес исследователей вызывает ВК-СОД, оказавшаяся эффективным маркером и корректором окислительного стресса при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. Ведутся исследования по антиоксидантной эффективности и других автономных по функционированию ферментов – СОД-1, СОД-2, КАТ. Методы биологического и химического синтеза используются для получения ферментных средств с сопряженной каталитической активностью. Производные такого вида весьма перспективны для дальнейшей биофармацевтической разработки.

Настоящая работа поддержана грантами РФФИ 07-04-12057-офи, 09-08-00023 и Росмедтехнологий.

Литература

1. Miura T, Miki T. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating aimed experiments into clinical therapy. *Basic Res Cardiol* 2008; 103: 501–13.
2. Maksimenko AV. Thrombolysis research – new objectives after a

shift of accent. *Med Sci Monit* 2002; 8: RA13–21.

3. Dirksen MT, Laarman GT, Simoons ML, Duncker DJGM. Reperfusion injury in humans: a review of clinical trials on reperfusion injury inhibitory strategies. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 343–55.
4. Дубинина ЕЕ. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. СПб: Медицинская пресса, 2006.
5. Меньщикова ЕБ, Зенков НК, Ланкин ВЗ и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008.
6. Меньщикова ЕБ, Ланкин ВЗ, Зенков НК и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М: Фирма «Слово», 2006.
7. Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 537–45.
8. Максименко АВ, Турашев АД, Тищенко ЕГ. Подходы к регуляции углеводного покрытия люминальной поверхности сосудистой стенки для коррекции патофизиологических процессов. *Мол. мед.* 2008; 2: 12–7.
9. Wight TN, Merrilees MJ. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key role for versican. *Circ Res* 2004; 94: 1158–67.
10. Максименко АВ. Внеклеточное оксидативное поражение сосудистой стенки и ее ферментная антиоксидантная защита. *Хим.-фарм. журн.* 2007; 41: 3–12.
11. Bhatt DL, Pasbkw FY. Oxidative stress and heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1D–86D.
12. Tsujita K, Shimomura H, Kawano H et al. Effect of edaravone on reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 481–4.
13. Jitsuiki D, Hagashi Y, Goto C et al. Effect of edaravone, a novel free radical scavenger, on endothelium-dependent vasodilatation in smokers. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1070–3.
14. Tiano L, Belardinelli R, Carnevali P et al. Effect of coenzyme Q10 administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28: 2249–55.
15. Kalliora AC, Dedoussis GVZ, Schmidt H. Dietary antioxidant in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006; 187: 1–17.
16. Chu Y, Iida S, Lund DD et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase reduces arterial pressure in spontaneously hypertensive rats: role of heparin binding domain. *Circ Res* 2003; 92: 461–8.
17. Heistad DD. Oxidative stress and vascular disease. 2005. *Duff lecture. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 689–95.
18. Petersen SV, Onry TD, Ostergaard L et al. Extracellular superoxide dismutase (EC-SOD) binds to type 1 collagen and protects against oxidative fragmentation. *J Biol Chem* 2004; 279: 13705–10.
19. Nguen AD, Itob S, Jency V et al. Fibulin-5 is a novel binding protein for extracellular superoxide dismutase. *Circ Res* 2004; 95: 1067–74.
20. Onry TD, Day BJ, Crapo JD. Extracellular superoxide dismutase: a regulator of nitric oxide bioavailability. *Lab Invest* 1996; 75: 617–36.
21. Fukai T, Folz RZ, Landmesser U, Harrison DG. Extracellular superoxide dismutase and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002; 55: 239–49.
22. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S et al. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease, relation to endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2000; 101: 2264–70.
23. Tasaki H, Yamashita K, Tsutsui M et al. Heparin-released extracellular superoxide is reduced in patients with coronary artery atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 187: 131–8.
24. Wolin MS. Interaction of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1430–42.
25. Jung O, Marklund SL, Xia N et al. Inactivation of extracellular superoxide dismutase contributes to the development of high-vol-

- ume hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 470–7.
26. Gongora MC, Qin Z, Lande K et al. Role of extracellular superoxide dismutase in hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 473–81.
27. Jung O, Marklund SL, Geiger H et al. Extracellular superoxide dismutase is a major determinant of nitric oxide bioavailability: in vivo and ex vivo evidence from EC-SOD deficient mice. *Circ Res* 2003; 93: 622–9.
28. Welch WJ, Chabrabsvili T, Solis G et al. Role of extracellular superoxide dismutase in the mouse angiotensin slow pressor response. *Hypertension* 2006; 48: 934–41.
29. Carlsson LM, Marklund SL, Edlund T. The rat extracellular superoxide dismutase dimer is converted to a tetramer by the exchange of a single amino acid. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5219–22.
30. Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase in human tissues and human cell lines. *J Clin Invest* 1984; 74: 1398–403.
31. Stralin P, Karlsson K, Johansson BO, Marklund SL. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 2032–6.
32. Levenon A-L, Vabakangas E, Koponen JK, Yla-Herttala S. Antioxidant gene therapy for cardiovascular disease. Current status and future perspectives. *Circulation* 2008; 117: 2142–50.
33. Brasen JH, Leppanen O, Inkala M et al. Extracellular superoxide dismutase accelerates endothelial recovery and inhibits in-stent restenosis in stented atherosclerotic Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit aorta. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2249–53.
34. Максимова А.В., Тищенко Е.Г., Ваваев А.В., Петрова М.Л. Сочетанное действие антиоксидантных ферментных производных супероксиддисмутазы и каталазы для анти-тромботической защиты сосудистой стенки. *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2005; 1: 10–3.
35. Fukui T. Extracellular SOD inactivation in high-volume hypertension. Role of hydrogen peroxide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 442–4.
36. Lin SJ, Shyne SK, Lin PL et al. Adenovirus-mediated overexpression of catalase attenuates oxLDL-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via AP-1 and C-Jun N-terminal kinase pathways. *J Mol Cell Cardiol* 2004; 36: 129–39.
37. Lin SJ, Shyne SK, Lin PL et al. Superoxide dismutase and catalase inhibit oxidized low-density lipoprotein-induced human aortic smooth muscle cell proliferation: role of cell-cycle regulation, mitogen-activated protein kinases, and transcription factors. *Atherosclerosis* 2007; 190: 124–34.
38. Yang H, Roberts LJ, Shi M-J et al. Retardation of atherosclerosis by overexpression of catalase or both CuZn-SOD dismutase and catalase in mice lacking apolipoprotein E. *Circ Res* 2004; 95: 1075–81.
39. Van Empel VPM, Bertrand AT, Van Oort RJ et al. EUK-8, a superoxide dismutase and catalase mimetic, reduces cardiac oxidative stress and ameliorates pressure overload-induced heart failure in the Harlequin mouse mutant. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 824–32.
40. Maksimenko AV. Experimental antioxidant biotherapy for protection of the vascular wall by modified forms of superoxide dismutase and catalase. *Curr Pharm Design* 2005; 11: 2007–16.
41. Maksimenko AV, Golubykh VL, Tischenko EG. The combination of modified antioxidant enzymes for anti-thrombotic protection of the vascular wall: the significance of covalent connection of superoxide dismutase and catalase activities. *J Pharmacy Pharmacol* 2004; 56: 1463–8.
42. Максимова А.В. Эффекты гликозаминогликанов в сосудистых событиях. *Хим.-фарм. журн.* 2008; 42: 3–13.
43. Joner M, Morimoto K, Kasukawa H et al. Site-specific targeting of nanoparticles prednisolone reduces in-stent restenosis in a rabbit model of established atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1960–6.
44. Sarembock IJ. From systemic shotgun to site-specific nanoparticle-targeted delivery. A new paradigm for drug delivery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1879–81.
45. Ganguly K, Murciano J-C, Westrick R et al. The glycocalyx protects erythrocyte-bound tissue-type plasminogen activator from enzymatic inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 158–64.
46. Danielyan K, Ganguly K, Ding B-S et al. Cerebrovascular thromboprophylaxis in mice by erythrocyte-coupled tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 2008; 118: 1442–9.
47. Schneider DJ, Sobel BE. A novel role for tissue-type plasminogen activator. Prevention of thromboembolic occlusion. *Circulation* 2008; 118: 1408–9.
48. Ваваев А.В., Тищенко Е.Г., Бурячковская Л.И. и др. Сосудистая стенка: оксидативное поражение и внеклеточная защита антиоксидантными ферментами. *Кардиол. вестн.* 2007; 14: 41–5.

В.П.Ширинский, О.В.Степанова, Т.Г.Куликова, А.Ю.Ханчаев

Молекулярно-генетические механизмы развития сердца и перспективы восстановления миокарда при сердечной недостаточности

Лаборатория клеточной подвижности Института экспериментальной кардиологии, Москва

Аннотация

Рассматриваются современное состояние исследований в области молекулярно-генетических и клеточных механизмов кардиомиогенеза, а также перспективы применения результатов этих исследований для восстановления функции сердечной мышцы при поражениях миокарда. Причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) могут быть хроническая ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия и другие заболевания, которые при-

водят к потере (некрозу/апоптозу) части кардиомиоцитов, не восполняющейся путем деления сохранившихся кардиомиоцитов вследствие их низкой пролиферативной активности. Течение ХСН необратимо, однако можно замедлить патологический процесс применением современных лекарственных средств, электростимуляции сердца, соблюдением диеты и здорового образа жизни. При тяжелых формах ХСН (например, при дилатационной кардиомиопатии) сохранить больному жизнь удается только с помощью пересадки сердца или применения механических средств поддержания насосной функции левого желудочка. Основные проблемы при пересадке сердца – нехватка донорских органов, высокая стоимость операции и необходимость постоянного приема иммунодепрессантов. Механический левый желудочек применяют лишь как временное средство поддержания жизни больного, ожидающего донорское сердце. Сложившаяся ситуация побуждает разрабатывать альтернативные подходы к восстановлению функции сердца, основанные на восстановлении его мышцы с помощью кардиомиоцитов, вновь созданных из собственных клеток больного с помощью современных молекулярно-генетических и клеточно-биологических методов.

Ключевые слова: кардиомиогенез, мастер-гены, факторы транскрипции, сократительный аппарат кардиомиоцитов, пролиферация и гипертрофия кардиомиоцитов, стволовые клетки, прогениторные клетки, клеточная терапия, сердечная недостаточность.

V.P.Shirinsky, O.V.Stepanova, T.G.Kulikova, A.Y.Khapchaev

Molecular-genetic mechanisms of heart development and potential for myocardial regeneration in heart failure

Institute of Experimental Cardiology

Annotation

This review analyzes the current state of knowledge on molecular, genetic and cellular mechanisms of heart development as well as potential practical application of this knowledge for chronic heart failure (CHF) management by means of replenishing damaged myocardium with cardiomyocytes. The main causes of CHF are ischemia, arterial hypertension, myocardial infarction, etc. These lead to necrosis/apoptosis of part of cardiomyocytes, which are not restored due to their low proliferative activity. Correspondingly, CHF progression is irreversible; however, the pathological process can be delayed by using state-of-the-art drugs and medication, electrical heart stimulation, diet, and healthy life style. Nonetheless, when severe CHF is the case (e.g. dilated cardiomyopathy) the patient's life can only be saved with heart transplantation or mechanical devices maintaining the pumping ability of the left ventricle. The main problems in heart transplantation are donor organ deficiency, high price of the intervention, and the necessity in chronic immunosuppressant intake. A mechanical left ventricle is used only as a transient life-sustaining measure in patients waiting for a donor heart. This situation requires the development of alternative approaches to restoring the heart function on the basis of repopulation of the damaged myocardium with cardiomyocytes re-differentiated from the patient's cells exploiting modern molecular genetic and cell biology approaches. This review briefs the main trends in this field.

Key words: cardiomyogenesis, master genes, transcription factors, cardiomyocyte contractile apparatus, cardiomyocyte proliferation and hypertrophy, stem cells, progenitor cells, cell therapy, heart failure.

Контактная информация:

Ширинский Владимир Павлович – доктор биол. наук, профессор, зав. лабораторией клеточной подвижности ИЭК, тел. 414-72-46, адрес электронной почты shirinsky@cardio.ru, 121552, Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

Степанова Ольга Владиславовна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клеточной подвижности ИЭК, тел. 414-67-19, адрес электронной почты stepan@cardio.ru

Куликова Татьяна Гавриловна – науч. сотр. лаборатории клеточной подвижности ИЭК, тел. 414-67-43, адрес электронной почты kulikoffak@rambler.ru

Хатчаев Аскер Юсуфович – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории клеточной подвижности ИЭК, тел. 414-67-13, адрес электронной почты asker@cardio.ru

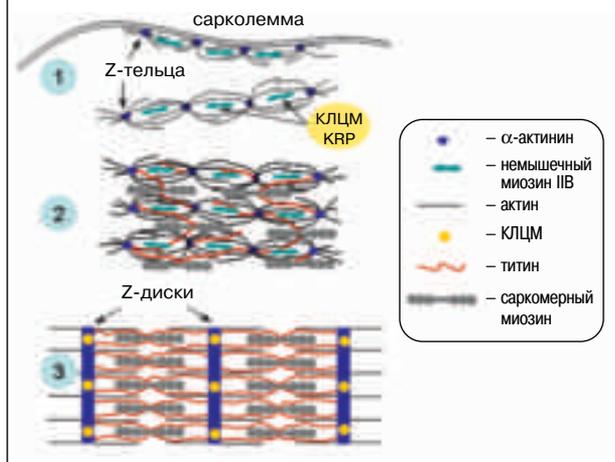
Строение сократительного аппарата кардиомиоцитов и миофибриллогенез

Миофибриллы зрелых кардиомиоцитов состоят из множества саркомеров, элементарных сократительных единиц, последовательно соединенных друг с другом. Границами и опорными структурами саркомера служат Z-диски, основной белок которых – саркомерный α -актинин. К Z-дискам прикрепляются актиновые филаменты. В центре саркомера, заполняя пространства между актиновыми нитями, расположены биполярные миозиновые филаменты. Сокращение саркомеров происходит путем зависящего от АТФ втягивания актиновых филаментов внутрь саркомера благодаря моторной активности миозиновых фила-

ментов (модель скользящих нитей). Еще один тип филаментов кардиомиоцитов представлен белком титином. Филаменты титина, по-видимому, служат платформой для сборки миофибрилл, а также поддерживают миозиновые филаменты в центре саркомера в процессе сокращения [1]. Помимо упомянутых выше белков в состав саркомера входит еще около 50 белков, выполняющих как структурную, так и регуляторную функции [2]. Между соседними кардиомиоцитами находятся структуры, называемые вставочными дисками. Они образованы межклеточными контактами различных типов и осуществляют взаимодействие между клетками, обеспечивая целостность сердечной ткани. Чтобы образовать такую упоряд-

Рис. 1. Этапы миофибриллогенеза в кардиомиоцитах.

1 – закладка премиофибрилл вблизи мембраны кардиомиоцита и их перемещение вглубь саркоплазмы. 2 – слияние премиофибрилл и встраивание в них саркомерных белков, формирование созревающих миофибрилл. 3 – образование зрелых миофибрилл саркомерного типа путем структуризации и укрупнения созревающих миофибрилл (согласно модели [8]). КЛЦМ и KRP, вероятно, стабилизируют свободные премиофибриллы за счет поддержания филаментарного состояния немышечного миозина IIВ.



доченную структуру саркомеров, миофибриллы кардиомиоцитов проходят несколько этапов созревания.

Было предложено несколько моделей описания процесса созревания сократительного аппарата кардиомиоцитов. В настоящее время общепринятой является модель Д.Ри (D.Rhee) и соавт. [3], которую разработали на основании изучения куриных эмбриональных кардиомиоцитов в культуре (рис. 1). Согласно этой модели формирование миофибрилл происходит в три этапа: премиофибриллы, созревающие миофибриллы, зрелые миофибриллы. Премиофибриллы, которые обнаруживаются по краям распластанных кардиомиоцитов, состоят из мини-саркомеров. Саркомерный эквивалент Z-дисков в премиофибриллах – это Z-тельца. Эти похожие на бусины структуры прикреплены к клеточной мембране. Связывая короткие актиновые филаменты, они отвечают за их прикрепление к поверхности кардиомиоцитов. Премиофибриллы также содержат немышечный миозин II типа В, который, по-видимому, отвечает за антиполярное расположение актиновых филаментов в мини-саркомерах [4]. Созревающие фибриллы формируются тогда, когда соседние премиофибриллы выстраиваются рядом на уровне своих содержащих α -актинин Z-тельца и включают в свой состав титин и мышечный миозин II. Созревающие фибриллы характеризуются присутствием двух типов миозина II: немышечного и саркомерного [5]. В зрелых миофибриллах содержащиеся α -актинин Z-тельца сливаются и формируют широкие поперечные полосы зрелых Z-дисков. Немышечный миозин IIВ выявляется в этих структурах [6, 7], тогда как филаменты саркомерного миозина упорядоченно встраиваются в А-диски [8].

Получены данные о том, что стабильность премиофибрилл является критическим фактором саркомерогенеза в эмбриональных кардиомиоцитах. Для поддержания филаментного состояния немышечного миозина IIВ, в отличие от сар-

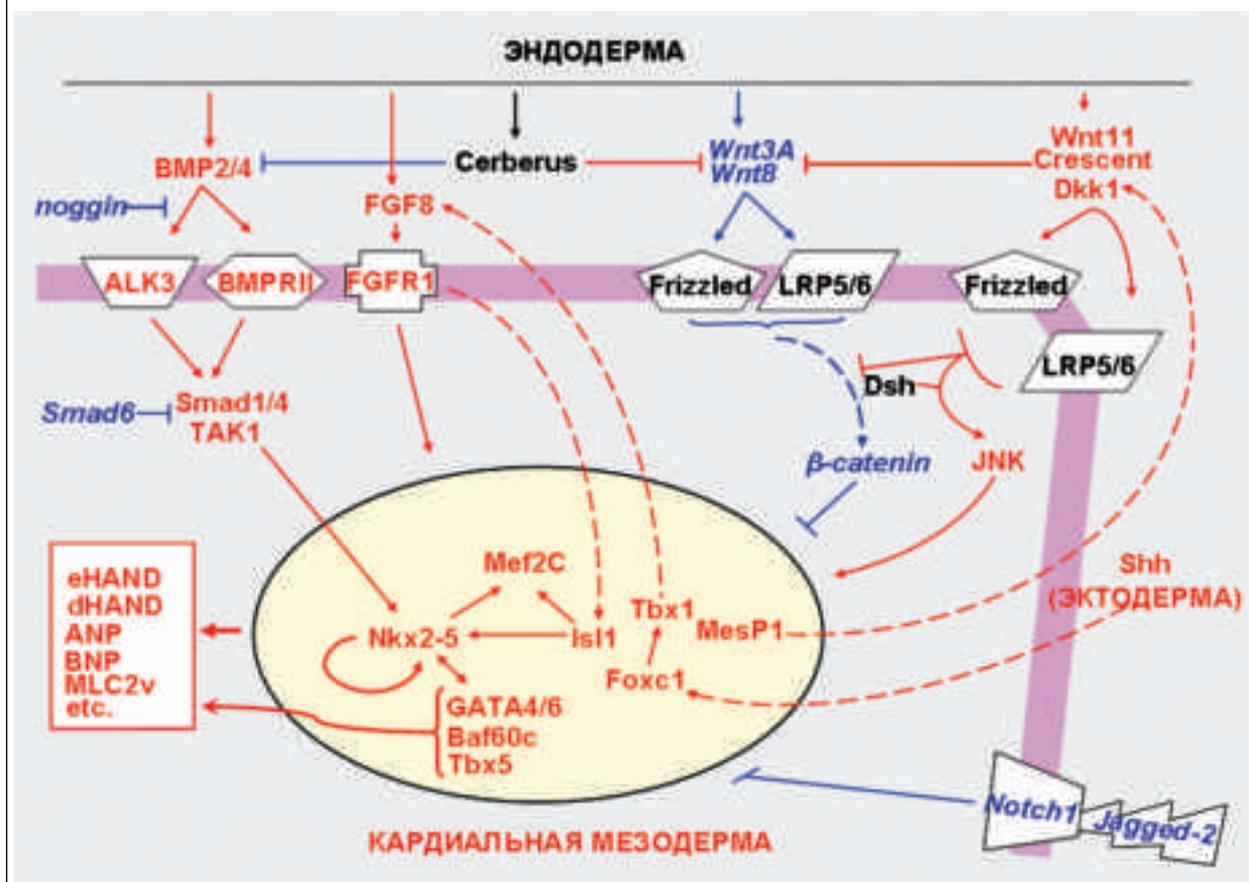
комерного миозина, необходима дополнительная стабилизация. Условие стабилизации немышечного миозина – его фосфорилирование киназой легких цепей миозина 108–130 кДа (КЛЦМ108) или взаимодействие с белком KRP (Kinase-Related Protein), гомологичным С-концевому домену КЛЦМ108. Снижение функциональной активности КЛЦМ или KRP приводит к ингибированию саркомерогенеза, а повышенный уровень КЛЦМ в кардиомиоцитах ускоряет формирование саркомеров [9, 10]. Помимо КЛЦМ108 в сердце обнаружено еще несколько киназ, способных фосфорилировать регуляторные легкие цепи миозина [11]. К ним относятся скелетная КЛЦМ, а также группа протеинкиназ с более широкой специфичностью (ROCK, ILK, ZIPK, DAPK и др.). В настоящее время нет единого мнения относительно того, какой из миозинов, экспрессирующихся в кардиомиоцитах, является субстратом для упомянутых киназ *in vivo*. Один из подходов к решению этого вопроса состоит в изучении внутриклеточной локализации протеинкиназ и миозинов в кардиомиоцитах. Мы показали, что КЛЦМ108 локализуется с немышечным миозином IIВ в премиофибриллах, а также в Z-дисках зрелых саркомеров, где немышечный миозин обнаруживается в постнатальном периоде [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что КЛЦМ108 – это естественный стабилизатор немышечного миозина премиофибрилл. Наши предварительные данные указывают на то, что протеинкиназы ZIPK, DAPK, ROCK и ILK ассоциированы с Z-дисками кардиомиоцитов и могут быть альтернативными активаторами локализованного в них немышечного миозина IIВ. Назначение немышечного миозина в Z-дисках неизвестно. Возможно, он предотвращает растяжение и деформацию Z-дисков при сокращении саркомеров.

Молекулярно-генетические механизмы кардиомиогенеза

Хорошо известно, что в эмбриогенезе высших позвоночных первым формируется сердце. Предшественники кардиомиоцитов выявляются уже на стадии ранней гаструлы. Во время гаструляции часть клеток наружного зародышевого листка (в том числе предшественники кардиомиоцитов), претерпевая трансформацию из эпителиальных в мезодермальные, формирует мезодермальный листок. На этой стадии происходит дивергенция предшественников кардиомиоцитов, образующих затем первичное и вторичное кардиогенные поля [12]. Первичное кардиогенное поле представлено в форме полумесяца по обеим сторонам от срединной линии. На этой стадии развития клетки кардиогенной мезодермы активно пролиферируют [13], при этом кардиогенное поле приобретает медиолатеральную гетерогенность: предшественники левого желудочка и предсердий располагаются в латеральных областях, тогда как предшественники правого желудочка и выносящего тракта локализируются в медиальной области (вторичное кардиогенное поле). На следующем этапе развития билатеральные участки первичного кардиогенного поля сливаются с образованием сократимой сердечной трубки, последняя начинает складываться вправо и впоследствии формирует четырехкамерное сердце [14, 15]. Клетки вторичного кардиального

Рис. 2. Межклеточные и внутриклеточные сигнальные пути, вовлеченные в кардиомиогенез.

На схеме обозначены продукты основных генов, участвующих в спецификации кардиальной мезодермы и развитии сердца. Красным цветом, жирным шрифтом и стрелками выделены активаторные каскады, синим цветом, курсивом и Т-линиями – ингибиторные каскады, обычным черным шрифтом – факторы разнонаправленного действия. Пунктирные стрелки – промежуточные звенья передачи сигнала не показаны или неизвестны. Фиолетовым цветом показана мембрана кардиомиогенной мезодермальной клетки, овалом – ядро клетки. Объяснения в тексте.



поля активно рекрутируются формирующимся сердцем на стадии изгиба сердечной трубки и формирования сердечных камер, участвуя в формировании правого желудочка и выносящего тракта [16–18]. Согласно результатам трансплантационных исследований на ранних эмбрионах клетки кардиогенной мезодермы характеризуются необратимостью кардиального пути развития, тогда как на предыдущих этапах судьба клеток, мигрирующих в кардиогенное поле, еще не определена окончательно. Собственно дифференцировка кардиомиоцитов, т.е. появление у них специализированных сократительных структур, происходит непосредственно перед образованием сердечной трубки [19].

Несмотря на достаточно подробную морфологическую картину формирования сердца, молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе этого процесса, во многом неясны. Поиск регуляторов кардиомиогенеза, так называемых мастер-генов, основывается на идентификации четырех близкородственных факторов транскрипции семейства bHLH (basic helix-loop-helix) – MyoD, Myf5, Mrf4 и миогенина (MyoG), которые способны управлять дифференцировкой предшественников миоцитов скелетных мышц в зрелые мышечные волокна [20, 21], и, более того, трансдифференцировкой в скелетные миоциты клеток различного типа, таких как фибробласты, нейроны, адипоциты [22]. Таким образом, в случае скелетно-

го миогенеза удалось идентифицировать ограниченное число генов, которые кодируют факторы транскрипции, способные активировать и поддерживать скелетно-мышечный фенотип и одновременно репрессировать альтернативные программы развития в клетках.

Несмотря на большое сходство в строении и функциях скелетной и сердечной мышцы, оказалось, что ни MyoD, ни его гомологи не принимают участия в дифференцировке кардиомиоцитов, указывая на значительные различия этих двух программ развития. В связи с этим изучение молекулярно-генетических механизмов кардиомиогенеза активно продолжается.

В настоящее время идентифицирован ряд факторов транскрипции и внеклеточных сигнальных молекул, вовлеченных в формирование сердца на различных этапах кардиомиогенеза (рис. 2). Установлено, что важнейшую роль в формировании кардиогенной мезодермы и в ее последующей диверсификации играют морфогенные сигналы, поступающие из эндодермы и эктодермы, и представленные такими семействами молекул, как Wnt (Wingless+Int-1), BMP (Bone Morphogenic Protein), Shh (Sonic hedgehog), FGF (Fibroblast Growth Factor) и др. [23, 24]. Сочетание репрессорных и активирующих воздействий создает, вероятно, уникальный фон для реализации кардиогенной программы в мезодерме и экспрессии кардиоспецифичных генов, начиная с мастер-генов.

Рис. 3. Поиск мастер-генов кардиомиогенеза с применением постгеномных технологий (блок-схема).



Центральное место в гипотетической программе развития кардиомиоцитов долгое время занимали два транскрипционных фактора: гомеобоксный фактор *Nkx2-5* и *GATA4*, относящийся к семейству транскрипционных факторов с мотивом цинковых пальцев. *Nkx2-5* появляется уже в прекардиальном «полумесяце» и его содержание в сердце сохраняется на высоком уровне в течение всей жизни. У мышей *nkx2-5*^{-/-} эмбриональное развитие прерывалось на стадиях E9–10 (9–10-й день эмбрионального развития) в результате нарушения изгиба сердечной трубки [25], однако формирование сердечной трубки и возникновение бьющихся кардиомиоцитов не нарушалось, хотя снижалось содержание ряда кардиоспецифичных белков, таких как ANP, BNP, MLC2v, *Mef2C*, *eHAND/dHAND*, *Irx4*, *CARP*, *HOP*, *N-мус*. Возможно, при делеции гена *nkx2-5* компенсаторное действие могут оказывать другие факторы семейства *NK2*, топология синтеза которых в эмбриональном сердце сходна, но не идентична таковой для *Nkx2-5* [26].

В регуляторной области гена *nkx2-5* выявлен ряд энхансеров, управляющих его кардиоспецифичной экспрессией и активных в различных областях формирующегося сердца. По-видимому, регуляция происходит с участием факторов транскрипции *GATA4* и *Smad1/4* [27]. Роль *GATA4/6* в формировании сердца подтверждается нарушением морфогенеза сердца у мышей *gata4*^{-/-}, а также участием *GATA4/6* в активации экспрессии генов структурных кардиоспецифичных белков. Однако эмбриональные клетки с генотипом *gata4*^{-/-} сохраняют способность дифференцироваться в кардиомиоциты [28].

Белки *BMP-2* и *BMP-4*, входящие в суперсемейство трансформирующего фактора роста β (*TGFβ*), способны вызывать эктопическую экспрессию кардиоспецифичных маркеров *Nkx2-5* и *GATA4* *in vivo* и дифференцировку некардиогенной мезодермы в кардиомиоциты, что подтверждает роль этих факторов роста в дифференцировке кардиомиоцитов [29]. Как показано с помощью линии клеток *P19Cl6* эмбриональной карциномы мыши, дифференцирующихся в бьющиеся кардиомиоциты в присутствии диметилсульфоксида, сигнал

от *BMP2/4* опосредуется белками *Smad* и протеинкиназой *TAK1* (семейство *MAPKKK*), по-видимому, с участием фактора транскрипции *ATF-2*. При этом клетки *P19Cl6*, синтезирующие антагонист *BMP noggin* или ингибиторный *Smad6*, были неспособны дифференцироваться в сокращающиеся кардиомиоциты [30].

Другим внеклеточным сигналом дифференцировки кардиомиоцитов служит *FGF*, поступающий из эндодермы, прилегающей к прекардиальной мезодерме. Удаление эндодермы приводит к быстрому снижению кардиоспецифичных маркеров, в том числе *Nkx2-5* и *Mef2c*, однако этот эффект не наблюдается под действием экзогенного *FGF8*. Более того, эктопическое наложение сигнала *FGF8* приводит к синтезу кардиоспецифичных маркеров, однако только в тех областях эмбриона, в которых присутствует сигнал *BMP*. Значение сигнализации *BMP* и *FGF* подтверждается нарушением формирования сердечной трубки при синтезе в кардиогенной мезодерме доминантно негативных рецепторов *BMP* (*ALK3* и *BMPR2*) [31], а также неспособностью эмбриональных клеток с генотипом *fgfr1*^{-/-} (рецептор 1 *FGF*) дифференцироваться в кардиомиоциты [32].

Другие кардиогенные факторы – это *Nodal*, член семейства *TGFβ* и его мембранный партнер *Cripto*, которые, по-видимому, действуют через секретируемый белок *Cerberus* [33]. *Cerberus* является антагонистом *BMP*, однако ингибирует также сигнальные пути *Wnt* (см. ниже) и *Nodal*, являясь, по-видимому, координатором активности каждого из этих сигнальных механизмов.

Сигнальный путь *Notch*, представляющий собой систему коммуникации между двумя контактирующими клетками, служит механизмом подавления кардиогенеза. Активация *Notch*-пути приводит к снижению экспрессии кардиоспецифичных генов в кардиогенной мезодерме, хотя кардиальная спецификация не затрагивается. При дифференцировке эмбриональных клеток снижается синтез как мембранных рецепторов *Notch-1* и *Notch-4*, так и их мембранного лиганда *Jagged-2*, при этом подавление сигнального пути *Notch* способствует кардиогенезу, а активация *Notch* – нейроэктодермальной трансформации клеток [34].

В дифференцировке кардиомиоцитов принимает участие каноническая и неканоническая *Wnt*-сигнализация. Канонический путь включает связывание *Wnt* (*Wnt1*, *Wnt3A*, *Wnt8*) с мембранными рецепторами семейства *Frizzled* и *LRP5/6* и передачу сигнала на цитоплазматический белковый комплекс, включающий фактор *Dishevelled* (*Dsh*), киназу гликогенсинтазы 3 (*GSK3*), белки аксин и β-катенин. Важное следствие *Wnt*-сигнала – ингибирование *GSK3* и перемещение β-катенина в ядро, где он формирует транскрипционный комплекс с белками *LEF/TCF*. В отсутствие *Wnt*-сигнала *GSK3* фосфорилирует β-катенин, приводя к его убиквитинированию и деградации. Принято считать, что репрессия канонического *Wnt*-сигнального пути необходима для активации кардиомиогенеза. Неканонический путь через *Wnt11* включает активацию G-белков, приводящих к активации протеинкиназы *JNK* и ингибированию канонического пути *Wnt/β-катенин* [35].

В ранней мезодерме (E6.5–E7.5) синтезируется фактор транскрипции семейства *bHLH* *MesP1*,

представляющий собой наиболее ранний молекулярный маркер предшественников кардиомиоцитов [36]. У мышей *mesp1*^{-/-} наблюдается задержка миграции мезодермальных клеток при гаструляции, не выявляется синтез Lefty2, определяющего праволевую организацию развивающегося эмбриона, а также раннего маркера краниальной мезодермы Tbx1 [37]. Недавно получены доказательства кардиогенного эффекта MesP1, механизм действия которого состоит в блокировании канонической Wnt-сигнализации из эндодермы через фактор Dkk1 (белок семейства Dickkopf) [38]. Однако ранний и транзитный синтез MesP1 может указывать на то, что он, вероятно, вовлечен в спецификацию мезодермы, нежели собственно в формирование сердечной трубки.

В дополнение к описанным выше сигнальным путям специализацию кардиомиоцитов и морфогенез сердечных камер регулируют факторы транскрипции, специфичные для различных участков формирующегося сердца. Среди таких факторов следует отметить маркер вторичного кардиального поля Isl1 (Islet 1; [39]), относящийся к семейству LIM-HD факторов транскрипции, а также факторы семейства T-box: Tbx1-5/18/20 [40] и факторы семейства HAND.

Фактор Isl1 синтезируется в мезодерме вторичного кардиогенного поля [41], где он совместно с факторами семейства GATA регулирует транскрипцию кардиоспецифичных маркеров Nkx2-5 и Mef2C [42]. У мышей *isl1*^{-/-} нарушен морфогенез сердца: на стадии изгиба сердечной трубки не образуется правый желудочек и нарушено формирование предсердий. У этих животных отсутствуют маркеры выносящего пути и правого желудочка, в том числе FGF10, при сохранении маркеров левого желудочка, таких как eHand и Tbx5 [41]. Таким образом, функции Isl1 ограничены эволюционно и онтогенетически более поздним образованием правого желудочка, и поэтому *isl1* вряд ли подходит на роль универсального мастер-гена кардиомиогенеза.

Белки семейства T-box характеризуются перекрывающимися областями синтеза в первичном и вторичном кардиогенных полях и позднее – в миокарде, эндокарде и сердечных клапанах, проводящих путях и эпикарде [40]. Tbx1 активирует FGF8/10 во вторичном кардиальном поле, будучи участником сигнальной цепи, восходящей к эктодермальному морфогену Sonic hedgehog (Shh), индуцирующему мезодермальные факторы транскрипции класса Forkhead Foxc1/2, которые и активируют синтез Tbx1 [40]. У мышей *tbx1*^{-/-} подавлен синтез Isl1 и Nkx2-5 во вторичном кардиальном поле [43], что указывает на участие Tbx1 в спецификации этого поля.

Факторы транскрипции семейства bHLH, dHAND и eHAND, важные регуляторы процессов формирования камер сердца, синтезируются в правом и левом желудочках соответственно [44]. Первичные этапы кардиомиогенеза происходят без участия этих факторов.

Недавно была показана роль ремоделирующих хроматин комплексов в дифференцировке кардиомиоцитов. У мыши комбинация кардиоспецифичной субъединицы Vaf60c ремоделирующего хроматин комплекса VAF и транскрипционных факторов GATA4 и Tbx5 вызывала эктопическую дифференцировку мезодермы, в том числе некар-

диогенной [45]. Эта работа представляет собой первый значительный успех в направленной дифференцировке клеток по пути кардиомиоцитарного фенотипа.

Итак, известные на сегодняшний день молекулярные механизмы кардиомиогенеза представлены разветвленной сетью активаторных и ингибиторных сигналов, в основном поступающих из эндодермы, прилегающей к кардиальной мезодерме, а также продуцируемых самой кардиальной мезодермой. В результате их действия активируется экспрессия кардиоспецифичных генов, мезодермальные клетки приобретают морфологические и функциональные признаки кардиомиоцитов и, наконец, осуществляется морфогенез многокамерного сердца.

Несмотря на достигнутые успехи, для получения полной картины молекулярно-генетических взаимодействий, приводящих к активации и поддержанию дифференцировки кардиомиоцитов, необходимы дальнейшие исследования. Одним из подходов к выявлению мастер-генов является биоинформационный анализ регуляторных областей ранних кардиогенов и поиск активаторов/репрессоров транскрипции, способных взаимодействовать с этими областями. Делая логичное предположение, что регулятор транскрипции раннего кардиогена является продуктом еще более раннего гена, который в свою очередь регулируется набором предшествующих факторов, можно шаг за шагом приближаться к идентификации мастер-генов кардиомиогенеза. В нашей лаборатории ведутся исследования, цель которых выявить новые регуляторы кардиомиогенеза с помощью их аффинного выделения на колонках с иммобилизованными регуляторными участками ранних кардиогенов (*nkx2-5* и др.) и дальнейшей идентификации методами протеомики (рис. 3). Кардиогенный потенциал отобранных факторов проверяют путем экспрессии их кДНК в клетках эмбриональной карциномы мыши P19Cl6, которая дифференцируется в кардиомиоциты под действием диметилсульфоксида [46].

Знания о ключевых генах кардиомиогенеза и сигнальных каскадах, в которые вовлечены их продукты, могут затем быть использованы для направленной трансформации малодифференцированных клеток-предшественников в клетки сердечной мышцы.

Клеточная регенеративная терапия сердца

В последние годы возникла потенциально новая стратегия для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями – клеточная терапия. Инфаркт миокарда, например, приводит к потере кардиомиоцитов, образованию рубца, ремоделированию левого желудочка и в конечном счете к возникновению сердечной недостаточности. Клеточная терапия включает в себя использование эмбриональных стволовых клеток и полученных из костного мозга стволовых клеток, стволовых/прогениторных кардиомиоцитов.

Открытие примитивных кардиальных, подобных стволовым, клеток, обладающих способностью к самообновлению и способностью к дифференцировке во все клеточные линии, полностью изменило превалирующий ранее взгляд на сердце как статичный, терминально дифференцированный орган [47]. Подобно фактически

всем соматическим тканям взрослое сердце содержит пул стволовых/прогениторных клеток, ответственных за поддержание органного клеточного гомеостаза. В этой новой концепции кардиальные стволовые клетки занимают центральное место в поддержании клеточной и функциональной целостности во время всего жизненного цикла. Гибель кардиальных стволовых клеток в связи с преждевременным старением или повреждением миокарда может приводить к изменению количества компетентных стволовых клеток и в конечном счете к развитию органной недостаточности [48]. Следовательно, понимание механизмов, регулирующих этот пул кардиальных стволовых клеток, является стержневым для исследования процессов повреждения и дисфункции сердца, а также может предложить возможности для осуществления репарации и регенерации после повреждения миокарда.

Очевидное концептуальное и терапевтическое значение биологии кардиальных стволовых клеток стало причиной возникновения огромного интереса к изучению кардиальных прогениторных/стволовых клеток. С первого открытия эндогенных кардиальных стволовых/прогениторных клеток во взрослых сердцах примерно 7 лет назад Hierliny и соавт. [49] несколько независимых лабораторий подтвердили существование резидентных кардиальных клеток, подобных стволовым, и охарактеризовали их кардиомиогенный потенциал *in vitro* и *in vivo* у млекопитающих, в том числе и у человека [50].

Но все же вопрос о том, как лучше выделять и характеризовать тканеспецифичные стволовые клетки до конца не выяснен. Прогениторные кардиомиоциты характеризуются маркерами стволовых клеток *c-kit*, *Sca-1*, *Isl-1* и маркерами кардиомиоцитов *GATA4*, *Mef2c* и др. [51]. Однако наличие поверхностного маркера не является доказательством функциональной активности клетки, поэтому важно исследовать сократительную и проводящую активность клеток.

Основные усилия ученых и врачей в этой области направлены на то, чтобы восстановить необходимое для нормального функционирования сердца количество кардиомиоцитов, поскольку при повреждении сердечной ткани происходит их массовая гибель. Для лечения предполагается имплантировать в места повреждения кардиомиоциты, полученные из эмбриональных стволовых клеток или из стволовых клеток взрослого организма (мезенхимальных или гематопозитических). Альтернативный способ заключается в стимуляции стволовых клеток, которые резидируют во взрослом сердце.

Результаты клинических испытаний по использованию аутологичных клеток для клеточной терапии довольно спорны, положительные эффекты от применения таких клеток для лечения в лучшем случае скромные. Судьба таких привнесенных клеток в сердце неизвестна, количество их в сердце после внесения быстро уменьшается [51–54]. В связи с этим группа Филда (Loren Field) попыталась проследить, что происходит с кардиомиоцитами и гематопозитическими клетками костного мозга, когда они инъецированы в сердце. Имплантируемые клетки должны биться синхронно с клетками сердеч-

ной ткани хозяина. Поэтому ученые использовали сложную технику получения изображения, которая позволила им посредством визуализации кальциевых токов в индивидуальных клетках наблюдать, как донорские и имплантируемые клетки сопрягаются в сердце. Было обнаружено, что кальциевые токи различны в человеческих и мышинных клетках. Если человеческие эмбриональные стволовые кардиомиоциты имплантируют в сердце мыши, то они выживают, но бьются независимо от кардиомиоцитов хозяина. При инъекции гематопозитических клеток костного мозга в сердце мышей с инфарктом миокарда было обнаружено, что клетки, полученные из костного мозга, утрачивают кальциевые токи, и, таким образом, маловероятно, что эти клетки способны преобразовываться в кардиомиоциты.

Обещающие результаты были получены группой Марбана (Eduardo Marban). При изучении миокардиальных человеческих биоптатов были обнаружены клетки, способные размножаться в культуре, формируя «кардиосферы». Эти клетки в культуре образуют эндотелиальные клетки, кардиомиоциты и гладкомышечные клетки. В экспериментах на свиньях с индуцированным инфарктом миокарда использование таких выращенных в культуре аутологичных клеток животных позволило добиться уменьшения размера поражения сердца.

Понимание судьбы привнесенных в сердце клеток и разработка путей для улучшения их выживания являются очень важными для любого типа замещающей терапии. Большая распространенность и высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний побуждает ученых и врачей к клиническим испытаниям в области клеточной терапии. Но для повышения эффективности и безопасности таких исследований необходимы дальнейшие работы для уточнения и понимания механизмов развития, дифференцировки и функционирования применяемых клеток [55].

Литература

- Whiting A, Wardale J, Trinick J. Does titin regulate the length of muscle thick filaments? *J Mol Biol* 1989; 205: 263–8.
- Vigoreaux JO. The muscle Z-band: lessons in stress management. *J Muscle Res Cell Motil* 1994; 15: 237–55.
- Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. The premyofibril: Evidence for its role in myofibrillogenesis. *Cell Motil Cytoskeleton* 1994; 28: 1–24.
- LoRusso SM, Rhee D, Sanger JM, Sanger JW. Premyofibrils in spreading adult cardiomyocytes in tissue culture: evidence for reexpression of the embryonic program for myofibrillogenesis in adult cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1997; 37: 183–98.
- Du A, Sanger JM, Linask KK, Sanger JW. Myofibrillogenesis in the first cardiomyocytes formed from isolated quail precardiac mesoderm. *Dev Biol* 2003; 257: 382–94.
- Takeda K, Yu ZX, Qian 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.
- Dudnakova TV, Stepanova OV, Dergilev KV et al. Myosin light chain kinase colocalizes with nonmuscle myosin IIB in myofibril precursors and sarcomeric Z-lines of cardiomyocytes. *Cell Motil Cytoskeleton* 2006; 63: 375–83.
- Dabiri GA, Turnacioglu KK, Sanger JM, Sanger JW. Myofibrillogenesis visualized in living embryonic cardiomyocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 9493–8.
- Aoki H, Sadoshima J, Izumo S. Myosin light chain kinase mediates sarcomere organization during cardiac hypertrophy *in vitro*.

Nat Med 2000; 6: 183–8.

10. Seguchi O, Takashima S, Yamazaki S et al. A cardiac myosin light chain kinase regulates sarcomere assembly in the vertebrate heart. *J Clin Invest* 2007; 117: 2812–24.

11. Чадин А.В., Белокурова М.В., Степанова О.В. и др. Содержание миозинактивирующей протеинкиназы в миокарде пациентов с дилатационной кардиомиопатией и в сердце животных. *Биофизика*. 2006; 51: 924–8.

12. Meilbac SM, Kelly RG, Rocancourt D et al. A retrospective clonal analysis of the myocardium reveals two phases of clonal growth in the developing mouse heart. *Development* 2003; 130: 3877–89.

13. Rosenquist GC. Endoderm/mesoderm multiplication rates in stage 5–12 chick embryos. *Anat Rec* 1982; 202: 95–103.

14. Abu-Issa R, Kirby ML. Heart field: from mesoderm to heart tube. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23: 45–68.

15. Srivastava D. Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell* 2006; 126: 1037–48.

16. Kelly RG, Brown NA, Buckingham ME. The arterial pole of the mouse heart forms from Fgf10-expressing cells in pharyngeal mesoderm. *Dev Cell* 2001; 1: 435–40.

17. Mjaatvedt CH, Nakaoka T, Moreno-Rodriguez R et al. The outflow tract of the heart is recruited from a novel heart-forming field. *Dev Biol* 2001; 238: 97–109.

18. Waldo KL, Kumiski DH, Wallis KT et al. Conotruncal myocardium arises from a secondary heart field. *Development* 2001; 128: 3179–88.

19. Schoenwolf GC, Garcia-Martinez V. Primitive-streak origin and state of commitment of cells of the cardiovascular system in avian and mammalian embryos. *Cell Mol Biol Res* 1995; 41: 233–40.

20. Braun T, Buschhausen-Denker G, Bober E et al. A novel human muscle factor related to but distinct from MyoD1 induces myogenic conversion in 10T1/2 fibroblasts. *EMBO J* 1989; 8: 701–9.

21. Rhoades SJ, Konieczny SF. Identification of MRF4: a new member of the muscle regulatory factor gene family. *Genes Dev* 1989; 3: 2050–61.

22. Weintraub H, Tapscott SJ, Davis RL et al. Activation of muscle-specific genes in pigment, nerve, fat, liver, and fibroblast cell lines by forced expression of MyoD. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 5434–8.

23. Lough J, Sugi Y. Endoderm and heart development. *Dev Dyn* 2000; 217: 327–42.

24. Pal R, Khanna A. Heart development: the battle between mesoderm and endoderm. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 3–5.

25. Lyons I, Parsons LM, Hartley L et al. Myogenic and morphogenetic defects in the heart tubes of murine embryos lacking the homeo box gene Nkx2–5. *Genes Dev* 1995; 9: 1654–66.

26. Akazawa H, Komuro I. Cardiac transcription factor Csx/Nkx2–5: Its role in cardiac development and diseases. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 252–68.

27. Schwartz RJ, Olson EN. Building the heart piece by piece: modularity of cis-elements regulating Nkx2–5 transcription. *Development* 1999; 126: 4187–92.

28. Narita N, Bielinska M, Wilson DB. Cardiomyocyte differentiation by GATA4-deficient embryonic stem cells. *Development* 1997; 124: 3755–64.

29. Schultbeiss TM, Burch JB, Lassar AB. A role for bone morphogenetic proteins in the induction of cardiac myogenesis. *Genes Dev* 1997; 11: 451–62.

30. Monzen K, Hiroi Y, Kudoh S et al. Smads, TAK1, and their common target ATF-2 play a critical role in cardiomyocyte differentiation. *J Cell Biol* 2001; 153: 687–98.

31. Sbi Y, Katsev S, Cai C, Evans S. BMP signaling is required for heart formation in vertebrates. *Dev Biol* 2000; 224: 226–37.

32. Dell'Era P, Ronca R, Coco L et al. Fibroblast growth factor receptor-1 is essential for in vitro cardiomyocyte development. *Circ Res* 2003; 93: 414–20.

33. Foley AC, Gupta RW, Guzzo RM et al. Embryonic heart induction. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1080: 85–96.

34. Pedrazzini T. Control of cardiogenesis by the notch pathway. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17: 83–90.

35. Eisenberg LM, Eisenberg CA. Evaluating the role of Wnt signal transduction in promoting the development of the heart. *Sci World J* 2007; 7: 161–76.

36. Saga Y, Miyagawa-Tomita S, Takagi A et al. MesP1 is expressed in the heart precursor cells and required for the formation of a single heart tube. *Development* 1999; 126: 3437–47.

37. Kitajima S, Takagi A, Inoue T, Saga Y. MesP1 and MesP2 are essential for the development of cardiac mesoderm. *Development* 2000; 127: 3215–26.

38. David R, Brenner C, Stieber J et al. MesP1 drives vertebrate cardiovascular differentiation through Dkk-1-mediated blockade of Wnt-signalling. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 338–45.

39. Dodou E, Verzi MP, Anderson JP et al. Mef2c is a direct transcriptional target of ISL1 and GATA factors in the anterior heart field during mouse embryonic development. *Development* 2004; 131: 3931–42.

40. Stennard FA, Harvey RP. T-box transcription factors and their roles in regulatory hierarchies in the developing heart. *Development* 2005; 132: 4897–910.

41. Cai CL, Liang X, Sbi Y et al. Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. *Dev Cell* 2003; 5: 877–89.

42. Black BL. Transcriptional pathways in second heart field development. *Semin Cell Dev Biol* 2007; 18: 67–76.

43. Liao J, Aggarwal VS, Nowotzschin S et al. Identification of downstream genetic pathways of Tbx1 in the second heart field. *Dev Biol* 2008; 316: 524–37.

44. Srivastava D. HAND proteins: molecular mediators of cardiac development and congenital heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9: 11–8.

45. Takeuchi JK, Bruneau BG. Directed transdifferentiation of mouse mesoderm to heart tissue by defined factors. *Nature* 2009; 459: 708–11.

46. Habara-Obkubo A. Differentiation of beating cardiac muscle cells from a derivative of P19 embryonal carcinoma cells. *Cell Struct Funct* 1996; 21: 101–10.

47. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Limana F. Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003; 114: 763–76.

48. Rota M, LeCapitaine N, Hosoda T. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion p66^{shc} gene. *Circ Res* 2006; 99: 42–52.

49. Hierliny AM, Seale P, Lobe CG et al. The post-natal heart contains a myocardial stem cell population. *FEBS Lett* 2002; 530: 239–43.

50. Sohn RL, Jain M, Liao R. Adult stem cells and heart regeneration. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 507–17.

51. van Laake LW, Hassink R, Doevendans PA, Mummery C. Heart repair and stem cells. *J Physiol* 2006; 577: 467–78.

52. Kocher AA, Schlectba B, Gasparovicova A et al. Stem cells and cardiac regeneration. *Transpl Int* 2007; 20: 731–46.

53. Lipinski MJ, Biondi-Zoccai GG, Abbate A et al. Impact of intracoronary cell therapy on left ventricular function in the setting of acute myocardial infarction: a collaborative systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1761–7.

54. Wollert KC, Drexler H. Clinical applications of stem cells for the heart. *Circ Res* 2005; 96: 151–63.

55. Chamuleu SA, van Belle E, Doevendans PA. Enhancing cardiac stem cell differentiation into cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* 2009; 82: 385–7.

Работа получила финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (07-04-01727-а).

В.Б.Сергиенко

Радионуклидные исследования при атеросклерозе

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК
Минздравсоцразвития, Москва

Аннотация

Проблема ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий является общепризнанной актуальной задачей современной медицины.

Важное место в этом направлении приобрели инструментальные методы визуализации, позволяющие оценить различные аспекты структурно-функционального состояния миокарда и артериального русла, а также определить состояние атеросклеротических бляшек. Широкое распространение получила диагностика кальцинированных бляшек коронарных артерий при мультиспиральной компьютерной томографии. Однако для их раннего выявления необходимо использовать инструментальные методы, позволяющие *in vivo* оценивать состояние данных поражений на клеточном и молекулярном уровне. В этом плане весьма перспективными явились диагностические подходы ядерной медицины. Различные радионуклидные методики позволяют на современном уровне оценивать изменения кардиомиоцитов на ранних стадиях их повреждения. Особое место в этом аспекте приобрела позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с ультракороткоживущими радиофармпрепаратами.

В работе показана роль и место ПЭТ-¹⁸F ФДГ в диагностике атеросклеротических изменений и особенно в раннем обнаружении атеросклеротических бляшек.

Собственные исследования показали возможность выявления нестабильных атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом у онкологических больных, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: атеросклероз, диагностика, радионуклидные методы исследования

V.B.Sergiyenko

Radionuclide studies of atherosclerosis

A.L.Myasnikov Institute of clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Annotation

The early diagnosis of coronary artery atherosclerosis is a universally accepted task of modern medicine.

Instrumental imaging methods that evaluate different aspects of the structural and functional characteristics of the myocardium and arterial bed and define the state of atherosclerotic plaques have assumed great importance in this field. The diagnosis of calcified coronary artery plaques by multispiral computed tomography has received wide recognition. However, their early detection requires the use of instrumental methods that evaluate *in vivo* these lesions at the cellular and molecular levels. In this regard, diagnostic nuclear medicine approaches are very promising. Different radionuclide procedures make it possible to evaluate cardiomyocytic changes at the early stages of their lesion. Of particular value in this aspect is positron emission tomography (PET) with ultrashort-lived tracers.

The paper shows the role and place of F18-fluorodeoxyglucose PET in the diagnosis of atherosclerotic changes and particularly in the early identification of atherosclerotic plaques.

The author's studies show it possible to detect unstable atherosclerotic plaques with an inflammatory component in cancer patients without cardiovascular diseases.

Key words: atherosclerosis, diagnosis, radionuclide studies.

Контактная информация:

Сергиенко Владимир Борисович – доктор мед. наук, проф., руководитель отдела радионуклидных методов исследований

Телефон: (495) 414-63-11, E-mail: vbsergienko@yandex.ru

Атеросклероз – системное заболевание, повреждающее большинство артерий и являющееся одной из основных причин преждевременной смерти. Заболевание развивается медленно и часто бессимптомно, так что для многих пациентов первым клиническим проявлением его

может явиться внезапная сердечная смерть или инфаркт миокарда (ИМ). В настоящее время золотым стандартом выявления атеросклероза венечных артерий сердца является коронароангиография. Однако для понимания патогенеза атеросклероза информации, получаемой при одной только

коронароангиографии, явно недостаточно. Изменения кардиомиоцитов и сосудистой стенки требуют более тонкой оценки происходящих патофизиологических процессов и диктуют необходимость в совершенствовании методов их визуализации. В настоящее время особое значение приобретают радионуклидным методам, выявляющим морфологические и перфузионные нарушения в миокарде, а также метаболические и воспалительные процессы в атеросклеротической бляшке [1–3].

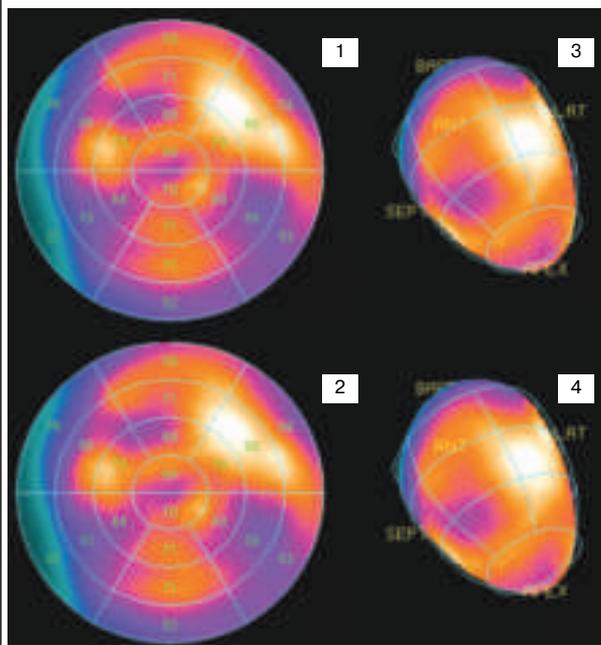
До недавнего времени методы визуализации атеросклероза практически полностью были сфокусированы на определении анатомических препятствий кровотоку, а также на оценке состояния кровоснабжения сердечной мышцы. Клинический опыт показал высокую диагностическую значимость коронароангиографии в выявлении стенозов, но и определил ограничения ее возможностей в точной оценке гемодинамической значимости атеросклеротического поражения и характеристики атеросклеротической бляшки. Решение вопросов визуализации с качественной и количественной оценкой локализации и распространенности процессов остается важной задачей методов лучевой диагностики. Исследования в этом направлении активно ведутся с использованием различных лабораторных, ультразвуковых, рентгенологических и радионуклидных методов [4, 5].

Определенных успехов в оценке различных аспектов микроциркуляции и структурно-функционального состояния миокарда удалось добиться с помощью методов радионуклидной диагностики. С этой целью в клинике наиболее широко используют модификации перфузионной сцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ), позволяющие диагностировать ишемию миокарда, вызванную как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами, определять жизнеспособность и фиброзные изменения миокарда различной этиологии [6, 7]. Большое клиническое значение приобрела позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) в диагностике метаболических и рецепторных нарушений, а также в выявлении локализации и оценке характера атеросклеротических изменений миокарда [8, 9]. Перфузионная сцинтиграфия миокарда, особенно с применением нагрузочных и фармакологических проб, позволяет выявлять зоны ишемии миокарда, а также проводить дифференциальную диагностику стабильных и появившихся в ответ на нагрузку дефектов перфузии [10]. Эта методология позволила с высокой степенью достоверности определять перфузионные и структурные изменения миокарда у пациентов с поврежденными и интактными коронарными сосудами, особенно на начальных стадиях изменений сосудистой стенки.

При перфузионной плоскостной сцинтиграфии или ОЭКТ в бассейнах коронарных артерий (КА) с гемодинамически значимым стенозированием практически всегда определяется область сниженного включения и концентрации радиофармпрепарата. Критериями радионуклидной оценки данных нарушений является различие размеров и глубины сцинтиграфических дефектов перфузии в покое и при провокационных тестах. Стойкие дефекты перфузии свидетельствуют о наличии фиброзных изменений миокарда. Данные изменения могут являться причиной как постинфарктного

Рис. 1. Перфузионная ОЭКТ миокарда пациента с диффузным кардиосклерозом.

1 – полярная карта с дефектами перфузии при исследовании в покое. 2 – те же изменения на высоте велоэргометрической нагрузки. 3 – трехмерное изображение в покое. 4 – трехмерное изображение при нагрузке.



кардиосклероза, так и следствием диффузного коронарного атеросклероза [11].

На рис. 1 представлены характерные сцинтиграфические изображения перфузии миокарда, полученные у пациента с неизменными КА, на которых определяются однотипные очаговые изменения (стабильные дефекты перфузии) как при регистрации в покое, так и на высоте нагрузочной пробы.

В последние годы большое значение для выявления ранних проявлений коронарного кардиосклероза придается радиодиагностическим исследованиям миокарда у пациентов с неизменными КА на основании того, что у части больных с типичными приступами стенокардии и «чистыми» или малоизмененными КА, по данным ОЭКТ, стали выявлять зоны преходящей ишемии миокарда. Существует предположение, что это связано с нарушениями перфузии на уровне микроциркуляторного русла или изменениями эндотелия сосудов. Исследования с внутриартериальным введением ацетилхолина подтвердили предположение о наличии микроциркуляторных нарушений у пациентов с поврежденным эндотелием [12, 13]. На рис. 2 представлена коронарограмма пациента с неизменной передней нисходящей КА и перфузионные томосцинтиграммы на фоне внутрикоронарного введения ацетилхолина. На сцинтиграммах же выявлен преходящий дефект перфузии в зоне кровоснабжения миокарда данной артерией в ответ на введение ацетилхолина. Наши исследования показали, что даже при слабо выраженных изменениях артериальной стенки уже выявляются изменения перфузии миокарда.

Обследование этой категории больных внесло существенный вклад в изучение патогенеза болевого синдрома за грудиной, а также позволило на основании данных перфузионной сцинтиграфии

Рис. 2. а – ангиограмма при неизмененных сосудах сердца, стрелкой указана передняя нисходящая артерия. б – перфузионная ОЭКТ миокарда того же пациента. Стрелкой отмечена зона преходящей ишемии в зоне кровоснабжения передней нисходящей артерией.

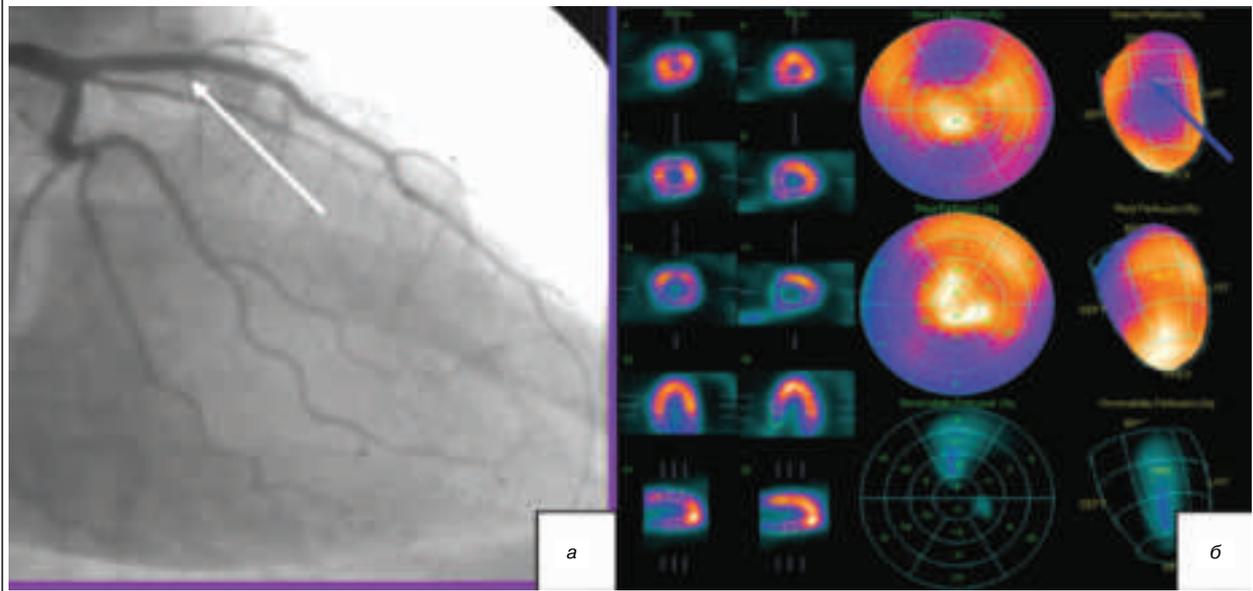
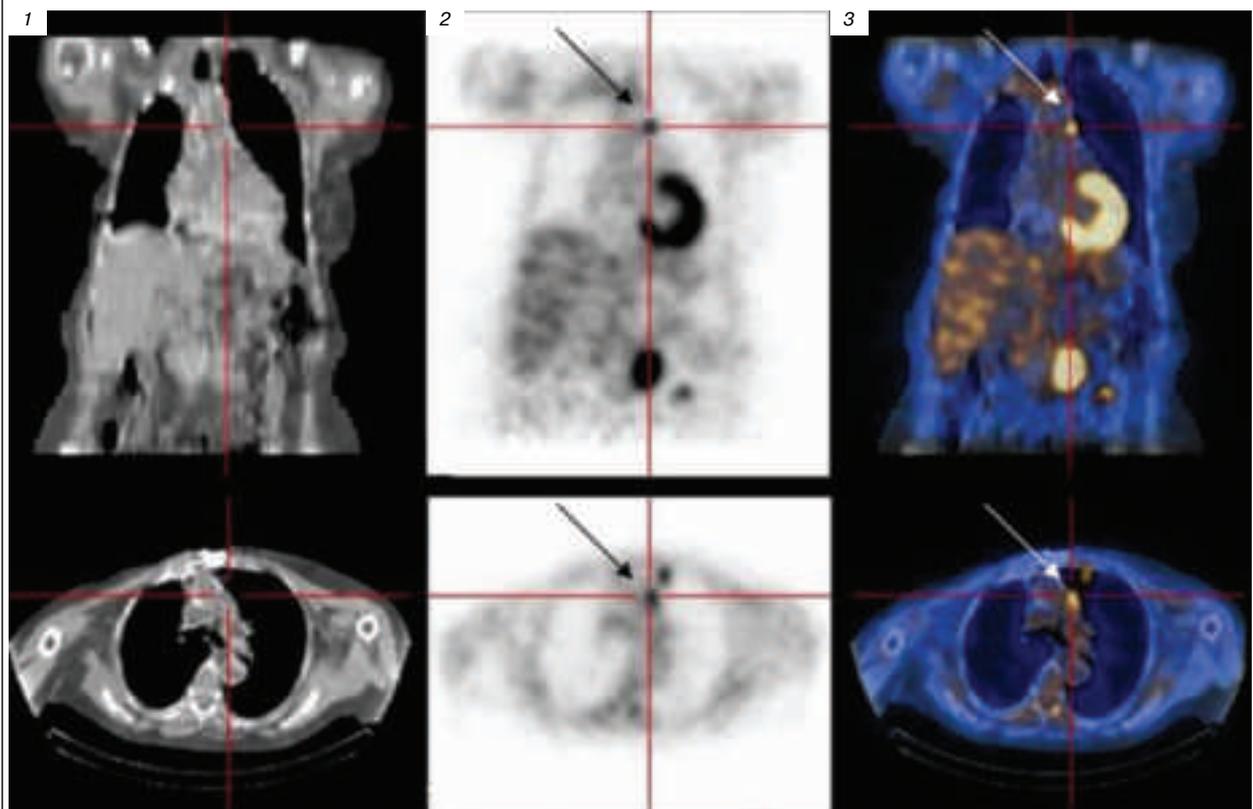


Рис. 3. Комбинированное ПЭТ/КТ-исследование области средостения. 1 – КТ-исследование, 2 – ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, 3 – наложение изображений ПЭТ и КТ.

Стрелкой показано включение ФДГ в атеросклеротическую бляшку с кальцинатом в области дуги аорты (S.Ben – Haim et al. J Nucl Med 2004; 45 (11): 1816-21).

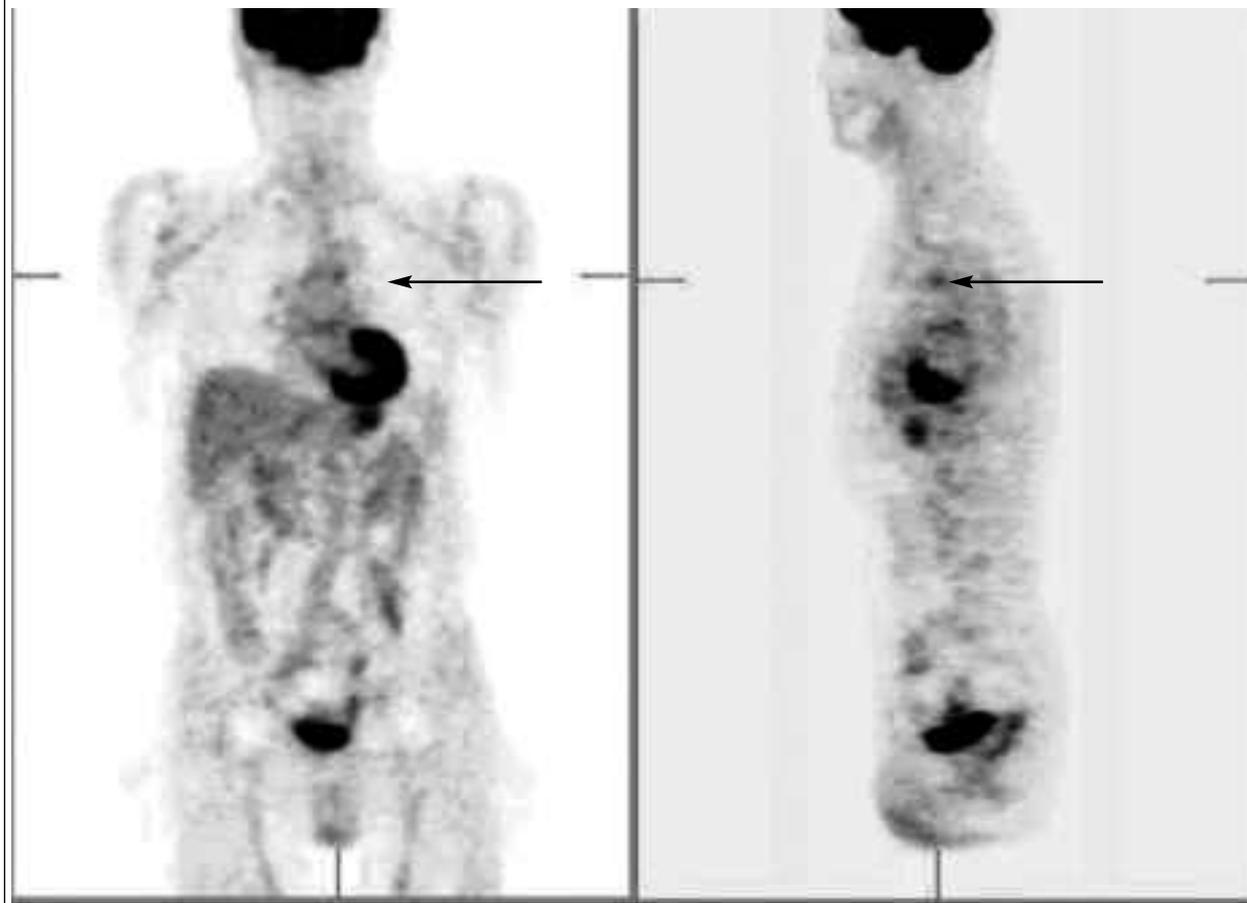


предположить проявление начальных атеросклеротических изменений.

Более глубокое понимание процесса развития атеросклероза благодаря прогрессу клеточной биологии привело к необходимости поиска и внедрения новых методов, предоставляющих информацию о структуре атеросклеротической бляшки *in vivo*. Рентгенологическая ангиография, являю-

щаяся в настоящее время золотым стандартом в клинической практике, не может предоставить такую информацию. Новые технологии с использованием магнитно-резонансной томографии дают информацию о структуре бляшки, но они не могут оценить активность воспалительного процесса, который является важным показателем стабильности бляшки. Методы ядерной медицины потенци-

Рис. 4. ПЭТ всего тела. Включение ^{18}F -ФДГ в атеросклеротическую бляшку в области дуги аорты (показано стрелкой) у 71-летней женщины с наличием в анамнезе артериальной гипертензии.



ально с использованием новых специфичных радиофармпрепаратов могут обеспечить объективную информацию о клеточной, метаболической и молекулярной структуре атеросклеротической бляшки. Технологии сцинтиграфии с использованием короткоживущих меченых препаратов требуют дальнейшего усовершенствования разрешающей способности аппаратуры для получения высококачественных изображений, позволяющих определять атеросклеротические поражения артерий среднего и малого калибра. Экспериментальные и клинические исследования последних лет с применением ПЭТ говорят о достижимости этой цели [14, 15].

Известно, что атеросклеротические бляшки не всегда значительно изменяют диаметр сосуда, и клинические проявления, происходящие вследствие разрыва бляшки, например ИМ, в большей мере зависят от структуры, а не размера бляшки. Наличие воспалительных клеток в бляшке является наиболее важным показателем возможности ее разрыва, так как эти клетки, в частности макрофаги, разрушают защитную фиброзную покрывку, высвобождая тромбогенные факторы. ИМ может быть результатом разрыва клинически не проявлявшейся и ангиографически незначимой бляшки [16]. На основании результатов этих наблюдений развиваются альтернативные технологии, способные определять распространение и структуру стенозирующих и нестенозирующих поражений, в отличие от ангиографии, применяющейся строго по клиническим показаниям и определяющей только диаметр сосуда. В этом плане важное значе-

ние приобретает сочетанная позитронная эмиссионная и рентгеновская томография (ПЭТ/КТ). Такое комбинированное получение изображений открыло новые диагностические возможности в оценке состояния сердечно-сосудистой системы, при котором КТ выявляет кальцинаты в артериях, а также несет вспомогательную функцию при ПЭТ для лучшего пространственного разрешения включения ультракороткоживущих препаратов в участки интактного или поврежденного миокарда.

Опубликованы результаты работ с использованием комбинированного исследования КТ и ПЭТ с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) для выявления у пожилых пациентов атеросклеротического поражения сосудов. Кальцинаты, по данным КТ, и очаговые включения меченой ФДГ, по данным ПЭТ, были обнаружены в 349 зонах у 100 пациентов. Кальцинаты были выявлены в 320 (92%) участках, в то время как включения меченой глюкозы – только в 52 зонах (15%). Кальцинированные участки и одновременный усиленный захват ^{18}F -ФДГ совпали в 23 (7%) случаях [18].

На рис. 3 представлены результаты обследования пациента с клиническими проявлениями атеросклероза, при котором было выявлено наличие кальция в бляшке в области дуги аорты (данные КТ) и очаговое включение ^{18}F -ФДГ (данные ПЭТ) в области дуги аорты, свидетельствующее о локальном воспалительном процессе в атеросклеротической бляшке.

КТ выявляет кальций, который зачастую является универсальным компонентом атеросклеротической бляшки. Доказано, что на микроскопиче-

ском уровне на стадии как ранних, так и выраженных атеросклеротических поражений может развиваться кальцинирование ткани [17]. Считается, что присутствие или отсутствие кальция в сосудистой стенке исключает или подтверждает наличие атеросклероза. Однако кальцинирование сосуда не всегда обусловлено атеросклерозом. У взрослых пациентов, особенно с сахарным диабетом или некоторыми заболеваниями почек, кальцинирование может происходить без прямой связи с атеросклеротическим процессом [18]. Таким образом, кальцинирование, особенно крупных сосудов, не всегда происходит в участках атеросклеротического поражения. Этим определяются объективные причины необходимости переоценки значимости кальцинирования, выявленного методом КТ для подтверждения наличия атеросклероза.

Доказано, что включение ^{18}F -ФДГ характеризует степень метаболической активности и таким образом позволяет определять атеросклеротические изменения на начальном этапе. Активные процессы в сосудистой стенке, как известно, характеризуются высоким захватом ^{18}F -ФДГ, например при болезни Такаясу и гигантоклеточном артериите [19, 20]. Исследования показывают, что в стенке неизмененного сосуда захват ^{18}F -ФДГ не определяется, но препарат включается в атеросклеротические бляшки воспалительными клетками, преимущественно макрофагами [21]. Данные, полученные на экспериментальных моделях атеросклероза, указывают на то, что захват ^{18}F -ФДГ пропорционален содержанию макрофагов в бляшке и это позволяет этот захват визуализировать при патоморфологическом исследовании. Таким образом, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ выявляет бляшки с активным воспалительным процессом. Однако в настоящее время данные о чувствительности ^{18}F -ФДГ в количественной оценке содержания макрофагов отсутствуют. Фактически все бляшки содержат некоторое количество макрофагов, но не все бляшки захватывают ^{18}F -ФДГ. Возможно, это связано с тем, что захват происходит только в участках, в большом количестве инфильтрированных макрофагами, или когда метаболическая активность макрофагов особенно высока. Это полностью согласуется с наблюдениями, показавшими, что наиболее высокое включение радиофармпрепарата происходило в бляшках КА, приведших впоследствии к ИМ [22, 23].

В нашей работе по выявлению методом ПЭТ всего тела атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом у 500 онкологических больных при ретроспективном анализе были выявлены очаговые включения ФДГ в различных участках аорты у 17% больных. Отмечено, что даже в группе у 17 (14%) из 121 онкологического больного с отсутствием заболеваний сердечно-сосудистой системы были найдены нестабильные атеросклеротические бляшки (рис. 4). Естественно, можно предположить, что общее число бляшек у всех пациентов было значительно выше.

Убедительно то, что в сходной бессимптомной группе больных, распространенность атеросклеротического поражения была также высокой (как было выявлено методом КТ), но распространенность бляшек с активным воспалением (по данным ПЭТ) низкой [24]. Этими же авторами было продемонстрировано, что при ПЭТ выявляются атеросклеротические бляшки и без наличия кальция.

Хотя сказанное и может объяснить, почему по результатам КТ имеет место большее распространение атеросклероза, чем по данным ПЭТ, но не объясняет несоответствие количества совпадений КТ-положительных и ПЭТ-положительных поражений. Объяснение этого наблюдения, возможно, кроется в клеточной биологии, определяющей патогенез и прогрессирование атеросклероза. Накопление окисленных, атерогенных липидов в сосудистой стенке вызывает воспалительную реакцию в субэндотелии, течение которой определяется соотношением между воспалительными клетками, макрофагами и лимфоцитами, ведущими к нестабильности бляшки, и гладкомышечными клетками, формирующими важную защитную фиброзную покрывку тромбогенного липидного ядра, обеспечивая ее стабильность. Активность воспалительных клеток ведет к разрыву бляшки. Возможно, захват глюкозы определяется только в период активности воспалительных клеток, поэтому может быть временным явлением [25, 26].

Существует мнение, что кальцинирование является активно регулируемым и кумулятивным процессом, который, вероятно, предотвращает активность воспалительных клеток. Это объясняет, почему все бляшки содержат небольшое количество кальция и определение кальция методом КТ является таким чувствительным маркером наличия атеросклероза. Однако при этом необходимо учитывать, что КТ не позволяет прогнозировать развитие осложнений, связанных с разрывом атеросклеротической бляшки, притом что именно это являлось бы наиболее важной информацией для клиницистов.

КТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ дают различные характеристики атеросклеротического процесса. Воспаление, характеризующееся повышенным захватом глюкозы, может быть временным, но в то же время с высоким риском разрыва бляшки. Наличие кальция, определяемое методом КТ, является кумулятивным и возможно постоянным процессом, вследствие чего его патофизиологическая значимость весьма сомнительна [27].

Несмотря на продемонстрированные успехи метода ПЭТ в диагностике атеросклероза, в частности визуализации воспаления атеросклеротической бляшки, продолжают поиски специфичных радиоактивных маркеров для неинвазивной оценки и визуализации атеросклеротического повреждения.

В этом отношении весьма интересна работа D.Elmaleh и соавт. [28] по использованию с этой целью пуриновых аналогов, меченых технецием. На кроликах были проведены скинтиграфические исследования по визуализации экспериментального атеросклероза с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ диаденозин тетрафосфата и его аналога $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ArrCHC1ppA. Исследование продемонстрировало, что пуриновые рецепторы включаются в экспериментальные атеросклеротические повреждения и предложенный метод может быть потенциально применен для быстрой неинвазивной визуализации бляшек. Была предпринята попытка использовать с той же целью меченые дериваты эндотелина на модели с поврежденным эндотелием аорты кролика. Уже через 15 мин после введения радиофармпрепарата были получены изображения поврежденных участков аорты [29]. Весьма интересны и перспек-

тивные исследования M.Schofers и соавт. [30] по диагностике атеросклероза с использованием меченых металопротеиназ. Данное направление может считаться перспективным для выявления и характеристики атеросклеротических изменений артериальной стенки.

За последние несколько лет появилось довольно большое количество экспериментальных работ по использованию меченых соединений для исследования ряда аспектов развития атеросклероза, включая определение макрофагальной и протеиназной активности, характеристики липопротеинов, а также ранней диагностики апоптоза и ангиогенеза.

Таким образом, многочисленные исследования показывают диагностическую значимость ПЭТ с ^{18}F -ФДГ для раннего выявления атеросклеротических бляшек с воспалительным компонентом. Поскольку стабилизация воспалительного процесса важна для лечения больных атеросклерозом, клиническое применение радионуклидной визуализации может быть эффективно для динамической оценки терапевтического эффекта. Кроме того, эти методы также могут быть полезны для разработки новых лекарственных средств для воздействия на процессы воспаления в атеросклеротической бляшке независимо от снижения уровня холестерина в крови.

У радионуклидной диагностики есть огромный потенциал для получения неопределимой диагностической информации о метаболическом, клеточном и молекулярном состоянии атеросклеротических изменений. В клинических и экспериментальных исследованиях ОЭКТ и ПЭТ отмечена перспективность этого направления. Применение ПЭТ как основной составляющей молекулярной визуализации атеросклеротических изменений на клеточном уровне – будущее ядерной кардиологии.

Литература

1. Davies JR, Rudd JH, Weissberg PL. Molecular and metabolic imaging of atherosclerosis. *J Nucl Med* 2004; 45 (11): 1898–907.
2. Kalbfleisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am Heart J* 1977; 94: 183–8.
3. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657–71.
4. Беленков Ю.Н., Сергиенко В.Б. Роль неинвазивных методов исследования в диагностике атеросклероза. *Кардиология*. 2007; 10: 37–44.
5. Verani MS. Thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) in the assessment of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3E–9E.
6. Germano G, Kavanagh PB, Berman DS. An automatic approach to the analysis, quantitation and review of perfusion and function from myocardial perfusion SPECT images. *Int J Card Imaging* 1997; 13: 337–46.
7. Schindler TH, Magosaki N, Jeserich M et al. Fusion imaging: combined visualization of 3D reconstructed coronary artery tree and 3D myocardial scintigraphic image in coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1999; 15: 357–68.
8. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708–11.
9. Yun M, Jang S, Cucciaro A et al. ^{18}F FDG uptake in the large arteries: a correlation study with the atherogenic risk factors. *Semin Nucl Med* 2002; 37: 70–6.
10. Iskandrian AS. Single-photon emission computed tomographic thallium imaging with adenosine, dipyridamole, and exercise. *Am*

Heart J 1991; 122 (1): 279–84.

11. Сергиенко В.Б., Щербаткин Л.Д., Борисенко О.П. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{201}Tl в диагностике ишемической болезни сердца. *Тер. арх.* 1985; 4: 95–9.
12. Сергиенко В.Б., Саютина Е.В., Самоиленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца с неизменными и малоизменными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999; 39 (1): 25–30.
13. Samoylenko LE, Sergienko VB, Karpov YA et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI Myocardial Perfusion Imaging: Non-Invasive Detection of Endothelial Dysfunction. 3rd ICNC, 3-й Международный конгресс ядерной кардиологии. 1997; abstr 97.
14. Сергиенко В.Б., Свиричевский Е.Б. Радионуклидные методы исследования. *Болезни сердца и сосудов. Под ред. проф. Е.И.Чазов. М.: Медицина, 1992; I: 429–42.*
15. Belhocine T, Blockmans D, Hustinx R et al. Imaging of large vessel vasculitis with ^{18}F FDG PET: illusion or reality? A critical review of the literature data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1305–13.
16. Beller GA. Radionuclide perfusion imaging techniques for evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *Adv Intern Med* 1997; 42: 139–201.
24. Ben-Haim S, Kupzov E, Tamir A, Israel O. Evaluation of ^{18}F -FDG uptake and arterial wall calcifications using ^{18}F -FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1816–21.
17. Tyson K, Reynolds J, McNair R et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 489–94.
18. Proudfoot D, Shanahan CM, Weissberg PL. Vascular calcification: new insights into an old problem. *J Pathol* 1998; 185: 1–3.
19. Andrews J, Al-Nabhas A, Pennell D et al. Non-invasive imaging in the diagnosis and management of Takayasu's arteritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 995–1000.
20. Bleeker-Rovers C, Bredie S, van der Meer J et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003; 61: 323–9.
21. Weissberg PL. Noninvasive imaging of atherosclerosis: the biology behind the pictures. *J Nucl Med* 2004; 45 (11): 1794–5.
22. Schwaiger M, Ziegler S, Nekolla SG. PET/CT: Challenge for Nuclear Cardiology. *J Nucl Med* 2005; 46 (10): 1664–78.
23. Brook RD, Bard RL, Patel S et al. A negative carotid plaque area test is superior to other noninvasive atherosclerosis studies for reducing the likelihood of having underlying significant coronary artery disease. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biol* 2006; 26: 656.
25. Schuijff JD, Wijns W, Jukema JW et al. A comparative regional analysis of coronary atherosclerosis and calcium score on multislice ct versus myocardial perfusion on SPECT. *J Nucl Med* 2006; 47 (11): 1749–55.
26. Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD et al. Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [^{18}F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 2002; 105: 2708–11.
27. Bjorkerud S, Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am J Pathol* 1996; 149: 367–80.
28. Elmaleh DR, Narula J, Babich JW et al. Rapid noninvasive detection of experimental atherosclerotic lesions with novel $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled diadenosine tetraphosphates. *Atherosclerosis* 2001; 157 (2): 383–92.
29. Tepe G, Duda SH, Meding J et al. Tc-99m-labeled endothelin derivative for imaging of experimentally induced atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001; 157 (2): 383–92.
30. Schfers M, Riemann B, Kopka K et al. Scintigraphic Imaging of Matrix Metalloproteinase Activity in the Arterial Wall In Vivo. *Circulation* 2004; 109: 2554–9.

Ш.Б.Гориева, А.Н.Рогоза, Ю.А.Юричева

Значение транскраниального доплерографического мониторинга с детекцией микроэмболов при проведении хирургической коррекции каротидных стенозов

Отдел новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

Аннотация

Значение транскраниального доплерографического мониторинга с детекцией микроэмболов при проведении хирургической коррекции каротидных стенозов.

Наиболее распространенными способами хирургической коррекции каротидных стенозов с целью профилактики развития тяжелых церебральных осложнений являются каротидная эндартеректомия и каротидное стентирование. Остаются открытыми вопросы адекватной защиты мозга и применения дополнительных исследований, информационных в плане стратификации риска развития церебральных осложнений. В обзоре представлены материалы исследований ряда последних лет, позволяющие рекомендовать включение транскраниального доплерографического мониторинга с детекцией микроэмболических сигналов в схему до- и послеоперационного обследования пациентов с различной степенью каротидных стенозов.

Ключевые слова: стенозы каротидных сосудов, каротидная эндартеректомия, каротидное стентирование, транскраниальный доплерографический мониторинг, детекция микроэмболов, ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака

Sh.B.Goriyeva, A.N.Rogozha, Yu.A.Yuricheva

Significance of transcranial Doppler ultrasonography monitoring with the detection of microemboli during surgical correction of carotid stenosis

Department of New Diagnostic Studies, A.L. Myasnikov
Institute of Clinical Cardiology

Annotation

Carotid endarterectomy and carotid stenting are the most common surgical correction modes for carotid artery stenoses to prevent the development of severe cerebral complications. The problems in the adequate protection of the brain and in the use of additional studies of informative value in stratifying the risk for cerebral complications remain open. The review gives the results of recent studies, which allow one to recommend that transcranial Doppler ultrasonography monitoring with the detection of microembolic signals should be included into the pre- and postoperative examination schemes for patients with varying carotid artery stenoses.

Key words: carotid artery stenoses, carotid endarterectomy, carotid stenting, transcranial Doppler ultrasonography monitoring, detection of microemboli, ischemic stroke, transient ischemic attack).

Контактная информация:

Гориева Шураат Боджиевна – канд. мед. наук, науч. сотр. отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова, e-mail – sburatik@yandex.ru, 8-915-417-13-55.

Рогоза Анатолий Николаевич – проф., руководитель отдела новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова, e-mail – anrogoza@cardio.ru, 8-499-149-08-06.

Юричева Юлия Александровна – лаборант – исследователь отдела электрофизиологии и рентгенхирургических методов лечения нарушений ритма сердца, e-mail yu-minkova@yandex.ru, 8-903-556-10-76.

Атеросклеротическое поражение каротидных сосудов у пациентов с кардиальной и неврологической патологией имеет распространенный характер. У 87% больных выявляется поражение более чем двух артерий. В 54–57% случаев в сонных артериях (СА) обнаруживается

окклюзия или гемодинамически значимый стеноз, часто встречаются многоуровневые поражения в одном и том же сосудистом бассейне. В 80% случаев ишемические инсульты (ИИ) происходят по причине эмболизации в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА) [1].

В США ежегодно регистрируется более 500 тыс. инсультов, из которых 20–30% обусловлены поражением ВСА, при этом на долю возникновения бессимптомного стеноза приходится 2–5% [2]. В России частота возникновения инсультов составляет более 450 тыс. в год, а соотношение геморагического и ишемического инсультов в России составляет 1:4 [3]. Как и во многих других странах, в России преобладает ишемический тип инсульта. Хирургическая профилактика ИИ – это каротидная эндартерэктомия (КЭА) – операция удаления атеросклеротических масс из просвета ВСА и каротидное стентирование (КС) – эндоваскулярное протезирование пораженного участка артерии пункционным доступом.

В США ежегодно выполняется 80–100 тыс. эндартерэктомий в год, в России же при существенно большем уровне заболеваемости количество операций в десятки раз меньше. В настоящее время применяют 2 методики: классическую и эверсионную. Существует еще 2 варианта операции: резекция извитости СА и протезирование ВСА. Окончательный выбор вида вмешательства обычно делают в ходе самой операции.

Представления о профилактическом эффекте КЭА, уточнение показаний и противопоказаний к операции у симптомных и бессимптомных больных, оценка риска проведения самой операции, прогнозирование риска развития послеоперационных осложнений были целями изучения в рандомизированных клинических исследованиях NASCET, ECST, VACT, ACAS, проведенных в 1990–2000 гг. [4–6]. За последние несколько лет были проведены исследования по сравнению результатов КЭА и КС, что позволило усовершенствовать ранее выработанные рекомендации [7, 8].

В 2008 г. были опубликованы рекомендации SVS (The Society for Vascular Surgery) с уточненными показаниями к проведению КЭА и КС:

- пациентам со симптомными стенозами менее 50% и бессимптомными стенозами менее 60% рекомендуется медикаментозная терапия (класс А, уровень 1);
- симптомным пациентам со стенозами более 50% рекомендуется КЭА плюс оптимальная медикаментозная терапия (класс А, уровень 1);
- симптомным пациентам со стенозом более 50% и высоким риском осложнений при хирургическом вмешательстве (летальность + осложнения) рекомендуется КС как альтернатива КЭА (класс В, уровень 2);
- бессимптомным пациентам со стенозом более 60% рекомендуется КЭА плюс медикаментозная терапия на срок, необходимый для снижения операционного и послеоперационного риска (класс А, уровень 1);
- КС не рекомендуется бессимптомным пациентам со стенозами более 60% (класс А, уровень 2), за исключением пациентов со стенозами более 80% и высоким «анатомическим риском» для выполнения КЭА [9].

К числу самых тяжелых осложнений и КЭА, и КС относится ИИ. Отмечено, что нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу возникают в 4,2–6,7% случаев КЭА [10].

Для оценки риска развития церебральных осложнений предложено несколько шкал. Одной из широко применяемых является ABCD – шкала, состоящая из 6 пунктов, основанная на показателях

возраста, артериального давления, клинических характеристиках и продолжительности существования симптомов. Шкала позволяет эффективно стратифицировать краткосрочный риск развития инсульта после транзиторной ишемической атаки (ТИА). В исследованиях по оценке прогностической ценности шкалы не только подтвердилось значение избранных показателей, дана рекомендация добавить еще компьютерную томографию головного мозга [11]. Возможно, имеет смысл добавление и такого показателя, как наличие микроэмболических сигналов (МЭС) как фактора, значительно усугубляющего ситуацию при стратификации риска церебральных осложнений.

В связи с этим проведение транскраниальной доплерографии (ТКДГ) пациентам со стенозами СА показано в предоперационном периоде для определения риска развития инсульта из-за нестабильности бляшки и определения сроков проведения вмешательства. Чем выше степень стеноза и заметнее наличие проявления его симптомов, тем вероятнее больший процент детекции МЭС и больший риск развития осложнений [12].

В наблюдении за 205 пациентами после КЭА сравнивали морфологию бляшки и состояние микроэмболизации. Бляшки по морфологии были разделены на 3 категории: фиброзные, фиброатероматозные и атероматозные. При фиброзных бляшках отмечено наибольшее число МЭС во время операции, у 5 (2,4%) и 6 (2,9%) больных развились ТИА и малый инсульт соответственно. При атероматозных бляшках цереброваскулярные осложнения отмечены у 7 из 69 пациентов. Наибольшее число МЭС во время операции наблюдали при фиброзных бляшках, а частота цереброваскулярных событий была сопоставимой при фиброзных и атероматозных бляшках [13].

Для прогноза риска развития церебральных осложнений разработано несколько методов мониторинга. Обычно они основаны на оценке состояния сосудистого русла (измерение окклюзионного давления, остаточного кровотока, данные интраоперационной доплерографии или ультразвукового сканирования, ангиографии) и функции головного мозга (электроэнцефалографический мониторинг).

Практически во всех рекомендациях последних лет в качестве одного из компонентов периоперационного мониторинга рекомендуют применение ТКДГ с детекцией микроэмболов (МЭ) [14]. Однако недостатком ТКДГ-мониторинга может быть отсутствие адекватного акустического окна у некоторых (7–20%) пациентов [15].

Применение интраоперационного доплерографического мониторинга с акцентированием на моментах хирургического вмешательства, сопровождающихся эпизодами максимального «эмболического удара» по сосудам головного мозга и применением способов и средств защиты, позволило снизить частоту периоперационных сосудисто-мозговых осложнений, по данным разных авторов, с 4,8 до 0,8% [16] и с 7 до 2% [17].

К способам и средствам защиты головного мозга относятся внутрисосудное шунтирование, медикаментозная защита, краниогипотермия. Для устранения возникновений эмболии применяли фибринолизис и катетерные методы (к сожалению, они оказались малоэффективными), позже

разработали устройства по типу ловушек – дистальных и проксимальных, предложены различные фильтры с медикаментозным покрытием [18, 19].

По данным Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, число МЭС за время операции на каротидных сосудах составляло от 0 до 180, в среднем 44 МЭС. Основными этапами операции, на которых определялась «залповая» микроэмболия, были выделение ВСА (57%), пункционная манометрия (63%), установка внутреннего шунта (38%), гемостаз (18%), ушивание раны и ротация головы в прямое положение (27%). У 88,2% пациентов в 1-й час после операции было не более 60 МЭС, у 5,9% – в среднем 90 МЭС. И у всех больных к 3-му часу после операции количество МЭС снизилось до 0–10 в час. Неврологических осложнений при этом не определяли. У 5,9% больных число МЭС в первые 6 ч составило 210–140 в час. При этом отмечен затрудненный выход больного из наркоза, при отсутствии очаговой неврологической симптоматики [19]. Перспективным является применение низкомолекулярного гепарина (фраксипарин) в профилактике артерио-артериальных эмболий до, во время и после операций на СА [20].

У 33 пациентов, перенесших КЭА, сопровождавшуюся интраоперационной ТКДГ, до и после операции была проведена диффузно-взвешенная магнитно-резонансная томография (ДВ МРТ). При «положительном» результате (выявление свежих очаговых изменений) в послеоперационном периоде через 7–10 дней после операции выполняли еще одну ДВ МРТ с контрастированием (Т1-МРТ) для выявления инфаркта мозга. МЭС были выявлены у 32 пациентов. Значимая корреляция отмечена между числом МЭС и данными ДВ МРТ – выявленными повреждениями при диссекции, незначимая – между количеством МЭС и развитием инфаркта мозга. Диссекция сосуда и шунтирование являются наиболее эмболоопасными операционными этапами [21].

Было также проведено исследование по сопоставлению частоты регистрации МЭС с ультразвуковым индексом турбулентности (ИТ) во время операционного вмешательства. Мониторировали данные 164 пациентов в первые 2 ч после КЭА и рассчитывали ИТ. ИТ>26 оказался предиктором детекции МЭС с чувствительностью 72% и специфичностью 76%. Не отмечено корреляций с предоперационным числом детектируемых МЭС, операционным доступом и возрастом пациентов. Однако у женщин был более высокий риск появления послеоперационных МЭС, чем у мужчин [22].

Исследование по применению ТКДГ-мониторинга МЭС во время КС, проведенное в 2005 г., показало, что метод достаточно удобен для оперативной оценки эффективности различных способов защиты головного мозга [23].

Имеющаяся доказательная база позволила экспертам Американской академии неврологии рекомендовать проведение ТКДГ с детекцией МЭС во время КЭА и отнести эти рекомендации к классу В, с уровнем доказательности 2–3 [24].

В другом исследовании для оценки риска развития неврологических послеоперационных осложнений наблюдали в течение 30 дней 65 пациентов после КЭА. В первые 24 ч после опера-

ции провели билатеральный ТКДГ-мониторинг с детекцией МЭ. Детекция МЭС в течение 1-го часа после операции выявляла в среднем 19 МЭ в час (0–212) у 69% пациентов. У 7 пациентов число МЭС было более 50 в час, и у 5 пациентов из них в течение месяца развились неврологические осложнения на ипсилатеральной стороне. Авторы сочли, что наличие более 50 МЭС в час в раннем (первые 24 ч) послеоперационном периоде значительно повышает риск развития в течение месяца ИИ/ТИА на ипсилатеральной стороне [25].

При наблюдении 141 пациента после КЭА проводили ТКДГ в 1-й час после операции, затем через 2–3 ч, 4–6 ч и 24–36 ч. Наличие МЭС>10 за 30 мин имело прогностическое значение в 1-й час после операции в отношении развития ипсилатеральных ИИ/ТИА (чувствительность 72%, специфичность 89%). Авторы сочли, что наличие МЭС>10 в 1-й час после КЭА в 15 раз увеличивает риск развития ранних неврологических осложнений и рекомендуют проведение 30-минутного ТКДГ-мониторинга в 1-й час после КЭА [26]. Практически аналогичные данные были получены при наблюдении за 991 пациентом после КЭА с проведением в первые 3 ч ТКДГ-мониторинга. У 2% пациентов с более чем 8 МЭС в час развились церебральные осложнения (ЦВО) в период наблюдения. Считают, что наличие более 8 МЭС в первые 3 ч после КЭА увеличивает в 8 раз риск развития ранних ЦВО [27]. Еще в одном исследовании наиболее высокая частота регистрации МЭС была отмечена у женщин, у пациентов, не получавших дооперационную антиагрегантную терапию, и у пациентов с левосторонней КЭА [28].

Исследования с каротидным стентированием

У 54 пациентов со стенозом СА>70% просвета сосуда при КС проводили ТКДГ-мониторирование МЭС. У 9 (15,8%) пациентов имели место ЦВО (у 6 – ТИА, у 1 – транзиторная монокулярная слепота, у 1 – малый инсульт, у 1 – большой инсульт). Средняя скорость кровотока в средней мозговой артерии (СМА) была у них статистически значимо ниже (36 см/с), чем у пациентов без ЦВО (48 см/с). Среднее число одиночных МЭС было аналогично в двух группах. Отмечено, что низкая скорость кровотока в СМА может замедлять очищение от МЭ и рассматриваться как предиктор развития ЦВО во время каротидного стентирования [29].

У 100 пациентов с более чем 70% стенозом бифуркации СА проводили ультразвуковую доплерографию, компьютерную томографию или магнитно-резонансную томографию мозга, ТКДГ, оценку нейропсихологических функций до проведения КЭА или КС. В течение послеоперационного периода (30 дней) и наблюдения в течение 2 мес смертей, связанных с процедурой, не было. Возникло 3 малых инсульта: 1 после КЭА и 2 после КС, 1 повреждение нерва при КЭА. При КЭА МЭС выявлены у 37 (74%) пациентов (в среднем 5 в час), при КС – у 50 (100%) пациентов (в среднем 60 в час). Послеоперационные ишемические повреждения, по данным ДВ МРТ, отмечены у 24 пациентов – у 22 (44%) после КС (в среднем 5 ипси- и контралатеральных повреждений) и у 2 (4%) по-

сле КЭА. Ухудшение когнитивных функций отмечено у 20 пациентов – 18 (36%) после КС и 2 (4%) после КЭА. Число МЭС уменьшалось при применении защитных устройств, снижение когнитивных функций развивалось у большего числа бессимптомных пациентов после КС [30].

В одном из исследований определяли частоту и размеры развития микроэмболических повреждений при КЭА и КС. У 88 пациентов при КЭА и у 41 пациента при КС за день и через день после вмешательства проводили ДВ МРТ. Новые ишемические повреждения чаще возникали при КС (в 54% случаев против 17% при КЭА), но объем повреждения при этом был меньше, чем при КЭА. Не было отмечено значимой корреляции между числом МЭС и ишемическими повреждениями в каждой из групп [31].

Для выявления риска развития после процедурных микроэмболий было проанализировано 64 истории болезни – 34 пациентов в группе КС и 30 пациентов с КЭА. ЦВО мониторировали не только детекцией МЭС, но и проведением ДВ МРТ. Учитывали возраст, пол, курение, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперлипидемии, ожирения, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической обструктивной болезни легких, заболеваний периферических сосудов, фибрилляции предсердий. У 24 (71%) пациентов с КС и 1 (3%) пациента с КЭА имели место в послеоперационном периоде МЭС. Только наличие у пациентов ИБС коррелировало с увеличением риска развития микроэмболий. При КС с дистальной протекцией риск появления МЭС был значительно выше, чем при КЭА [32].

В течение 30 дней после КС наблюдали 299 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, степени и выраженности каротидного стеноза с целью выявления клинических факторов риска развития послеоперационных ЦВО. В течение месяца у 3,7% наблюдаемых возникли ТИА, у 5,3% – «малый» инсульт, у 0,7% – «большой» инсульт, и смерть наступила у 0,7% больных. Симптомный стеноз более чем в 5 раз увеличивал риск развития ТИА или малого инсульта [33].

За последние годы были проведены рандомизированные исследования (CAVATAS, The Wall-stent Trial, SAPHIRE, SECURITY) по сравнительной оценке КЭА и КС. Показано, что применение фильтров дистальной защиты при проведении КС позволяет значительно снизить развитие тяжелых осложнений: с 11–15 до 7,2% [34, 35]. В результате КС с защитой дистальным фильтром в отношении предупреждения развития инсульта сравнимо с КЭА [36]. Однако, по данным метаанализа, при сопоставлении результатов КЭА и КС риск развития ИИ после КС оказался более высоким, чем после КЭА [37]. Появление новых очагов поражения головного мозга, по данным ДВ МРТ, после КС также было больше, чем после КЭА [38].

Заключение

Таким образом, если обоснованность применения интраоперационного ТКДГ-мониторинга с детекцией МЭС не вызывает вопросов, то в отношении послеоперационного мониторинга единого мнения экспертов не существует. Тем не менее приведенные данные свидетельствуют о том, что:

1. После КЭА в первые часы МЭС чаще детектируются у женщин, у пациентов без дооперацион-

ной антикоагулянтной/антиагрегантной терапии, при левосторонней КЭА [28].

2. В первые сутки после КЭА наличие МЭС более 50 в час увеличивает риск развития ИИ/ТИА на ипсилатеральной стороне в течение 1 мес на 11% [25].

3. Наличие более 8 МЭС в 1-й час после операции КЭА увеличивает риск развития ИИ/ТИА в течение первых 3 ч в 8 раз [27].

4. Наличие более 10 МЭС в 1-й час после операции КЭА в 15 раз увеличивает риск развития ИИ/ТИА на ипсилатеральной стороне в этот ранний послеоперационный период [26].

5. Все это позволяет предложить включение 30–60-минутного ТКДГ-МЭД мониторинга с детекцией МЭС в схему раннего послеоперационного обследования пациентов после КЭА и КС.

Литература

1. Inzitari D, Eliaziv M, Gates P et al. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. N Engl J Med* 2000; 342 (23): 1693–700.
2. American Heart Association. *Stroke Statistic*. Dallas, Tex: American Heart Association, 2000.
3. Луцкий М.А., Чопоров О.Н., Щукина Н.В. Проблема инсульта в России. *Журн. теоретич. и практич. мед.* 2004; 2 (1): 39–41.
4. Guidelines for Carotid Endarterectomy. *Circulation* 1995; 91: 566–79.
5. Guidelines for the use of carotid endarterectomy: current recommendations from the Canadian Neurosurgical Society. *Can Med Assoc J* 1997; 15: 157–63.
6. AHA Scientific Statement. Guidelines for carotid endarterectomy. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 501–9.
7. Quality improvement guidelines for the performance of cervical carotid angioplasty and stent placement. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 2020–34.
8. ACCF/SCA/SVMB/SIR/ASITN 2007 Clinical Expert Consensus Document on Carotid Stenting. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 126–70.
9. Management of atherosclerotic carotid artery disease: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2008; 48: 480–6.
10. Kresowik TF, Bratzler D, Karp HR et al. Multistate utilization, processes and outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2001; 33 (2): 227–35.
11. Sciolla R, Melis F for the SINPAC Group. Rapid identification of high-risk transient ischemic attacks. *Stroke* 2008; 39: 297–302.
12. Ritter MA, Dittrich R, Thoenissen N et al. Prevalence and prognostic impact of microembolic signals in arterial sources of embolism: A systematic review of the literature. *J Neurol* 2008; 255: 953–61.
13. Verhoeven BA, de Vries JP, Pastercamp G et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke* 2005; 36 (8): 1735–40.
14. Ringelstein E, Droste D, Babikian V et al. International consensus group on microembolus detection. Consensus on microembolus detection by TCD. *Stroke* 1998; 29: 725–9.
15. Postert T, Federlein J, Przuntek H, Buttner T. Insufficient and absent acoustic temporal bone window: Potential and limitations of transcranial contrast-enhanced color-coded sonography and contrast-enhanced power-based sonography. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 857–62.
16. Jansen C, Sprengers AM, Moll FL et al. Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical crite-

- ria and intraoperative transcranial Doppler monitoring: result of 233 operations. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 220–5.
17. Spencer MP. Transcranial Doppler monitoring and the causes of stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 1997; 28: 685–91.
18. Keller H, Mejer W, Kumpe D. Noninvasive angiography for the diagnosis of carotid artery disease using Doppler ultrasound (carotid artery Doppler). *Stroke* 1976; 7 (4): 354–63.
19. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. и др. Применение низкомолекулярного гепарина (фраксарин-Ф) в профилактике артерио-артериальных эмболий (ААЭ) во время и после операций на сонных артериях. Доклад на 3-м съезде сердечно-сосудистых хирургов. М., 1998.
20. Спиридонов А.А., Тутов Е.Г., Аракелян В.С. и др. Влияние низкомолекулярного гепарина (фраксарин-Ф) на систему свертывания крови при операциях на сонных артериях. Доклад на 3-м съезде сердечно-сосудистых хирургов. М., 1998.
21. Wolf O, Heider P, Heinz M et al. Microembolic signals detected by transcranial Doppler sonography during carotid endarterectomy and correlation with serial diffusion – weighted imaging. *Stroke* 2004; 35 (11): e373–5.
22. Brosig T, Hoinkes A, Seitz RJ et al. Ultrasound turbulence index during thromboendarterectomy predicts postoperative cerebral microembolism. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26 (1): 87–92.
23. Schmidt A, Diederich KW, Scheinert S et al. Effect of two different neuroprotection systems on microembolization during carotid artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (2): 382.
24. American Academy of Neurology, Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468–81.
25. Levi CR, O'Malley HM, Fell G et al. Transcranial Doppler detected cerebral microembolism following carotid endarterectomy. *Brain* 1997; 120: 621–9.
26. Abbott AL, Levi CR, Stork JL et al. Timing of clinically significant microembolism after carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (5–6): 362–7.
27. Horn J, Naylor AR, Laman DM et al. Identification of patients at risk for ischemic cerebral complications after carotid endarterectomy with TCD monitoring. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30 (3): 270–4.
28. Stork JL, Levi CR, Chambers BR et al. Possible determinants of early microembolism after carotid endarterectomy. *Stroke* 2002; 33 (8): 2082–5.
29. Orlandi G, Fanucchi S, Gallerini S et al. Impaired clearance of microemboli and cerebrovascular symptoms during carotid stenting procedures. *Arch Neurol* 2005; 62 (8): 1208–11.
30. Gossetti B, Gattuso R, Irace L et al. Embolism to the brain during carotid stenting and surgery. *Acta Chir Belg* 2007; 107 (2): 151–4.
31. Poppert H, Wolf O, Resch M et al. Differences in number, size and location of intracranial microembolic lesions after surgical versus endovascular treatment without protection device of carotid artery stenosis. *J Neurol* 2004; 251 (10): 1198–203.
32. Tedesco MM, Coogan SM, Dalman RL et al. Risk factors for developing postprocedural microemboli following carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2007; 14 (4): 561–7.
33. Kastrup A, Groschel K, Schulz JB et al. Clinical predictors of transient ischemic attack, stroke, or death within 30 days of carotid angioplasty and stenting. *Stroke* 2005; 36 (4): 787–91.
34. Whitlow PL. SECURITY: Multicenter Evaluation of Carotid Stenting with a Distal Protection Filter, 2003.
35. Henry M, Polydorou A, Henry I et al. Carotid angioplasty and stenting under protection: advantages and drawbacks. *Expert Rev Med Devices* 2008; 5: 591–603.
36. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1565–7.
37. Murad HM, Flynn DN, Elamin MB et al. Endarterectomy versus stenting for carotid artery stenosis: A systematic review and meta – analysis. *J Vasc Surg* 2008; 48: 487–93.
38. Schnaudigel S, Groeschel K, Pilgram S, Kastrup A. New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy. A systematic review of the literature. *Stroke* 2008; 39: 1911–9.

А.Ю.Литвин, И.Е.Чазова

Синдром обструктивного апноэ во время сна: механизмы возникновения, клиническое значение, связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принципы лечения

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК
Минздравсоцразвития, Москва

Аннотация

В статье подробно описаны основные механизмы возникновения синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС). На основании крупных популяционных рандомизированных исследований в этой области показана значимость и распространенность нарушений дыхания во время сна обструктивного характера и обосновывается их клиническое значение в практике врача – терапевта и кардиолога. По данным многочисленных литературных источников, продемонстрированы особенности взаимосвязи СОАС и сердечно-сосудистых заболеваний, а также приводятся основные подходы и методы лечения на современном этапе.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ во время сна, патогенез, эпидемиология, диагностика, клиника, лечение, заболевания сердечно-сосудистой системы.

A.Yu.Litvin, I.E.Chazova

Obstructive sleep apnea syndrome: mechanisms of occurrence, clinical significance, association with cardiovascular diseases, principles of treatment

A.L.Myasnikov Institute of clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health and Social Development

Annotation

The paper describes the major mechanisms of occurrence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Large population-based randomized studies in this area show the importance and prevalence of obstructive sleep respiratory disorders and provide evidence for their clinical significance in the practice of a therapist and cardiologist. Multiple references demonstrate the specific features of an association of OSAS with cardiovascular diseases, as well as major treatment approaches and methods at the present stage are given.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, pathogenesis, epidemiology, diagnosis, clinical picture, treatment, cardiovascular diseases.

Контактная информация:

Литвин Александр Юрьевич – ст. науч. сотр. отдела системных гипертензий ИКК

им. А.Л. Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Телефон: 414-88-34, мобильный 8 (916) 674-26-74.

Чазова Ирина Евгеньевна – руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Минздравсоцразвития

Телефон: 414-63-05

Несмотря на то что в исторических документах и художественной литературе уже более 100 лет встречаются указания на различные клинические проявления синдрома Пиквика, в частности на непреодолимую сонливость в дневное время в сочетании с выраженным ожирением¹, углубленное изучение этого синдрома было начато лишь во второй половине прошлого века.

Данные об эпизодических проявлениях (нарушениях сна и дыхания) у больных с синдромом

Пиквика впервые опубликовали в 1965 г. H.Gastaut и соавт. [1]. В том же году о нейропсихологических изменениях при ночном сне у этих больных сообщили R.Young и W.Kuhlo [2]. В 1970 г. впервые были описаны серьезные осложнения и случаи внезапной смерти во время сна у больных с синдромом Пиквика [3].

Актуальность проблемы определяется весьма широкой распространенностью синдрома обструктивного апноэ во время сна (СОАС), высокой

¹Этот синдром описан ЧДиккенсом в «Посмертных записках Пиквикского клуба».



частотой развития тяжелых осложнений, отрицательным влиянием на качество жизни (КЖ) и значительной летальностью. Так, в США нарушениями сна (в том числе дневной сонливостью, СОАС и бессонницей) страдают более 40 млн человек, при этом у четверти из них наблюдается СОАС. В связи с этим сначала в США, а затем и в других странах стали создавать центры, лаборатории и отделения по изучению патологии сна, в которых проводили и проводят многочисленные исследования. Однако лишь немногие из них были рандомизированными и носили контролируемый характер. В то же время имеются сообщения о распространении «эпидемии» ожирения в США и других странах и значительном ежегодном увеличении числа больных с различными нарушениями дыхания [4]. СОАС нередко ведет к развитию ряда осложнений: артериальной гипертензии (АГ), нарушениям мозгового кровообращения (НМК), легочной гипертензии, сердечной недостаточности (СН), ишемии и инфаркта миокарда (ИМ), нарушениям ритма и проводимости сердца и внезапной смерти [5].

В настоящее время наиболее полным и отражающим суть патологических изменений при СОАС представляется его определение, предложенное в 1973 г. С.Guilleminault, F.Eldridge и W.Dement [6]:

СОАС – состояние, характеризующееся наличием храпа, периодически повторяющимся частичным или полным прекращением дыхания во время сна, достаточно продолжительным, чтобы привести к снижению уровня кислорода в крови, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливостью. Диагноз СОАС должен быть поставлен, если эпизоды апноэ длятся не менее 10 с и возникают не реже 5 раз в час.

Общие сведения. Приводится определение терминов, обычно употребляемых для характеристики симптомов СОАС.

Апноэ – полная остановка дыхания не менее чем на 10 с.

Гипопноэ – уменьшение дыхательного потока на 50% или более со снижением насыщения крови кислородом на 4% или более.

Индекс апноэ-гипопноэ (ИАГ) – частота приступов апноэ и гипопноэ за 1 ч сна. Нарушения дыхания считают тяжелыми, если $ИАГ > 40$.

Десатурация – падение насыщения крови кислородом ($СаО_2$). Чем выше степень десатурации, тем тяжелее течение СОАС. Апноэ считают тяжелым при $СаО_2 < 80\%$.

Реакция активации – неполное пробуждение структур головного мозга в конце приступа апноэ.

Влияние нарушений сна на КЖ больного представляет существенный интерес. Чтобы определить соотношения между нарушениями дыхания во время сна и самооценкой пациентом КЖ («самооценка общего состояния здоровья»), функцию дыхания исследовали в лабораторных условиях с помощью полисомнографии (ПСГ) в период ночного сна. В исследование включили 421 работающего мужчину и 316 работающих женщин в возрасте 30–60 лет. КЖ определяли по данным динамического наблюдения, пользуясь стандартным общим опросником MOS-SF 36 (Краткая форма результатов самооценки здоровья) и беседой с обследуемым [7]. Даже легкая степень нарушений сна сопровождалась снижением показателей MOS-SF 36, сопоставимым по величине с их снижением при других хронических заболеваниях и патологических состояниях (например, таких как артриты, стенокардия, АГ, сахарный диабет – СД). Было сделано заключение, что нарушения сна независимо от их степени и влияния других факторов приводят к клинически значимому ухудшению состояния здоровья.

Исследование причинно-следственных связей между СОАС и его осложнениями всегда затрудняется большим числом сопутствующих факторов риска (ФР), в частности ожирением, СД, дислипидемией, инсулинорезистентностью и др. [8].

Были проанализированы данные 4-летнего динамического наблюдения 709 обследованных, входивших в Висконсинскую когорту исследования сна (а кроме того, данные 184 обследованных на протяжении 8-летнего динамического наблюдения). Нарушения дыхания во время сна оценивали с помощью 18-канальной ПСГ, определяли отношение шансов между развитием АГ, с одной стороны, и ИАГ, индекса массы тела (ИМТ), окружностью шеи и живота, полом, возрастом, а также количеством употребляемых в неделю сигарет и алкоголя – с другой. Была обнаружена статистически достоверная связь между ИАГ при включении в исследование и развитием АГ к концу 4-летнего динамического наблюдения [9].

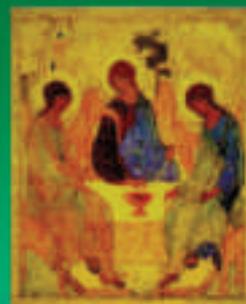
Эпидемиология. Исследование, в котором впервые сопоставляли распространенность АГ и «привычного» храпа среди населения, было проведено в Сан-Марино в 1980 г. [10]. Оно включало 5713 человек, т.е. более четверти населения республики. «Привычный» храп наблюдался у 19% обследованных (24,1% мужчин и 13% женщин). Частота выявления АГ, критерием которой считали уровень систолического артериального давления (САД) выше 160 мм рт. ст., повышалась не только с возрастом, но и среди обследованных с «привычным» храпом. Различия были особенно выражены у лиц старше 40 лет. Однако эти различия наблюдали только у обследованных, не страдавших ожирением.

В зависимости от возраста распространенность СОАС у мужчин составляет от 0,4% в младших воз-



XVII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

12–16 апреля 2010 года • Москва



ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации
Министерство образования и науки Российской Федерации
Российская академия наук
Российская академия медицинских наук
Российская медицинская академия последилового образования
Фонд «Здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Новые технологии в современном образовании врача ■ Основные заболевания человека. Высокотехнологичные методы диагностики и лечения ■ Социально значимые заболевания человека. Этапы оказания медицинской помощи
■ Новые инфекционные заболевания. Современные принципы диагностики и терапии ■ Избыточный вес – фактор риска социально значимых болезней ■ Социально-психологические проблемы здоровья человека ■ Заболевания детского возраста. Новые технологии в лечении и профилактике ■ Лекарства и уязвимые люди ■ Фармакоэпидемиология, фармаконадзор и фармакоэкономика. Актуальные вопросы

Научная программа Конгресса включает: пленарные доклады, авторские лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, Школы для практикующих врачей, Конкурсы научных работ молодых ученых, Конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------------|----------------------------|--|
| ■ Кардиология (атеросклероз) | ■ Клиническая фармакология | ■ Педиатрия (оказание догоспитальной помощи) |
| ■ Пульмонология | ■ Дерматология | ■ Педиатрия (кардиология) |
| ■ Гастроэнтерология | ■ Стоматология | ■ Педиатрия (генетология) |

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- | | | |
|------------------------|----------------------------|----------------|
| ■ Кардиология | ■ Неврология | ■ Стоматология |
| ■ Внутренние болезни | ■ Клиническая фармакология | |
| ■ Инфекционные болезни | ■ Гастроэнтерология | |

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- Фармакотерапия основных заболеваний человека

В рамках Конгресса проходит Выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К Конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XI выпуск).

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.09	30.12.09
Тезисы	01.09.09	15.12.09
Конкурсные работы	01.09.09	18.01.10
Регистрационные карты	01.09.09	05.04.10
Заявки на участие в Выставке	01.09.09	12.03.10

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stand@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт Конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

растных группах до 9,1% в старших группах; у женщин – от 4 до 4,4% соответственно. Если в общей популяции распространенность СОАС варьирует в пределах 0,3–1,1%, то среди мужчин старше 60 лет она достигает 15 и даже 73%; у женщин этот показатель значительно ниже. Распространенность СОАС у больных АГ достигает 26–40% против 1–12% в контрольной группе. Исследованиями доказано, что так называемая естественная внезапная смерть пожилых людей во сне нередко обусловлена проявлениями СОАС [10, 11].

Многовариантный анализ данных, полученных у 1620 больных с СОАС показал, что апноэ во время сна следует рассматривать как ФР ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), скорее всего обусловленный более ранним развитием у подобных больных АГ. Установили также, что возраст, ИМТ, АГ и ИАГ \geq 5 относятся к достоверным ФР смерти от ССЗ [12]. Несмотря на то что большинство исследователей обнаружили статистически значимую связь между СОАС и ССЗ, в особенности АГ, в отдельных работах наличия такой связи не нашли. В одном из таких исследований у больных с ИАГ \geq 5 наблюдали более высокие уровни САД и диастолического АД (ДАД), а также среднего АД (АД_{ср.}) как во время сна, так и в период бодрствования. У них же отмечено также статистически значимое повышение индекса нагрузки САД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) во время сна и индекса нагрузки ДАД в состоянии бодрствования. Однако статистически значимых связей между нарушениями дыхания во время сна и ССЗ обнаружить не удалось [13]. Тем не менее в широкомасштабном популяционном исследовании, проведенном в скандинавских странах, были получены иные результаты [14]. Динамическое наблюдение за когортой из 3847 мужчин в возрасте 40–69 лет проводили с 1981 по 1984 г. Риск возникновения ишемической болезни сердца (ИБС) за период наблюдения оказался существенно более высоким у обследуемых с нарушениями дыхания во время сна, чем у обследуемых без таких нарушений вне зависимости от ИМТ, возраста, пристрастия к курению и приему алкоголя, а также наличия АГ [14]. Однако в Копенгагенском исследовании, включавшем 2957 мужчин в возрасте 54–74 лет, выявить связь между привычным храпом и ССЗ не удалось [15]. Объяснить расхождение результатов двух этих исследований, проводившихся с использованием одинаковых методик, практически невозможно. Считают, что такие факторы, как различие генетических особенностей в двух когортах, могли по-разному повлиять на вклад нарушений дыхания во время сна на развитие ССЗ [16].

Этиология. К ФР СОАС, по данным большинства исследователей, относятся следующие:

1. Пол (мужчины, по данным разных авторов, болеют в 2–6 раз чаще, чем женщины).

2. Возраст (с возрастом частота появления СОАС повышается).

3. Ожирение, в особенности увеличение толщины жирового слоя на шее, абдоминальное ожирение. ИМТ – один из основных ФР, которые могут быть изменены. Поскольку увеличение ИМТ на единицу повышает риск развития СОАС в 4 раза, лечение должно быть направлено прежде всего на снижение ИМТ.

4. Период постменопаузы.

5. Курение и употребление алкоголя.

6. Принадлежность к негроидной расе.

7. Аномалии челюстей, разрастание лимфоидной ткани в области шеи, включая аденоиднозиллярную гипертрофию.

8. Наследственные дефекты хромосом 2p, 8p, 19p. Доказана прямая сильная корреляционная связь ИМТ и дефекта хромосомы 2p [17].

9. Прием бензодиазепиновых транквилизаторов и (или) барбитуратов.

10. Неврологические заболевания, ведущие к снижению мышечного тонуса (инсульты, миопатия, миодистрофия) и нарушения ответа хеморецепторов на гипоксию.

11. Акромегалия (с увеличением верхней челюсти и языка); гипотиреоз (при микседематозной инфильтрации стенок верхних дыхательных путей).

12. СД обоих типов (СОАС при СД типа 1 связывают с диабетической нейропатией, а при типе 2 – с ожирением).

13. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ).

Есть данные, что в 67% случаев СОАС обусловлен в основном ожирением, а в 25–30% – сопутствующей патологией верхних дыхательных путей (ВДП). Установлено, что у мужчин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основным ФР является ИМТ $>$ 35, а у женщин – возраст старше 60 лет [18].

Патогенез и патофизиология. Современные представления о патогенезе СОАС изложены в аналитических обзорах [8, 19]. Проприетарность ВДП зависит от диаметра их просвета, тонуса гладких мышц и величины отрицательного давления в трахее и бронхах во время вдоха. Эти показатели находятся под влиянием факторов, затрудняющих носовое дыхание и снижающих объемную скорость или увеличивающих турбулентность воздушного потока, – гипертрофии и рыхлости тканей носоглотки, искривлении носовой перегородки. Эти же факторы ведут к появлению храпа, а со временем – к коллапсу стенок глотки, способствующему прогрессированию обструкции ВДП. Все перечисленные факторы и их взаимодействие схематически представлены на рис. 1 и 2.

Храп возникает из-за изменений конфигурации и эластичности ВДП во время сна и снижения мышечного тонуса их стенок. Эти изменения могут вести к сужению или закрытию ВДП. Места обструкции определяются фоновым нервно-мышечным тонусом и стадией сна [20]. К храпу predisполагают и некоторые анатомические особенности ВДП, генетические факторы и влияния окружающей среды. Храп вызывается вибрацией мягких тканей глотки, неба и язычка во время вдоха и выдоха и может возникать при чисто носовом дыхании. Нестабильность стенок дыхательных путей, а также ее транзиторный или постоянный (как при апноэ) характер определяются объемной скоростью воздушного потока, геометрией и резистентностью дыхательных путей.

Состояние сна влияет на реакции, возникающие при активации центральных и периферических хеморецепторов вследствие гипоксии и гиперкапнии, а также на центральные регуляторные механизмы. В физиологических условиях во время сна повышается тонус парасимпатической нерв-

ной системы (ПНС). Период апноэ и связанные с ним неполные пробуждения ведут к активации центральной нервной системы (ЦНС), включая гипоталамогипофизарную область. В результате повышается и активность симпатической нервной системы (СНС), что сопровождается повышением уровня катехоламинов в плазме крови и выраженной периферической вазоконстрикцией. В физиологических условиях во время ночного сна как нормальное, так и повышенное АД снижается. Однако при умеренном или тяжелом СОАС в условиях гипоксии в период сна АД, напротив, повышается примерно на 25%.

На рис. 3 представлены основные звенья патогенеза СОАС и его осложнений.

Сон разделяют на два периода: быстрых движений глазных яблок (REM, от англ. rapid eye movement) и медленноволнового сна (non-REM, или nREM). Эти периоды особо воздействуют на вегетативную нервную систему, т.е. на ее влияние на сердечный ритм и гемодинамику. Важно, что nREM-сон характеризуется общим повышением парасимпатического тонуса и снижением симпатического. Парасимпатический тонус контролируется циркадными ритмами, тогда как симпатический – периодами сна, а также изменениями в положении тела и двигательной активности во время сна. Нарушения ритма и проводимости, опосредованные повышением активности ПНС, могут регистрироваться даже у бодрствующего больного в течение всей ночи.

Важную роль в патогенезе СОАС и развитии АГ и ряда других ССЗ у больных с этим синдромом играют патологические изменения баланса между активностью ПНС и СНС. У больных с умеренным или тяжелым СОАС активность СНС во время эпизодов повышается, достигая пика к моменту окончания приступа, который нередко сопровождается кратковременной реакцией активации ЦНС и всегда – гипервентиляцией [21]. С момента окончания эпизода апноэ и начала гипервентиляции активность СНС резко снижается, но каждый новый эпизод апноэ приводит к ее повторному повышению [22].

В результате постоянной чрезмерной стимуляции СНС снижается чувствительность барорецепторов и нарушаются функции ЦНС, а также происходит активация системы ренин – ангиотензин – альдостерон. Все это ведет к снижению чувствительности почек к предсердному натрийуретическому пептиду, что способно вызвать стабильную АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) [23].

Наблюдающийся у многих больных с СОАС эпизоды нарушений ритма сердца, прежде всего брадиаритмии, связывают с гипоксией синусового узла и атриовентрикулярного соединения во время приступов апноэ [24]. В физиологических условиях ЧСС в период сна существенно реже, чем во время бодрствования. Пробуждение, вызванное любой причиной, ведет к немедленному существенному увеличению ЧСС. Эта особенность объясняется преобладанием тонуса ПНС во время сна и повышением тонуса СНС при пробуждении. Указанное явление в гипертрофированной форме наблюдается у больных с СОАС. Так, ЧСС у этих больных при засыпании после неполного пробуждения может резко уменьшаться, нередко менее 50 уд/мин. В некоторых случаях наблюдается ос-

тановка синусового узла, продолжающаяся несколько секунд. Вероятно, это является следствием активации ПНС по типу «нырятельного» рефлекса [25] – гипоксия в отсутствие легочной вентиляции приводит у ныряльщика к брадикардии и периферической вазоконстрикции. Выраженность этого рефлекса коррелирует с чувствительностью организма к гипоксии [26]. Данный рефлекс активизируется при СОАС в связи с наблюдаемыми у больных гипоксемией и некоторым раздуванием легких, а также стимуляцией мышц глотки [27].

Во время продолжительного апноэ у больных с СОАС может возникать преходящая атриовентрикулярная блокада II–III степени с характерным для нее медленным идиовентрикулярным ритмом и проявлениями эктопической активности желудочков в форме экстрасистолии или желудочковой тахикардии. Выраженная брадикардия может быть связана также с резким снижением автоматической активности и даже остановкой синусового узла. Эти нарушения чаще выявляются у больных с СОАС и сопутствующими поражениями сердца, хотя несомненную ключевую роль в их происхождении играют повышение тонуса ПНС и гипоксия [28].

Существует несколько возможных механизмов, способствующих большей, чем в общей популяции, распространенности нарушений ритма и проводимости сердца или их более тяжелому течению у больных, страдающих СОАС. Во время апноэ возрастает напряжение стенок миокарда, а следовательно, и его потребность в кислороде [29], что может вести к ишемии миокарда. Кроме того, характерные для эпизода апноэ у больных с СОАС гипоксемия и гиперкапния могут быть причиной неполного пробуждения, сопровождаемого повышением тонуса СНС и высвобождения катехоламинов [30]. Подобные механизмы могут быть ответственными за повышенную летальность больных с нарушениями дыхания во время сна, хотя это предположение требует более весомых доказательств.

Диагноз и методы исследования. В каждом случае клиническое значение СОАС определяется и выражается симптоматикой. Одним из ведущих симптомов СОАС является храп, который, однако, тягостен не для самого больного, а для окружающих. Храп чаще всего появляется у больных, спящих лежа на спине, что связано с возникновением в этих условиях дополнительных предпосылок к обструкции ВДП и снижению тонуса мягкого неба. Храп может быть очень громким, а его звук очень высоким [31]. Храп больных с СОАС носит громкий прерывистый характер. Периодически он прекращается на 10 с или более, продолжительность таких пауз может превышать 30 с. При возобновлении дыхания громкость храпа резко возрастает, одновременно появляются хаотические движения рук и ног. Следует отметить, что «привычный» храп может отсутствовать, особенно при нормальном ИМТ [32].

К частым жалобам больных с СОАС относятся указания на остановки дыхания во время сна (о чем больные обычно знают со слов окружающих), беспокойный сон, не приносящий отдыха, дневную сонливость (нередко непреодолимую), раздражительность и снижение памяти. Несколько менее характерны ночные приступы удушья, ноч-

Рис. 2. Патогенетическая связь между нарушением носового дыхания, храпом и апноэ во время сна (с изменениями по А.С.Лопатину и соавт. [19]).



ные поты, головная боль при утреннем пробуждении и снижение потенции. В число более редких проявлений входят повторные пробуждения, бессонница, ночной кашель, депрессия, тревога и снижение когнитивных способностей.

К основным клиническим проявлениям СОАС относятся следующие: 1) указания на остановки дыхания во время сна; 2) громкий или прерывистый ночной храп; 3) учащенное ночное мочеиспускание; 4) длительное (более 6 мес) нарушение ночного сна; 5) дневная сонливость; 6) ожирение; 7) АГ (с подъемом АД особенно в ночные и утренние часы). Наличие первого или по меньшей мере трех других из этих признаков требует проведения детального, в том числе ринологического, обследования с последующим ПСГ-исследованием [18, 33].

Местными структурными изменениями и функциональными нарушениями ВДП являются искривление носовой перегородки, гипертрофия носовых раковин, хронический полипозный синусит, гипертрофия небных, трубных, глоточных и язычной миндалин, врожденная узость просвета глотки, кисты полости рта и носоглотки, гиперплазия тканей мягкого неба, пороки развития костей лицевого скелета, отечный ларингит, паралич голосовых связок, папилломатоз гортани, доброкачественные и злокачественные новообразования. Миодистрофии, миастении, церебральный паралич, гипотиреозидизм также могут быть этиологическими факторами СОАС [19].

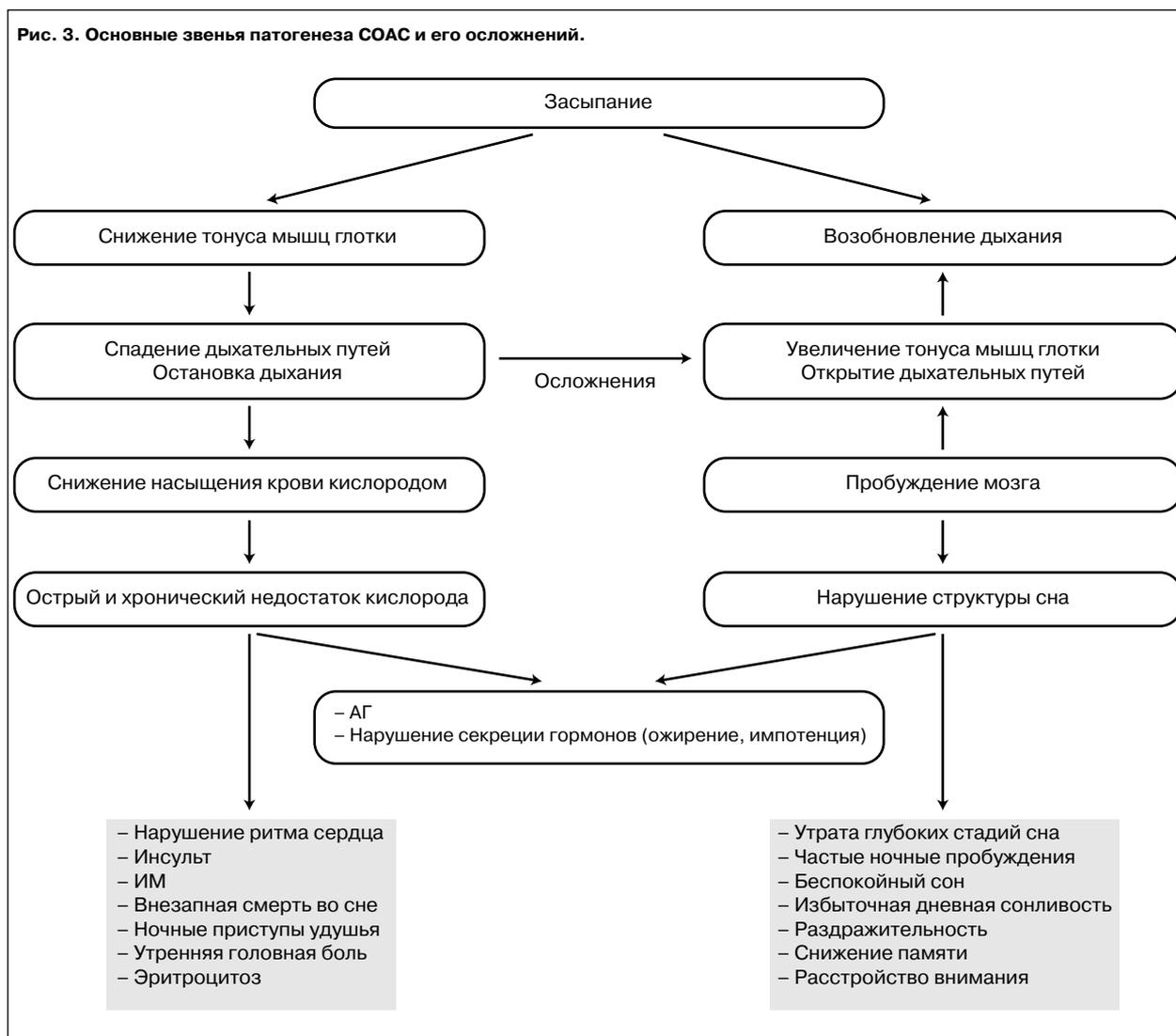
Тенденцию к коллапсу ВДП во время сна выявляют с помощью пробы Мюллера. Для ее проведения предлагают больному во время эндоскопического исследования сделать форсированный вдох, закрыв при этом нос и рот. Пробу проводят, придавая больному различные положения и вводя

эндоскоп на разную глубину. Особенно ценную диагностическую информацию позволяет получить ПСГ. В классической форме она представляет продолжающуюся в течение всего периода ночного сна регистрацию: 1) электроэнцефалограммы (ЭЭГ); 2) электроокулограммы (ЭОГ), 3) подбородочной миограммы; 4) электромиограммы передних большеберцовых мышц; 5) объемной скорости ротоносового воздушного потока; 6) дыхательных движений грудной клетки и брюшной стенки; 7) положения обследуемого; 8) насыщения крови кислородом (SaO_2); 9) ЧСС; 10) электрокардиограммы (ЭКГ); 12) храпа [34]. Фрагмент нормальной ПСГ представлен на рис. 4.

Анализ полученных данных ЭЭГ, ЭМГ и ЭОГ позволяет изучить структуру сна. Обычно у больных с СОАС регистрируются значительное сокращение продолжительности стадий глубокого сна и частые неполные циклические пробуждения (реакция активации), обусловленные нарушениями дыхания. Мониторирование объемной скорости воздушного потока через нос и рот в сочетании с регистрацией движений грудной клетки и брюшной стенки позволяет дифференцировать ту или иную дыхательную активность: апноэ центрального генеза (для которого характерно отсутствие воздушного потока и дыхательных усилий) и СОАС (отсутствие воздушного потока при сохранении усилий дыхательной мускулатуры).

Один из показателей тяжести апноэ – степень снижения SaO_2 . Следует отметить, что степень десатурации может быть независимым от ИАГ проявлением тяжести СОАС. Мониторирование ЭКГ позволяет выявить эпизоды ишемии миокарда, нарушения проводимости и ритма сердца, а также их связь с апноэ.

Рис. 3. Основные звенья патогенеза СОАС и его осложнений.



Число параметров, определяемых с помощью ПСГ, может быть уменьшено, если исследование применяют для скрининга.

В 1999 г. Американская академия нарушений сна (ASDA) предложила критерии диагностики СОАС, основанные на данных опроса больного и его родственников, анамнеза и результатах ПСГ [35]. Согласно этим критериям диагноз должен быть поставлен при сочетании третьего из следующих перечисленных признаков с одним из двух первых:

1. Избыточная сонливость, которую не удается объяснить другими причинами.

2. Наличие хотя бы двух из перечисленных далее симптомов, если их также не удается объяснить другими причинами: а) удушье во время сна; б) частые пробуждения; в) сон, не приносящий восстановления сил; г) постоянное чувство усталости в дневное время; г) нарушение концентрации внимания.

3. ИАГ > 5, по данным ПСГ.

Приводимые ниже европейские критерии во многом отличаются от критериев ASDA:

1. Жалобы на дневную сонливость.

2. Частые приступы апноэ и гипопноэ во время сна.

3. Сочетание следующих симптомов: а) громкий храп; б) головная боль по утрам; в) сухость во рту при пробуждении; г) у детей западение грудной клетки во время сна.

4. Обнаружение по данным ПСГ более 5 эпизодов обструктивного апноэ при длительности каждого эпизода более 10 с в сочетании с одним из следующих признаков: а) частые кратковременные неполные пробуждения при выходе из приступа апноэ; б) значительные изменения ЧСС; в) наличие периодов десатурации крови; г) время засыпания после эпизода апноэ меньше 10 мин.

5. Сочетание с другими патологическими состояниями, например с гипертрофией миндалин и т. п.

6. Сочетание с другими нарушениями сна.

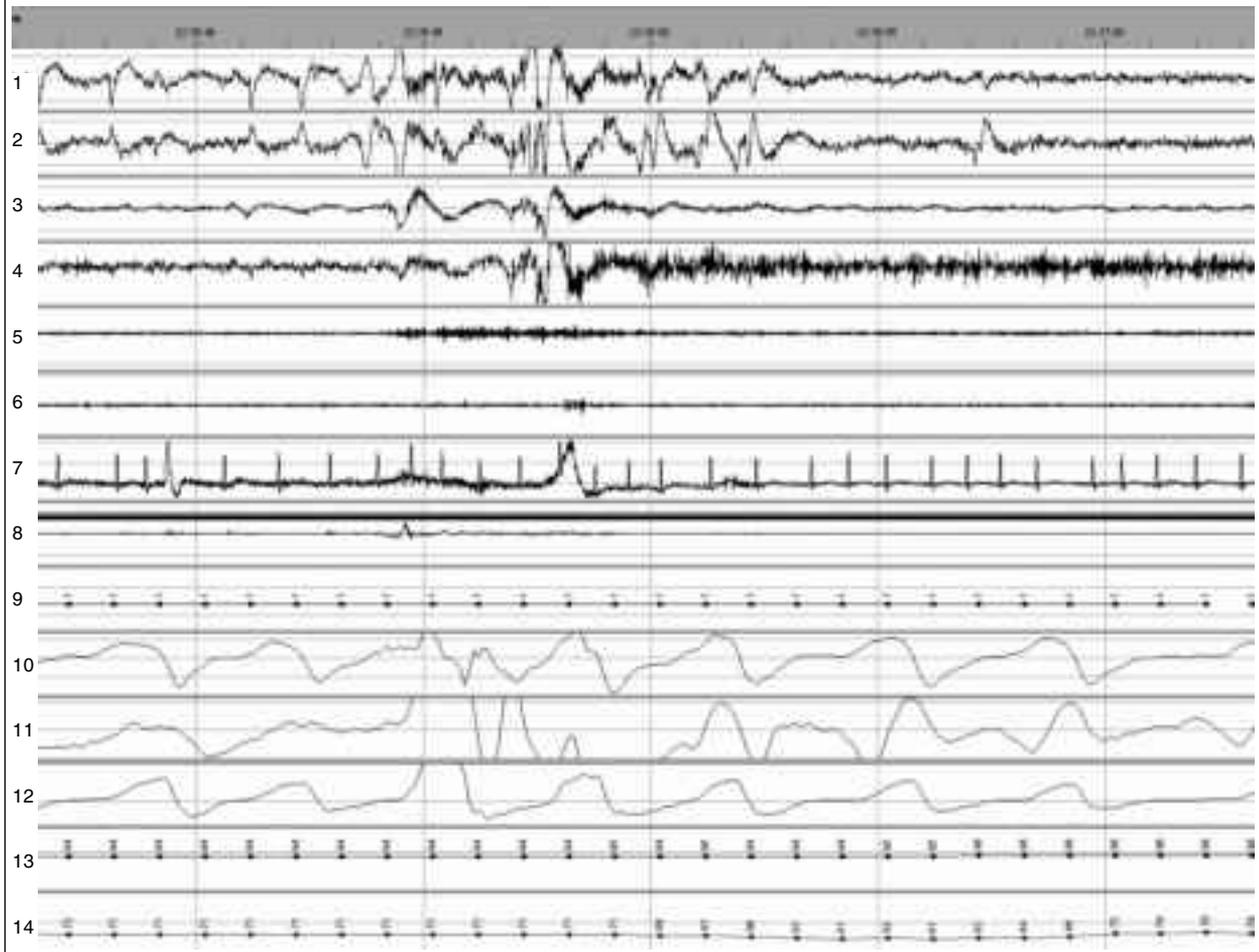
Диагноз СОАС ставят при сочетании как минимум трех из перечисленных признаков.

В связи с тем, что симптомы некоторых заболеваний сходны с симптомами СОАС, иногда возникают диагностические трудности, особенно если клиническая картина СОАС недостаточно отчетлива. В табл. 1 приведен перечень этих заболеваний и дифференциально-диагностические признаки, позволяющие отличить их от СОАС.

Степень тяжести СОАС. Тяжесть СОАС устанавливается на основе данных ПСГ. Критериями степени тяжести служат число и длительность приступов апноэ и гипопноэ за 1 ч ночного сна. Выделяют три степени тяжести течения СОАС: 1) легкое течение (от 5 до 15 приступов в час); 2) течение средней тяжести (от 15 до 30 приступов) и 3) тяжелое течение (более 30 приступов). Кроме то-

Рис. 4. Фрагмент записи ПСГ (30 с).

Сверху вниз: 1 – ЭОГ правого глаза; 2 – ЭОГ левого глаза; 3 и 4 – ЭЭГ с затылочной и теменной областей; 5 – электромиограмма подбородочных мышц; 6 – электромиограмма мышц голени; 7 – ЭКГ; 8 – датчик храпа; 9 – положение больного; 10 – ротоносовой поток воздуха; 11 – дыхательные движения брюшной стенки; 12 – дыхательные движения грудной клетки; 13 – насыщение артериальной крови кислородом; 14 – ЧСС.



го, на степень тяжести СОАС влияют выраженность и продолжительность снижения насыщения крови кислородом, а также продолжительность самих приступов и степень нарушений структуры сна.

Существует и другая классификация степени тяжести СОАС, приводимая в табл. 2.

Согласно международной классификации различают также острый СОАС (продолжительность до 2 нед), подострый (2 нед – 6 мес) и хронический (более 6 мес) [37]. Причинами острого СОАС могут служить острое НМК и острая СН [19].

Связь СОАС с ССЗ

Обсуждая связь СОАС с ССЗ, в генезе которых существенное, если не основное, значение имеет артериальный тромбоз (НМК, ИМ), следует иметь в виду, что у больных с СОАС наблюдается повышенная свертываемость крови: повышение агрегации тромбоцитов, а также уровней активатора ингибитора-1 плазминогена и фибриногена [38, 39]. Однако остается неясным, обусловлены ли эти изменения АГ, сочетающейся с атеросклерозом, или они связаны непосредственно с СОАС.

АГ. Для обозначения лиц с физиологическим снижением АД во время сна в отечественную литературу вошел термин «диперы», заимствованный из англоязычной литературы. Однако у боль-

ных с СОАС суточная динамика АД, как правило, нарушена («нон-диперы»). Этот феномен большинство исследователей расценивают как ФР повышенной заболеваемости ССЗ и смертности от них. В случаях умеренного и тяжелого течения СОАС САД и ДАД во время сна повышаются примерно на 25%. Возникает обусловленная частыми повторными пробуждениями по окончании приступа апноэ выраженная стимуляция симпатoadреналовых механизмов, сопровождаемая периферической вазоконстрикцией и резким повышением уровня катехоламинов в плазме крови.

Широкая (до 50%) распространенность АГ среди больных с СОАС существенно снижается под влиянием эффективного лечения этого синдрома, что дает основание считать его ответственным за развитие АГ [30, 32]. Отдельные авторы выделяют особую форму АГ, обусловленную СОАС; другие не разделяют этой точки зрения. Тем не менее практически все согласны с тем, что АГ при СОАС носит вторичный (симптоматический) характер.

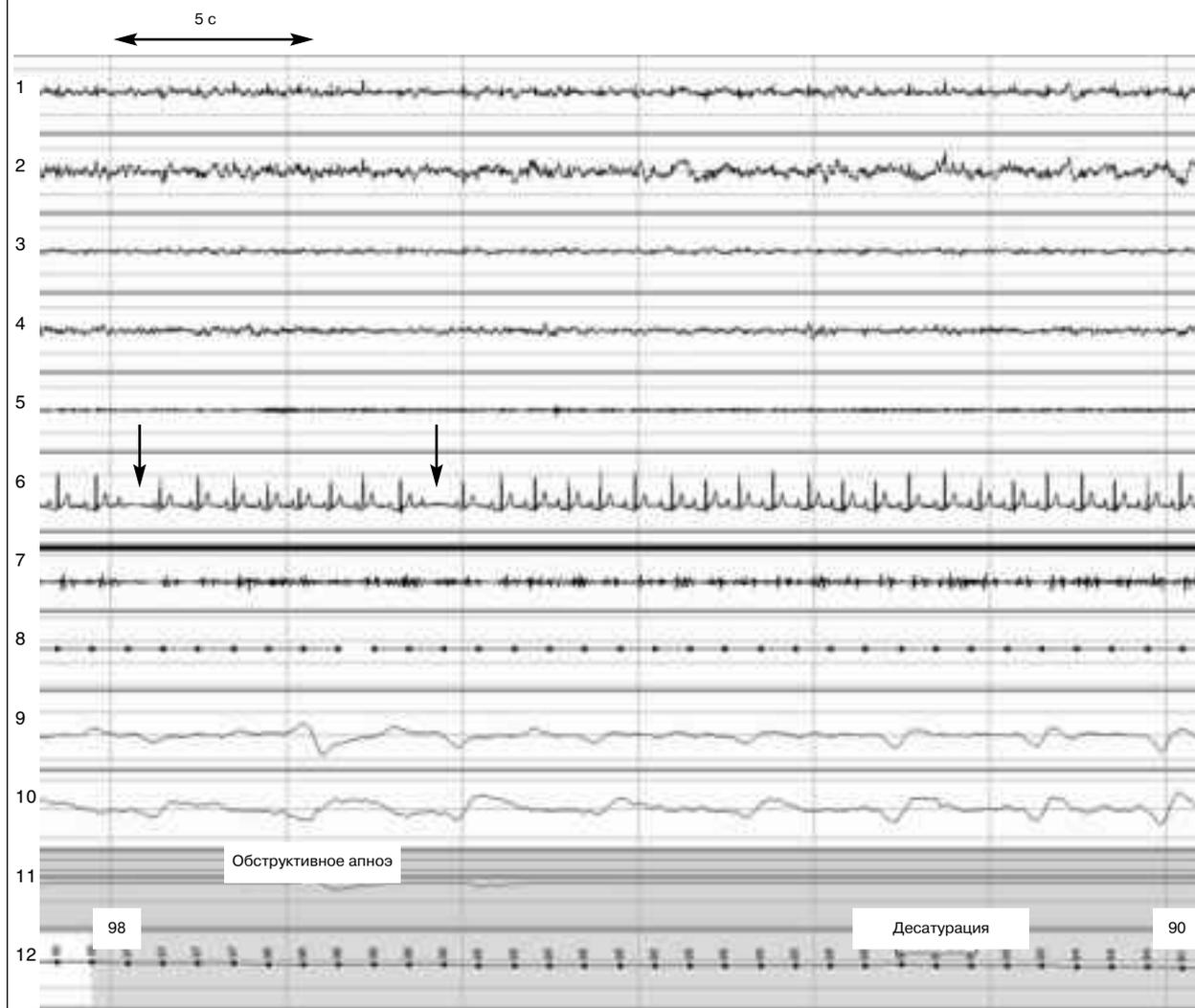
Наиболее крупное многоцентровое исследование взаимосвязи СОАС и АГ охватывало 6132 обследуемых. Данные, полученные в ходе 3-летнего динамического наблюдения свидетельствуют, что усугубление нарушений дыхания во время сна статистически значимо коррелирует с повышением АД. В значительном числе случаев корреля-

Рис. 5. Фрагмент записи ПСГ-исследования больного с СОАС. Развитие атриовентрикулярной блокады II степени во время эпизода обструктивного апноэ.

Представлены последовательно сверху вниз, следующие отведения:

1, 2 – ЭОГ правого и левого глаза; 3, 4 – ЭЭГ с затылочной и теменной областей; 5 – электромиограмма с подбородочных мышц; 6 – ЭКГ; 7 – храп; 8 – положение больного; 9, 10 – дыхательные движения брюшной стенки и грудной клетки; 11 – ротоносовой поток воздуха; 12 – насыщение артериальной крови кислородом.

На фоне обструктивного апноэ (отсутствие ротоносового потока при сохраняющихся дыхательных усилиях грудной клетки и брюшной стенки) определяются два эпизода (указаны стрелками) предсердно-желудочковой блокады II степени типа Мобитц I.



цию можно было объяснить увеличением ИМТ [30].

В широкомасштабном популяционном исследовании, проведенном для проверки гипотезы, согласно которой СОАС предрасполагает к развитию АГ независимо от других сопутствующих факторов, обследовали работающих мужчин и женщин в возрасте 30–60 лет, у которых были выявлены нарушения дыхания во время сна. При ПСГ было обнаружено статистически достоверное линейное возрастание САД и ДАД с повышением ИАГ. Корреляционный анализ привел к выводу о количественной связи между нарушениями дыхания во сне и повышением АД и предположений, что такие нарушения могут быть ответственными за существенное число случаев развития АГ у взрослого населения США. В ходе 4-летнего динамического наблюдения была отмечена сильная прямая корреляция между стадией СОАС при включении в исследование и наличием АГ, не зависевшая от других известных ФР АГ. Эти данные позволили прийти к выводу, что нарушения дыха-

ния во сне являются ФР развития АГ и других осложняющих СОАС ССЗ [40].

НМК. Исследования показали, что у больных с СОАС частота возникновения НМК значительно повышена. В США НМК у больных с СОАС наблюдались в 3–6 раз чаще, чем в его отсутствие [41]. Допплерография показала выраженное снижение кровотока по средней мозговой артерии в периоды ночного апноэ и гипопноэ у больных с СОАС, что играет существенную патогенетическую роль в ухудшении мозгового кровообращения. Следует иметь в виду и возможное повышение свертываемости крови (см. выше).

Кальцинированные атеросклеротические бляшки в наружных сонных артериях значительно чаще встречаются у больных с СОАС, чем у соответствующих по полу и возрасту здоровых людей [42].

При обследовании больных, перенесших первый в жизни инсульт и находившихся в реабилитационных центрах, была обнаружена очень высокая частота (61%) нарушений дыхания во сне

Таблица 1. Признаки, позволяющие отличить СОАС от сходных состояний

Заболевание	Признаки, сходные с симптомами СОАС	Признаки, отличные от симптомов СОАС
Нарколепсия	Императивная дневная сонливость Гипнагогические галлюцинации Частые ночные пробуждения	Отсутствие полисомнографических признаков СОАС Укорочение латентной фазы REM-сна (10 мин и менее)
Гипервентиляционный синдром	Синдром «пустого» дыхания (нехватка воздуха, невозможность надыхаться) Синдром затрудненного дыхания	Отсутствие ПСГ-признаков СОАС Признаки психических нарушений
«Привычный» храп	Храп у больных с ожирением Характерные изменения АД	Отсутствие значимых периодов апноэ и гипопноэ; отсутствие ПСГ критериев СОАС
Синдром повышенной резистентности ВДП	Храп, дневная сонливость Частые активации ЭЭГ и короткие пробуждения Характерные для СОАС изменения структуры сна и профиля АД	Отсутствие заметного снижения объемной скорости ороназального потока и десатураций
Синдром центрального апноэ во время сна	Все признаки СОАС	Изменения головного мозга, ведущие к возникновению апноэ Отсутствие дыхательных усилий грудной клетки и брюшной стенки

Примечание. Таблица построена на основе обобщенных данных [10, 18, 36].

Таблица 2. Классификация тяжести СОАС на основе ИАГ

Тяжесть СОАС	Индекс (количество эпизодов в час)	
	апноэ	гипопноэ
Легкая форма	5–9	10–19
Умеренно тяжелая форма	10–19	20–39
Тяжелая форма	20 и более	40 и более

[43]. При проведении транскраниальной доплерографии и определении газов крови у больных с СОАС, находящихся в состоянии бодрствования, было обнаружено статистически значимое снижение адаптивных возможностей реакции вазодилатации на стресс, связанный с обусловленной задержкой дыхания гиперкапнией [44].

СН. У больных с ХСН может наблюдаться апноэ как центрального, так и обструктивного характера. Ухудшению течения ХСН способствует формирование отрицательного внутригрудного давления в результате повторяющихся приступов апноэ. У больных с СОАС гипертрофия левого желудочка развивается независимо от наличия АГ [45]. Ультразвуковое исследование позволило установить, что в период апноэ правый желудочек расширяется, переполняясь кровью. В результате межжелудочковая перегородка выбухает в левый желудочек, затрудняя его диастолическое заполнение, в связи с чем сердечный выброс может значительно снижаться [46].

Легочная гипертензия. Существует мнение, что СОАС способен вызывать легочную гипертензию. Установлено, что у больных с СОАС во время REM-сна повышается давление в легочной артерии независимо от степени гипоксии [47]. Давление в системе легочной артерии у больных с СОАС во время nREM-сна тоже нарастает от момента возникновения приступа апноэ до момента

его прекращения, но в меньшей степени, причем после пробуждения оно не всегда остается повышенным [48]. Вместе с тем полагают, что нарушения дыхания во время сна, в том числе и при СОАС, способствуют развитию легочной гипертензии преимущественно или исключительно у больных с ХОБЛ.

Атеросклероз и его осложнения. Работ, посвященных изучению взаимосвязей атеросклероза и его осложнений при СОАС, очень мало. Считают, что СОАС и ночная десатурация крови кислородом провоцируют возникновение приступов ишемии миокарда и нарушений ритма сердца у больных, страдающих ИБС. В одном из исследований была показана независимая связь между курением, СД и СОАС, с одной стороны, и острыми формами ИБС – с другой [49].

Существует предположение, что высокий уровень аутоантител к окисленным липопротеинам низкой плотности может служить индикатором риска развития ССЗ. В рандомизированном контролируемом исследовании уровень этих аутоантител у больных с СОАС оказался значительно выше, чем в контрольной группе. Он не коррелировал с курением, АГ и ИМТ; отмечена лишь слабая корреляция с возрастом [50].

До настоящего времени дискутируется вопрос, являются атеросклероз, ИБС и ее осложнения просто сопутствующими СОАС заболеваниями или между этими состояниями существует патогенетическая связь. Если вопрос о возможности развития острых ишемических осложнений во время приступов апноэ представляется достаточно ясным (эти осложнения обусловлены возникающей во время остановки дыхания острой гипоксемией), то причины ускоренного развития атеросклероза и его осложнений у больных с СОАС еще требуют изучения.

Нарушения сердечного ритма и проводимости. Обследование лиц, не страдающих ССЗ, показало, что во время сна у них могут наблюдаться брадикардия, паузы в работе синусового узла и

атриовентрикулярная блокада II степени 1-го типа [51].

Патологически значимые аритмии, связанные со сном. Аритмии, регистрируемые во время сна, могут служить маркером наличия потенциально опасных патологических состояний, в частности СОАС. Эти аритмии могут характеризоваться больными как ощущение сердцебиения или чувство нехватки воздуха. Во многих случаях аритмии у больных с СОАС выявляют при суточном мониторинге ЭКГ.

Большинство аритмий, причиной которых служат обструктивное апноэ, характеризуются умеренной тяжестью. В то же время степень вызываемой апноэ брадикардии повышается пропорционально тяжести СОАС. Аритмии при незначительных или умеренных нарушениях дыхания во время сна наблюдаются относительно редко [52]. Чаще всего у больных с СОАС аритмия выражается циклической вариацией ЧСС (ЦВЧСС) [52,53]. Для ЦВЧСС типичны прогрессирующая брадикардия в период апноэ и переход в тахикардию при восстановлении дыхания. ПСГ-картина данного нарушения ритма представлена на рис. 5.

Брадикардия обычно возникает в момент начала эпизода апноэ; снижение ЧСС при этом пропорционально степени гипоксемии. Механизм развития ЦВЧСС включает гипоксемию и изменения тонуса вегетативной нервной системы, о чем свидетельствует возможность устранения брадикардии после трахеостомии или введения атропина. Более того, ЦВЧСС отсутствует у больных с СОАС, страдающих вегетативной дисфункцией на почве невропатии, синдрома Шая–Дрейджера, и больных, перенесших трансплантацию сердца (денервированное сердце). Развитие тахикардии при неполном пробуждении после эпизода апноэ, вероятно, обусловлено самим неполным пробуждением и снижением тонуса ПНС вследствие наполнения легких воздухом, рефлекторно повышающим ЧСС, снижающим периферическое сосудистое сопротивление и вызывающим бронходилатацию [53]. Периоды тахикардии обычно непродолжительны, по-видимому, в связи с восстановлением парасимпатического тонуса вскоре после возобновления дыхания.

У больных с СОАС отмечена также более высокая, чем у практически здоровых лиц, частота возникновения эктопической активности желудочков, хотя частота развития «непароксизмальной» желудочковой тахикардии (ускоренного идиовентрикулярного ритма) такая же, как в общей популяции [24]. При лечении 45 больных с СОАС и ИАГ > 50 нарушения ритма сердца были зарегистрированы у 35, причем у 8 из них они носили тяжелый характер (желудочковая экстрасистолия высоких градаций, желудочковая тахикардия). После проведения CPAP-терапии аритмии исчезли у 7 больных [54].

Высказывается мнение, что частота развития мерцательной аритмии у больных с ХСН или недавно перенесенным коронарным шунтированием может повышаться при наличии СОАС и что СОАС является предиктором риска развития этого нарушения ритма сердца после такой операции [55–57].

В обзоре, посвященном нарушениям сердечного ритма и проводимости, регистрирующимся во время сна, высказывается мнение, что наблюдае-

мые у больных СОАС нарушения внутрижелудочковой и предсердно-желудочковой проводимости возникают вследствие резкой гиперактивации ПНС [58].

Таким образом, можно считать установленным, что между СОАС, с одной стороны, и нарушениями сердечного ритма и проводимости – с другой, существует связь, однако механизмы этой связи выяснить пока не удалось.

Лечение обструктивного апноэ во время сна и влияние лечения СОАС на ССЗ. Поскольку доказана тесная связь между СОАС и храпом, на борьбу с ним направлена значительная часть лечебных мероприятий. При неосложненном храпе и нетяжелом течении СОАС следует прежде всего устранить факторы, провоцирующие нарушения дыхания во время сна.

1. Обеспечение оптимального положения головы и тела во время сна. Нарушения дыхания резко усиливаются, если больной спит, лежа на спине, поскольку при этом мягкое небо, корень языка и язычок смещаются кзади, приближаясь или прилегая к задней стенке глотки. Простой и эффективный способ отучить больного спать на спине – пришить к спинке ночного нательного белья специальный карман и вложить в него теннисный мяч. В первые недели больной, ложась на спину, просыпается, но примерно через месяц у него вырабатывается стойкая привычка спать на боку. Западение языка препятствует и приподнятое положение головы. Чтобы создать такое положение при возможности используют функциональную кровать, в противном случае под ножки головного конца обычной кровати подкладывают деревянные бруски толщиной 10–15 мм.

2. Борьба с ожирением. У больных с ожирением и СОАС уменьшение массы тела на 10% ведет к снижению ИАГ во время сна на 50% и улучшает количественные показатели качества сна в 2,5 раза [18]. Далеко не всегда удается уменьшить массу тела с помощью физических упражнений, которые обычно вызывают повышение аппетита. Единственное надежное средство борьбы с ожирением – соблюдение низкокалорийной богатой витаминами диеты со значительным ограничением содержания жиров и углеводов. Эффективность лечения увеличивается при использовании психотерапии и анорексантов.

3. Исключение лекарственных средств, способных вызывать миорелаксацию. К ним относятся в первую очередь снотворные средства и транквилизаторы, а также алкоголь. Если больной не может отказаться от его приема, он во всяком случае не должен употреблять алкоголь в течение нескольких часов до отхода к ночному сну [59].

4. Отказ от курения. Обычно у курящих наблюдается хронический фарингит и ларинготрахеит, для которых характерна отечность слизистых оболочек, способствующая сужению дыхательных путей. Многие курящие страдают ХОБЛ.

5. Обеспечение свободного дыхания. Постоянное закапывание в нос средств, содержащих сосудосуживающие компоненты, нецелесообразно, так как к ним быстро развивается рефрактерность. Поэтому для обеспечения свободного носового дыхания обычно используют механические приспособления. Наиболее проверенное и эффективное из подобных приспособлений – нозовент (Nozovent), эластичная пластинка, закреп-

ляемая на внутренних поверхностях ноздрей и расширяющая их. Применение подобных приспособлений у больных с органическими заболеваниями полости носа неэффективно, таким больным показано хирургическое лечение. Пытались применять и механические приспособления, препятствующие коллапсу дыхательных путей (назофарингеальная воздуховодная трубка, внутриротовые языкодержатели, фиксаторы нижней челюсти и т. п.), но все эти приспособления оказались или плохо переносимыми больным, или малоэффективными.

Попытки лечения СОАС медикаментозными средствами (трициклическими антидепрессантами, гестагенами, кислородом, налоксоном, фтороксетином, стриптином, аспирином, физостигмином) не дали стабильных и надежных результатов. Иногда хороший эффект дает оксигенотерапия, но у больных с гиперкапнией она может привести к противоположному результату.

Хирургическое лечение показано больным, у которых «привычный» храп или СОАС обусловлены анатомическими дефектами полости носа и глотки, гиперплазией мягких тканей. Критерием непосредственной эффективности операции считают снижение ИАГ по меньшей мере на 50%. Однако эффект операций далеко не всегда оказывается стойким. Самое частое раннее осложнение хирургического лечения – отек гортани, что связано с факторами, затрудняющими интубацию, в частности с характерной для больных с СОАС короткой и толстой шеей. При отеке гортани необходима экстренная трахеотомия. К 1990 г. было зарегистрировано 16 случаев смерти, связанной с операциями по поводу «привычного» храпа и СОАС. Наиболее грозное позднее осложнение – развитие спячного стеноза носоглотки, устранить его крайне сложно и не всегда возможно. Поэтому все больные, перенесшие операции по поводу «привычного» храпа и СОАС, должны находиться под постоянным наблюдением оториноларинголога.

В 1981 г. C.Sullivan и соавт. [60] предложили метод лечения СОАС созданием положительного давления воздуха в дыхательных путях. Метод заключался в подаче через специальный наконечник, фиксируемый в ноздрях больного, воздуха под давлением. В 1983 г. метод был модифицирован; с тех пор подача воздуха производится через маску. Принцип метода – расширение воздухоносных путей под давлением нагнетаемого воздуха, препятствующего их спадению. В английской литературе метод обозначают сокращенным термином CPAP (Continuous Positive Airways Pressure, т.е. постоянное положительное давление в дыхательных путях); этот термин применяют и в отечественной литературе.

Аппарат для CPAP-терапии состоит из бесшумного компрессора, подающего в маску, плотно надеваемую на лицо больного, через гибкую трубку поток воздуха под давлением 4–20 мм вод. ст. Аппараты последних моделей компактны, обеспечивают фильтрацию, увлажнение и подогрев воздуха и автоматически создают оптимальный уровень лечебного давления (APAP). Созданы также аппараты, позволяющие устанавливать разные уровни давления на вдохе и выдохе (BiPAP). Адаптация больного к повышенному давлению воздуха в большинстве аппаратов достигается постепенным (в течение 10–45 мин) повышением давле-

ния, что позволяет больному заснуть с маской на лице. Однако существенных преимуществ этих модификаций перед стандартными аппаратами не отмечено.

К числу осложнений CPAP-терапии относятся ринорея, сухость слизистой оболочки носа и носовые кровотечения.

Общепринятыми показаниями к применению CPAP-терапии служат: 1) ИАГ >30 в час независимо от наличия клинических симптомов; 2) ИАГ от >5 до <30 в час, если выявлен хотя бы один из следующих симптомов: а) дневная сонливость; б) нарушения памяти; в) психоэмоциональные расстройства; г) бессонница; д) документированные поражения ССС (АГ, ИБС или острые НМК). При легких формах СОАС (ИАГ <20 при отсутствии клинических проявлений и сопутствующих ССЗ) CPAP-терапия не показана. Абсолютные противопоказания к ней отсутствуют [61].

Применение CPAP в настоящее время представляет собой наиболее распространенный метод лечения больных с СОАС: его получают до 80% больных. Подбор режима работы аппарата должен проводить квалифицированный специалист (по возможности в области патологии сна). Эффективность лечения контролируют повторной регистрацией ПСГ. Частота развития осложнений и летальность у больных с СОАС при проведении данного вида лечения значительно снижается.

В исследовании R.Kanagala и соавт. наблюдали 39 больных с СОАС и рецидивирующей мерцательной аритмией, 27 из них CPAP-терапию не получали или она проводилась неадекватно. Рецидивы мерцательной аритмии у этих больных в течение 12 мес возникали почти в 2 раза чаще, чем у больных, получавших адекватную CPAP-терапию.

В последние годы накапливается интересная с научной точки зрения и крайне важная для клинической практики информация о возможностях применения CPAP-терапии у больных с тяжелыми брадиаритмиями, обусловленными СОАС. Имеющийся опыт, в том числе результаты исследований, проводящихся в Институте клинической кардиологии им.А.Л.Мясникова, показывают, что у небольшой доли пациентов, имеющих доказанную связь развития тяжелой брадиаритмии или периодов длительной асистолии с эпизодами остановки дыхания во время сна, применение CPAP-терапии позволяет избежать имплантации искусственного водителя ритма сердца, даже при наличии абсолютных, с точки зрения степени выраженности брадикардии, показаний к такому виду вмешательства.

Заключение. В последние годы опубликовано значительное число работ, посвященных СОАС и его связи с патологией ССС. Однако многие аспекты этой проблемы требуют дальнейшего изучения и уточнения. Установлены не все механизмы связей между СОАС и патологическими состояниями ССС.

Большинство исследователей сообщают об относительно большой распространенности ССЗ у больных с СОАС и о той или иной форме их связи с СОАС. Отмечают, что ряд таких патологических состояний (например, АГ, нарушения сердечного ритма и проводимости) приобретают более благоприятное течение, если лечение СОАС оказывается эффективным [63].

В то же время существует мнение, основанное на анализе данных 54 эпидемиологических исследований, о том, что большая часть этих работ была недостаточно четко организована и многие данные о связи между СОАС и патологией ССС неубедительны [64]. Авторы анализа считают, что влияние СОАС на здоровье населения сильно преувеличивалось. Несмотря на это, практический врач уже сегодня должен иметь четкое представление о сущности СОАС, методах его диагностики и лечения, возможных осложнениях и сопутствующих ему заболеваниях.

Следовало бы уделить больше внимания разработке новых скрининговых методов для популяционных исследований. ПСГ – слишком громоздкий и дорогостоящий метод. Многие популяционные исследования проводились в стационарных условиях из-за необходимости применения ночной ПСГ. Это затрудняет и удорожает проведение подобных исследований. Необходима портативная аппаратура для скрининга больших популяций и отбора больных, которых целесообразно направлять с целью углубленного исследования в стационар. Разработан ряд более простых и дешевых методов, однако их диагностическая информативность по сравнению с ПСГ требует специального изучения.

Относительно небольшое количество исследований было посвящено состоянию органов-мишеней при СОАС: головного мозга, легочной артерии, сердца. Результаты этих исследований в целом неоднородны, а нередко и противоречивы.

Представляется интересным и перспективным продолжение работ, посвященных изучению влияния СОАС на развитие нарушений сердечного ритма и проводимости, с одной стороны, и влияния СРАР-терапии на эти нарушения у больных с нарушениями дыхания во время сна – с другой. Описаны различные формы аритмий сердца у больных с остановками дыхания во время сна. Среди них такие, как желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, персистирующая наджелудочковая тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, а также пароксизмальная желудочковая тахикардия или персистирующий ускоренный идиовентрикулярный ритм. Однако данные литературы о частоте выявления этих аритмий и нарушений проводимости сердца весьма разноречивы.

При СОАС с тяжелыми проявлениями брадикардии, вызванной обструкцией дыхательных путей, обычно не удается обнаружить электрофизиологических признаков нарушения функции структур проводящей системы сердца. Однако прогноз в отношении 5-летнего риска развития синкопальных состояний или остановки сердца у этих больных, при условии проведения СРАР-терапии, вполне благоприятен [55].

Главное препятствие для максимально широкого применения СРАР-терапии – неудобства, которые она причиняет больным. По данным разных исследований, постоянно используют этот вид лечения в домашних условиях 55–65% больных, у которых она оказалась высокоэффективной в условиях стационара. Возможности амбулаторного применения СОАС существенно ограничивает дороговизна существующей аппаратуры [65]. Необходимо совершенствование аппаратов для СРАР-терапии в амбулаторных условиях. Необходима

также более убедительная разъяснительная работа с больными, а при необходимости и привлечение к ней психотерапевта, что позволит оптимизировать лечение подобных больных.

Несмотря на то что было проведено несколько клинических контролируемых исследований, исходящих из предположения о связи между повышенной свертываемостью крови, тромбозом и нарушениями дыхания во время сна, достоверные данные, базирующиеся на широкомасштабных хорошо контролируемых исследованиях, отсутствуют. Неизвестно, какую роль могла бы играть антикоагулянтная терапия у больных с нарушениями дыхания во время сна.

Весьма сложной представляется взаимосвязь нарушений дыхания во сне и ИБС. Прежде всего необходимо определить механизмы, лежащие в основе повышенного риска ИБС при нарушениях дыхания во время сна. Если эти нарушения являются независимым ФР развития ИБС, возникает вопрос, опосредовано ли их действие изменениями функций вегетативной нервной системы на фоне гипоксии, воспалительными процессами или протромботическим состоянием. Возможно также, что связь между нарушениями дыхания во сне и ИБС первично определяется нарастанием распространенности ожирения, инсулинорезистентности и АГ.

Неясно, каким образом нарушения дыхания во сне влияют на естественное развитие леченой или нелеченой ХСН. Неизвестно также, способно ли лечение СОАС улучшить исход при ХСН. Для выяснения этих вопросов необходимы широкомасштабные рандомизированные клинические исследования.

Мало изучена распространенность нарушений ритма сердца и частота различных аритмий среди больных с нарушениями дыхания во время сна. Неизвестна прогностическая значимость аритмий и нарушений проводимости сердца, наблюдаемых у больных с нарушениями дыхания во время сна. Разноречивы сведения о том, позволяет ли эффективное лечение нарушений дыхания во время сна существенно уменьшить риск возникновения аритмий и оказать благоприятное влияние на частоту развития ССЗ и летальность от них.

Несмотря на большое количество опубликованных за последние десятилетия результатов исследований, определивших исключительное значение нарушений дыхания во время сна, включая СОАС, с социальной и эпидемиологической точек зрения, на разработку надежных методов диагностики этих состояний и их эффективного лечения, практически все аспекты проблемы все же требуют дальнейшего углубленного изучения с применением современных методов исследования.

Literatura

1. Gastaut H, Tassarini C, Duron B. Etudes polygraphiques des manifestations épisodiques (hypnique et respiratoire) du syndrome de Pickwick. *Rev Neurol* 1965; 112: 568–79.
2. Jung R, Kublo W. Neuropsychological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog. Brain Res* 1965; 18: 140–59.
3. McGregor MI, Block AJ, Ball WS. Serious complications and sudden death in the Pickwickian syndrome. *Johns Hopkins Med J* 1970; 126–127: 279–95.
4. Phillipson EA. *Wake up, America. A Report of the National Com-*

- mission on Sleep Disorders Research, 1993.
5. Sbabar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
 6. Guilleminault C, Eldridge F, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–8.
 7. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 1998; 21 (7): 701–6.
 8. Калинин А.Л. Синдром обструктивного апноэ сна – фактор риска артериальной гипертензии (обзор). *Артериал. гипертен.* 2003; 9 (2): 37–41.
 9. Peppard PE, Young T, Palta MP et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000; 282: 3015–21.
 10. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3 (3–4): 221–4.
 11. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
 12. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–6.
 13. Waller P, Bhopal RS. Is snoring a cause of vascular disease? *Lancet* 1989; 1: 143–6.
 14. Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Brit Med J* 1987; 294: 16–9.
 15. Jemum P, Hein HO, Suadicani P et al. Risk of ischemic heart disease in self-reported snorers. *Chest* 1995; 108: 138–42.
 16. Young T, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for relationship. *Sleep* 2000; 23: 122–6.
 17. Palmer LJ, Buxbau SG, Larkin EK et al. Genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *Am J Respir Crit Care Med* 2004.
 18. Вейн А.М., Елизулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне. М.: Эйдос-Медиа, 2002.
 19. Лопатин А.С., Бузунов Р.В., Смушко А. М. и др. Храп и синдром обструктивного апноэ во сне. *Рос. ринол.* 1998; 4: 17–32.
 20. Вейн А.М. Медицина сна (лекция). «Кремлевская медицина». *Клинич. вестн.* 1998; 5 (дополнит. номер): 70–2.
 21. Hedner J, Ejjnell H, Sellgren J et al. Is high and fluctuating muscle-nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 1988; 6 (4), Suppl.: 5520–37.
 22. Baylor P, Mouton A, Shamooh HH, Goebel P. Increased norepinephrine variability in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Med* 1995; 99 (6): 611–6.
 23. Lin CC, Zan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993; 16 (1): 37–9.
 24. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
 25. Angell-James JE, DeBurg-Daly C. Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by pulmonary inflation reflex. *J Physiol (London)* 1969; 201: 87–104.
 26. Masuyama S, Shimozaki T, Kobchiyama S et al. Heart rate depression during sleep apnea depends on hypoxic chemosensitivity. A study at high altitude. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 39–42.
 27. Andreas S, Hajak G, Breska B von et al. Changes in heart rate during obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; 5: 853–7.
 28. Zuillich C, Devlin T, White PD. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69: 1286–92.
 29. Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147–65.
 30. Ziegler MG, Mills PJ, Loredi JS et al. Effect of continuous positive airway pressure on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001; 120: 887–93.
 31. Kuna ST, Remmers JE. Pathophysiology and mechanisms of sleep apnea. Abnormalities of respiration during sleep. Orlando: Grune & Stratton. 1986; 63–94.
 32. Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994; 344: 643–5.
 33. Douglas NJ. The sleep apnea/hypopnea syndrome and snoring. ABC of sleep disorders. London: BMJ Publishing group, 1993; 19–22.
 34. Houvelingen van KG, van Uffeln R, van Villet ACM. Sleep apnea syndrome (Review). *Eur Heart J* 1999; 20: 858–66.
 35. ASDA. A review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20 (6): 423–67.
 36. Downey et al. Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognised. *Sleep* 1993; 16 (7): 620–3.
 37. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press Inc. 1990.
 38. Bokinsky G, Miller M, Ault K et al. Spontaneous platelet activation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995; 108: 625–30.
 39. Chin K, Obi M. New insights into the therapy and pathophysiology of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology* 1998; 3: 139–43.
 40. Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283 (14): 1829–36.
 41. Netzer N, Werner P, Jochums I et al. Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. *Stroke* 1998; 29 (1): 87–93.
 42. Friedlander AH, Friedlander IK, Yueh R, Littner MR. The prevalence of carotid atheromas seen on panoramic radiographs of patients with obstructive sleep apnea and their relation to risk factors for atherosclerosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57 (5): 516–21; discussion 521–2.
 43. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM et al. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol* 2000; 247 (1): 41–7.
 44. Placidi F, Diomedei M, Cupini LM et al. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res* 1998; 7 (4): 288–92.
 45. Hedner J, Ejjnell H, Caidabl K. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens* 1990; 8: 941–6.
 46. Guilleminault C, Shiomi T, Stoobs R, Schnittger I. Electrocardiographic studies in adults and children presenting with obstructive sleep apnea or heavy snoring. In: *Sleep and cardiorespiratory control*. Eds. C.Gaultier et al. Montrouge: John Libby Eurotext 1991; 95–103.
 47. Nijjima M, Kimura H, Edo H et al. Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 1766–72.
 48. Kang J, Kimura H, Nijjima M et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea associated with daytime pulmonary hypertension. *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 35 (11): 1173–8.
 49. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J et al. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14 (1): 179–84.
 50. Saarelainen S, Lehtimäki T, Jaakkola O et al. Autoantibodies against oxidised low-density lipoprotein in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37 (5): 517–20.

51. Brodsky M, Wu D, Denes P et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 men medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39: 390–5.
52. Shepard Jr JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437–58.
53. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA et al. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 53: 126–31.
54. Harbison J, O'Reilly P, MacNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnoea syndrome: effects of nasal continuous airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591–5.
55. Grimm W, Koebler U, Fus E et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradycardias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000; 86: 688–92.
56. Jung F, DiMarco JP. Treatment strategies for atrial fibrillation. *Am J Med* 1998; 104: 272–86.
57. Marco T, Gulsby S, Rabben T et al. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron. Artery Dis* 1996; 7: 475–8.
58. Gula LJ, Krabn AD, Skanes AC et al. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004; 90: 341–52.
59. Kaufmann F et al. The relation between snoring and smoking, body mass index, age, alcohol consumption and respiratory symptoms. *Eur Resp J* 1989; 2: 599–603.
60. Sullivan CE, Issa FG, Berton-Johnes M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure therapy. *Lancet* 1981; 1: 862–5.
61. Ерошина В.А., Бузунов П.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна. Ред. В.С.Гасымин. М.: Изд. ГМУ Управления делами Президента РФ, 2005.
62. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al. Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107 (20): 2589–94.
63. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2004*. Chichester, UK: John Wiley & S.
64. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. *Circulation* 2004; 109: 951–7.
65. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 618–21.

И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк

Возможности патогенетической терапии больных с легочной гипертензией: реалии и перспективы

ФГУ РК НПК МЗ РФ, Отдел системных гипертензий

Аннотация

Результатом проведения значительного числа рандомизированных контролируемых исследований у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) за рубежом стало успешное внедрение в клиническую практику лекарственных препаратов – антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ), про-станойдов, ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Доказано, что у больных с ЛАГ разной этиологии бозентан (траклир) – АРЭ, блокирующий рецепторы типа А и В, улучшает функциональный и гемодинамический статус, а также качество жизни. Для лечения больных с ЛАГ в России успешно применяют простагландин E1 (вазапростан) для внутривенного введения и ингаляционный оксид азота.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, оксид азота, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа.

I.E. Chazova, T.V. Martynyuk

Pathogenetic therapy possibilities in patients with pulmonary hypertension: realities and prospects

Department of Systemic Hypertensions, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation

Annotation

Numerous randomized controlled studies conducted in patients with pulmonary hypertension (PH) in foreign countries have resulted in the successful clinical introduction of drugs, such as endothelin receptor antagonists (ERA), prostanoids, and phosphodiesterase type 5 inhibitors. Evidence has been provided that bosentan (traclir) is an ERA that blocks types A and B receptors improves functional and hemodynamic status and quality of life in patients with PH of varying etiology. The treatment of patients with PH in Russia successfully uses intravenous prostaglandin E1 (vasaprostan) and inhalational nitric oxide.

Key words: *pulmonary hypertension, prostaglandins, endothelin receptor antagonists, nitric oxide, phosphodiesterase type 5 inhibitors.*

Контактная информация:

Чазова Ирина Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий ИКК им. А.Л. Мясникова

Мартьянок Тамила Витальевна – старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук
Контактный телефон: 4146450, e-mail: trubkiniv@mail.ru

Для лечения больных легочной гипертензией (ЛГ) ранее обычно применяли антагонисты кальция (АК), антикоагулянты, сердечные гликозиды и диуретики. В настоящее время их рассматривают как средства традиционной терапии. Однако после проведения ряда рандомизированных контролируемых исследований у больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) за рубежом стали успешно внедрять в клиническую практику новые лекарственные препараты: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), простагоиды, ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) [1]. В настоящее время с применением этих препаратов, воздействующих на патогенетические механизмы заболевания, связаны надежды на возможность замедлить прогрессирование тяжести болезни, вызвать реверсию изменений легочных сосудов, улучшить прогноз больных и качество их жизни.

Простагландины

Простагландины (ПГ) являются медиаторами многих биологических функций, в числе которых и регуляция сосудистого тонуса. В 1980-е годы клиническое применение ПГ ограничивалось проведением острых проб для определения реактивности легочных сосудов. Однако позднее выяснилось, что позитивный эффект длительного применения ПГ отмечается даже при ЛАГ с отрицательной острой пробой на вазореактивность. У этих больных наблюдалось значительное клиническое и гемодинамическое улучшение при длительном лечении, достигалось более существенное по сравнению с результатами острой пробы снижение легочного сосудистого сопротивления [1]. Благоприятные результаты получены как у больных с идиопатической ЛГ (ИЛГ), в том числе у детей, так и с ЛАГ, развившейся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, при пороках сердца с системно-легочными шунтами (в том числе после хирургической коррекции), при ВИЧ-инфекции, портолегочной ЛАГ [1, 2].

Первым из ПГ, успешно примененных для лечения больных с ЛАГ, был ПГЕ1 – вазодилатирующий препарат с антиагрегационным и антипролиферативным действием. Благодаря очень короткому периоду полувыведения (3–5 мин) можно быстро титровать дозу до максимальной величины и при необходимости почти моментально остановить действие препарата. В легких инактивируются 90% ПГЕ1, поэтому при внутривенном введении его поступление в большой круг кровообращения ничтожно мало, вследствие чего не отмечается выраженной системной артериальной гипотонии. В нашей стране из этого класса препаратов используется только ПГЕ1 (вазапростан) для внутривенного введения [1, 2]. Начальная скорость инфузии составляет 5–10 нг/кг/мин с постепенным увеличением до 30 нг/кг/мин. Мы проводим 2–3-недельные кур-

сы лечения пациентов с ЛАГ вазопростаном в дозе 40–80 мкг/сут на фоне длительного применения АК. Позитивные изменения клинической картины, увеличение толерантности к физической нагрузке сопровождаются достоверным улучшением показателей газообмена, по данным спирометрической пробы. Побочные эффекты (головная боль, боль в животе, нижних конечностях, нижней челюсти, беспокойство, покраснение лица) возникали редко и устранялись при снижении скорости инфузии. Системная артериальная гипотония не отмечалась ни у одного пациента.

Простациклин – мощный эндогенный вазодилататор с богатым спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным), направленных на предотвращение ремоделирования легочных сосудов, уменьшение тяжести повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ЛАГ разной этиологии установлено нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствуют снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях и уменьшение экскреции метаболитов простациклина с мочой. Это является основанием для использования простациклина и его аналогов для лечения пациентов с ЛАГ, хотя не установлено, является ли нарушение продукции простациклина причиной или следствием этого заболевания. Эпопростенол (простациклин) в виде внутривенной инфузии в Европе и США рекомендуется для лечения больных с ЛАГ III и IV функционального класса (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения [2].

В ближайшее время в России ожидается регистрация ингаляционной формы препарата илопроста (вентавиаса). Это синтетический химически стабильный аналог простациклина, выпускаемый в формах для внутривенного введения, приема внутрь и аэрозоля для ингаляций. В 2003 г. в Европе, Австралии и Новой Зеландии препарат был рекомендован для лечения больных с ЛАГ II–IV ФК для повышения толерантности к физическим нагрузкам, смягчения клинической симптоматики, улучшения легочной гемодинамики, предотвращения прогрессирования тяжести заболевания [3].

Ингаляционная форма илопроста обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции. История ингаляционной терапии больных с ЛАГ началась более 10 лет назад с использования оксида азота (NO). Интраацинарные легочные артерии тесно окружены альвеолами, поэтому при альвеолярной доставке лекарственное вещество (диаметр частиц не более 3–5 мкм) воздействует непосредственно на сосуды, что позволяет достичь снижения среднего давления в легочной артерии на 10–20% от исходного. Преимущество ингаляционного пути доставки препарата связано с тем, что он позволяет достичь хорошо вентилируемые участки легочной ткани. Сле-

При легочной артериальной гипертензии

Траклир – краеугольный камень терапии

■ Траклир (бозентан) – первый препарат из нового класса антагонистов рецепторов эндотелина.

■ Единственный антагонист рецепторов эндотелина, зарегистрированный в России.

■ Выпускается в таблетках для приема внутрь по 62,5 мг и 125 мг.



Строим будущее правильно с самого начала



Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по применению.

За дополнительной информацией обращайтесь в ООО "Астелион Фармасьютикалз РУС"
115035 Москва, ул. Садовническая 82 стр. 2, Бизнес центр "Регус". Тел. (495) 641-18-09, 641-18-25.

Источники:

Galiè N et al. (2004) Eur Heart J 25 (24), 2243-78

Инструкция по медицинскому применению препарата Траклир

довательно, селективная вазодилатация сопровождается улучшением соотношения вентиляция – перфузия. Наиболее эффективное влияние на легочную гемодинамику оказывает ингаляция с использованием ультразвукового небулайзера, обеспечивающего меньшую потерю субстанции при длительности ингаляции около 5 мин по сравнению с эффектом ингаляции 10–15-минутной длительности при использовании обычного небулайзера. Ультразвуковым небулайзерам следует отдать предпочтение также с точки зрения комфорта для пациента и стоимости лечения.

Период полувыведения илопроста составляет 20–25 мин, продолжительность действия – 45–60 мин, что требует проведения 6–12 ингаляций аэрозоля в сутки для поддержания стабильного эффекта.

Ингаляционный илопрост более эффективно снижает давление в легочной артерии, чем NO [4]. В острой пробе у больных с ЛАГ ингаляционный илопрост в течение нескольких минут приводит к снижению давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, увеличению сердечного выброса. При этом влияние на показатели системной гемодинамики минимально.

Противопоказанием к назначению илопроста является гиперчувствительность к этому препарату. Илопрост может усилить эффект вазодилаторов и антигипертензивных препаратов, увеличить риск возникновения кровотечения при сопутствующем назначении антикоагулянтов. Из побочных эффектов следует отметить кашель, головную боль, гиперемиию лица, тошноту, боль в челюсти, бессонницу.

АРЭ

Эндотелин 1 (ЭТ1) – пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток (ГМК). Эффекты ЭТ1 реализуются за счет его связывания с двумя типами рецепторов: А (ЭТА), расположенных на ГМК, и В (ЭТВ), расположенных на эндотелиальных и ГМК [4]. Активация этих рецепторов ГМК вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция рецепторов ЭТВ способствует клиренсу ЭТ1 в легких, увеличению продукции NO и освобождению простаглицлина. Исследования экспрессии ЭТ1 в легочной ткани подтвердили его роль в патогенезе ЛАГ, однако не установлено, повышенная продукция ЭТ1 является причиной или следствием заболевания. Активация системы ЭТ1 у больных с ЛАГ является основанием для применения АРЭ, блокирующих рецепторы ЭТА или одновременно оба типа рецепторов (ЭТА и ЭТВ).

Бозентан (траклир) – единственный неселективный препарат из класса АРЭ, зарегистрированный в нашей стране для лечения больных с ЛАГ разной этиологии II–IV ФК. С 2001 г. он применяется для лечения больных ЛАГ III–IV ФК в США, Европе, Канаде, Австралии, Японии с целью улучшения переносимости нагрузок, снижения темпов прогрессирования тяжести заболевания.

Бозентан может вызывать зависимое от дозы снижение уровня гемоглобина и гематокрита, поэтому следует назначать общий анализ крови через 1 и 3 мес от начала лечения, затем каждые 3 мес. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возмож-

ного тератогенного действия препарата. Биодоступность бозентана составляет 50%; 98% препарата связываются с белками плазмы. Период полувыведения составляет около 5 ч. Противопоказаниями к его назначению являются беременность, лактация, гиперчувствительность, сопутствующая терапия циклоспорином А или глибуридом.

В ряде рандомизированных исследований бозентан у больных с ЛАГ доказал свою способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры [4, 5].

Важнейшими пилотными исследованиями по применению бозентана при ЛАГ были исследование 351 и BREATHE-1 (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy). Схемы этих рандомизированных двойных слепых контролируемых плацебо исследований были сходными, за исключением используемых дозировок препарата и длительности периода достижения до оценки первичной конечной точки – динамики дистанции в пробе с 6-минутной ходьбой (6-МХ). Все больные с ЛАГ (ИЛГ и ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией), включенные в исследование 351, имели III ФК, в то время как в исследовании BREATHE-1 примерно 10% пациентов с ЛАГ имели IV ФК [6].

В исследовании 351 у больных с ЛАГ лечение бозентаном привело к значительному улучшению результатов пробы с 6-МХ: увеличению дистанции в среднем на 7–12-й неделе. У больных, принимавших плацебо, отмечалось ухудшение показателей этой пробы по сравнению с исходными. К 12-й неделе лечения в достигаемой при пробе с 6-МХ дистанции разница между двумя группами составила 77 м ($p=0,021$).

В исследовании BREATHE-1 к 16-й неделе лечения в группе пациентов, принимавших бозентан, дистанция при пробе с 6-МХ увеличилась на 36 м. С учетом отрицательной динамики этого показателя в группе плацебо (-8 м) средняя разница между группами составила 44 м ($p<0,001$). Наибольший прирост дистанции в пробе с 6-МХ (+46 м) отмечался у больных, получавших бозентан в дозе 250 мг 2 раза в день, однако при этом у 14% из них более чем в 3 раза повышалась активность трансаминаз. При лечении бозентаном в дозе 125 мг 2 раза в день подобная отрицательная динамика этих ферментов наблюдалась только у 4% больных.

В исследовании 351 функциональное улучшение, по данным пробы с 6-МХ, у больных с ЛАГ подтверждалось при оценке гемодинамических параметров (достоверное снижение общего легочного сосудистого сопротивления – ОЛСС), систолического давления в легочной артерии, давления заклинивания легочной артерии, давления в правом предсердии; повышение сердечного индекса). В исследовании BREATHE-1 лечение бозентаном приводило к улучшению систолической функции правого желудочка и раннего диастолического наполнения левого желудочка, уменьшению дилатации правого желудочка и увеличению размера левого желудочка. Положительная динамика показателей с доказанным прогностическим значением таких, как индекс Tei, и устранение выпота в перикарде у пациентов с ЛАГ свидетельствовали о способности бозентана замедлять темпы прогрессирования тяжести заболевания [6].

Итак, в этих исследованиях впервые показано, что у больных с ЛАГ бозентан способствует увеличению толерантности к физическим нагрузкам, улучшению ФК, гемодинамических и эхокардиографических параметров, времени до клинического ухудшения (смерть, трансплантация легких, предсердная септостомия, потребность в присоединении к блокаде ЭТ1, простаноидов). В дополнительном открытом исследовании было показано, что эффективность бозентана сохраняется при многолетнем лечении, достоверно повышается выживаемость больных с ЛАГ по сравнению с выживаемостью этих больных, по данным регистра Национальных Институтов здоровья (NIH) США.

Бозентан назначают в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в день, затем через 4 нед рекомендуется увеличить дозу до 125 мг 2 раза в день. Необходимо осуществлять ежемесячный контроль за активностью трансаминаз. В среднем у 7–10% больных (чаще при назначении максимальной суточной дозы бозентана) увеличивалась активность трансаминаз более чем в 3 раза по сравнению с нормой; отмена препарата приводила к ее нормализации. Наиболее частые побочные эффекты бозентана – головная боль, гиперемия лица, отеки ног, анемия, заложенность носа, назофарингит.

На протяжении ряда лет доказательная база по применению бозентана у больных с ЛАГ постоянно пополнялась. В исследовании BREATHE-3 показано, что бозентан значительно улучшает гемодинамические показатели у детей с ЛАГ старше 8 лет во всех весовых группах. Изменения дистанции 6-MX и других показателей толерантности к нагрузкам при этом не достигали статистической значимости.

В открытом неконтролируемом исследовании BREATHE-4 для оценки эффективности и безопасности бозентана были включены 16 пациентов с ЛАГ III–IV ФК, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, и стабильным на протяжении последних 3 мес до включения в исследование течением заболевания. Пациенты получали бозентан в дозе 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 нед, а затем в дозе 125 мг 2 раза в день в течение 12 нед. В результате 16-недельного лечения бозентаном отмечалось значительное увеличение дистанции при пробе с 6-MX по сравнению с исходным (+91м, $p < 0,001$), улучшение ФК у 80% пациентов на I или II градации. Лечение бозентаном приводило к достоверному улучшению гемодинамических и эхокардиографических параметров, показателей качества жизни по шкале EQ5D, которая отражает осознание пациентом своего состояния здоровья и его динамику, а также по шкале SF-36, отражающей ряд аспектов физического и умственного функционирования. Важно отметить, что лечение бозентаном не влияло на эффективность антиретровирусной терапии. Не наблюдалось существенных лекарственных взаимодействий между бозентаном и антиретровирусными препаратами.

В контролируемом плацебо исследовании BREATHE-5 эффективность бозентана отмечена у 54 больных с синдромом Эйзенменгера. К 16-й неделе лечения отмечалось увеличение толерантности к физической нагрузке и позитивные изменения гемодинамических параметров.

В исследовании BENEFIT (BosEntan in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) у 157 больных с хронической тромбоэмболией легочной артерии терапия бозента-

ном приводила к существенному снижению ОЛСС и уменьшению индекса одышки по Боргу. Таким образом, имеются убедительные данные, свидетельствующие об эффективности препарата у детей с ЛАГ, пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, с синдромом Эйзенменгера, с хронической тромбоэмболией легочной артерии.

Важные данные, свидетельствующие о необходимости раннего начала лечения, получены в проспективном рандомизированном контролируемом плацебо исследовании EARLY (Endothelin Antagonist tRial in miLdly symptomatic PAH patients). Несмотря на умеренно выраженную клиническую симптоматику и сохранную толерантность, у 185 больных со II ФК в результате 6-месячного лечения бозентаном у больных отмечалось высокодостоверное снижение ОЛСС, а у 14% больных, принимавших плацебо, – клиническое ухудшение (в группе получавших бозентан – у 3,2%). Снижение вероятности развития клинического ухудшения у больных, принимавших бозентан в течение 6 мес, составило 70%. Признаки прогрессирования тяжести ЛАГ отмечались почти у 10% больных, получавших плацебо, и только у 1,1% принимавших бозентан [7].

Данные исследования EARLY подчеркивают важность ранней диагностики и незамедлительного начала лечения даже у больных с невыраженной клинической симптоматикой, что позволяет замедлить темпы прогрессирования тяжести заболевания. Открытая программа по изучению влияния раннего начала лечения бозентаном на отдаленные исходы у больных с ЛАГ II ФК продолжается.

Таким образом, в настоящее время показано, что у больных с ЛАГ разной этиологии бозентан (траклир) улучшает функциональный, гемодинамический статус, качество жизни больных и этот эффект является долгосрочным.

За рубежом для лечения ЛАГ применяют также селективные АРЭ, связывающиеся с рецептором ETA, – ситаказентан и амбризентан.

Ситаказентан (телин) – АРЭ, обладающий высокой биодоступностью при приеме внутрь (>90%) и длительным действием (период полувыведения 10 ч). Ситаказентан в дозе 100 мг 1 раз в сутки рекомендован для лечения больных с ЛАГ III ФК для улучшения толерантности к физическим нагрузкам. Доказательная база о эффективности и безопасности препарата у больных с ЛАГ основывается на результатах серии рандомизированных исследований STRIDE (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise) [8].

Амбризентан (летаирис) – несульфонамидный АРЭ в 2007 г. одобрен Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств США для лечения больных с ЛАГ II–III ФК в дозе 5 и 10 мг/сут для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования тяжести заболевания.

В 12-недельных рандомизированных контролируемых плацебо исследованиях ARIES-1 и ARIES-2 (Ambrisentan in PAH – a phase III, Randomized, Double-blind, placebo-controlled, multicenter, Efficacy Study of Ambrisentan on Subjects with pulmonary arterial hypertension) оценивали эффективность и безопасность амбризентана в дозах 2,5, 5 и 10 мг у 393 больных с ЛАГ [9]. Лечение сопровождалось существенным увеличением дис-

танции при пробе с 6-МХ к 4-й неделе лечения независимо от дозы. К 12-й неделе улучшение этого показателя имело зависимый от дозы характер: при лечении препаратом в дозе 2,5 мг на 31 м, в дозах 5 и 10 мг – на 51 м. На фоне лечения стабилизировалось состояние больных, уменьшалась потребность в трансплантации, проведении предсердной септостомии, госпитализациях по поводу нарастания тяжести ЛАГ. При длительном наблюдении в рамках открытого исследования за 383 больными, получавшими амбризентан, 95% из них оставались в живых в течение 1 года и 94% продолжали принимать препарат.

NO и ингибиторы ФДЭ-5

NO – мощный эндогенный вазодилатор, селективно воздействующий на сосуды малого круга кровообращения. NO образуется из L-аргинина с помощью зависимой от кальция NO-синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в ГМК артерий и артериол, повышая уровень циклического гуанозинфосфата (цГМФ), который запускает каскад реакций, приводящих к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Поступая в системный кровоток, NO инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов.

Многочисленные факторы определяют образование NO. Это экспрессия гена NO-синтазы, активность NO-синтазы и ФДЭ, обеспечивающих регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическое окисление NO. Для лечения больных с ЛАГ возможно использование ингаляционного NO, субстрата для его синтеза L-аргинина, а также ингибиторов ФДЭ [1].

В 1980-е годы ингаляцию NO использовали с целью проведения острых фармакологических проб для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилаторов. Описаны случаи эффективного и безопасного применения ингаляций NO максимально до 1,5 г у больных с ИЛГ [1]. В отделе системных гипертензий НИИ клинической кардиологии РКНПК накоплен позитивный опыт проведения курсовой терапии (в течение 2–3 нед) ингаляционным NO 20–40 частиц на миллион в течение 5–6 ч в сутки больным с ЛАГ разной этиологии.

Силденафил – мощный селективный ингибитор зависимой от цГМФ ФДЭ-5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение ОЛСС и перегрузки правого желудочка. В 2005 г. силденафила цитрат (ревацио) в дозе 20 мг 3 раза в сутки был одобрен к применению Администрацией по контролю качества продуктов питания и лекарственных средств (США) для лечения больных ЛГ II–IV ФК с целью улучшения переносимости ими физических нагрузок. Однако в России этот препарат, к сожалению, пока не зарегистрирован.

История применения силденафила у больных с ЛАГ необычна. Препарат первично изучали у больных со стенокардией. В настоящее время силденафил как безопасный и эффективный препарат для лечения эректильной дисфункции используют более 26 млн мужчин во всем мире. Важное дополнительное свойство препарата – влияние на давления в легочной артерии (ДЛА), обнаружили британские ученые. В Лондонской больнице Hammersmith было впервые показано,

что силденафил способен предотвратить легочную вазоконстрикцию в ответ на гипоксию у здоровых добровольцев.

К настоящему времени накоплены убедительные данные о хорошей эффективности и переносимости силденафила при ЛАГ разной этиологии [10]. В программе SUPER у больных с ЛАГ силденафил вызывал снижение ОЛСС и ДЛА, увеличивал сердечный выброс, улучшал ФК и толерантность к нагрузкам. Отмечено, что больным с тяжелым поражением легких необходимо соблюдать осторожность при приеме силденафила в связи с возможным ухудшением показателей газообмена.

Важными достоинствами препарата является отсутствие гепатотоксичности и возможность приема внутрь. Противопоказаниями к назначению силденафила являются гиперчувствительность, постоянный или эпизодический прием нитратов в любых формах. Сопутствующее применение кетоназола, эритромицина, циметидина повышает, а рифампицина – снижает в крови концентрацию силденафила. Наиболее частые побочные эффекты силденафила – головная боль, гиперемия лица, затруднение носового дыхания, нарушение сна, диспепсия.

Таким образом, последние 10–15 лет подарили пациентам, страдающим ЛАГ, надежду на улучшение прогноза и качества их жизни. За рубежом перечисленные выше препараты включены в специальные программы, с помощью которых больные с ЛАГ получают лечение дорогостоящими лекарственными средствами бесплатно. В нашей стране назначение новых высокоэффективных препаратов больным с ЛАГ также требует привлечения государственных источников финансирования. Функционирование регистра больных с ЛАГ и льготное обеспечение пациентов, страдающих этим тяжелым недугом, необходимыми лекарственными препаратами поможет им не только выживать, но и жить полноценной жизнью.

Литература

1. Рекомендации ВНОК «Диагностика и лечение легочной гипертензии». М., 2007.
2. Badesch BD, Abman SH, Ahearn GS et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based guidelines for clinical practice. *Chest* 2004; 126: 355–625.
3. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322–9.
4. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227–37.
5. Rubin IJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896–903.
6. Sitbon O, Badesch DB, Chamick RN. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247–54.
7. Galie N, Rubin IJ, Hoeper MM et al. Treatment patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study). *Lancet* 2008; 371: 2093–100.
8. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 121: 1860–8.
9. Rubin IJ, Galie N, Badesch DB et al. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension. *Am J Crit Care Med* 2004; 169: A210.
10. Gbofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488–96.

Научный симпозиум «Успехи функциональной диагностики в кардиологии» (проведен 9 июня 2009 г. в рамках Всероссийской научно-практической конференции)

Current Events Scientific Symposium «Successes of Functional Diagnosis in Cardiology» (held within the framework of the All-Russian Scientific-and-Practical Conference on June 9, 2009)

Симпозиум открылся сообщением руководителя центра изучения синкопальных состояний и аритмий у детей ФМБА Л.М. Макарова «Новые ЭКГ-критерии опасных для жизни состояний». Внезапная сердечная смерть (ВСС) и угрожающие жизни аритмии сердца являются достаточно частыми осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний. Выявление пациентов с повышенным риском развития этих заболеваний – одна из актуальных проблем кардиологии. Наряду с давно используемыми методами неинвазивной электрокардиологической диагностики (с определением значения и вариации частоты сердечных сокращений, продолжительности интервала QT , поздних потенциалов желудочков и др.) в последние годы разработаны и эффективно используются новые показатели, к которым относится турбулентность ритма сердца (TRC), индекс «замедления/ускорения» ритма сердца (DC/AC), динамика интервала QT , микровольтная альтернация зубца T, определяемые при холтеровском мониторировании, оценка фрагментирования комплекса QRS и ряд других. Так, современным критерием фрагментации QRS являются наличие более двух пиков зубцов R или S в комплексе QRS , регистрируемых последовательно не менее чем в двух отведениях. Показана высокая информативность фрагментации QRS как маркера риска ВСС у различных групп больных.

«Динамика QT » – новый метод оценки частотной адаптации QT к изменениям интервала R-R на основании анализа коэффициентов линейной регрессии интервалов QT/RR . В настоящее время уже разработаны нормативные критерии оценки и интерпретации изменений динамики QT .

TRC и метод Deceleration/Acceleration Capacity (AC/DC) – это новые методы оценки вариабельности ритма сердца. TRC оценивает состояние важнейшего компонента вегетативной регуляции – кардиохронотропного компонента барорефлекса на основе анализа вариаций интервалов RR после желудочковой экстрасистолы, а метод AC/DC – состояние тонуса вегетативной нер-

вной системы на основе оценки разности соседних интервалов RR во время эпизодов «быстрого» ускорения и замедления ритма сердца. Каждый метод зарекомендовал себя как информативный маркер прогноза сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего риска ВСС. Установлено, что для здоровых лиц характерна симметрия показателей AC/DC ($8,3 \pm 0,93$ мс для DC и $-9,5 \pm 1,1$ мс для AC), в то время как у больных с сердечно-сосудистой патологией и не нарушенными традиционными показателями вариабельности ритма сердца характерна асимметрия соотношения AC/DC. Сочетанное нарушение TRC и AC/DC определяется как «выраженная вегетативная недостаточность» и указывает на повышенный риск ВСС у больных после инфаркта миокарда даже при условии сохранной фракции выброса левого желудочка. Таким образом, полученные в последние годы результаты указывают на актуальность изучения и выделения комбинированных параметров электрического поля сердца при различных заболеваниях сердца, их вклада в патогенез и прогноз заболевания. Одновременно необходимо создание основы для информативного и понятного для врача заключения по оценке новых параметров с целью включения их в протокол по результатам холтеровского мониторирования и других широко используемых электрокардиологических методик.

В сообщении руководителя лаборатории ультразвуковых методов исследования ФГУ РКНПК М.А. Саидовой «Новый взгляд на миокардиальную функцию: от тканевого миокардиального доплера к технологии двумерного стрейна» были убедительно продемонстрированы новые возможности оценки как систолической, так и диастолической функции левого желудочка, которые стали доступны кардиологам с появлением новых ультразвуковых (УЗ) технологий. Особого внимания заслуживают новые критерии «локальной» и «послойной» сократимости, а также сформированный в последнее время комплекс УЗ-показателей миокардиальной диссинхронии.

В докладе ведущего научного сотрудника лаборатории УЗ-методов исследования ФГУ РКНПК

Т.В.Балахоновой «Новые подходы к оценке величины комплекса интима-медиа у пациентов с артериальной гипертонией» нашли отражение положения отечественных и зарубежных рекомендаций относительно нового «редуцированного» варианта УЗ-исследования сонных артерий, разработанного специально для массовых обследований бессимптомных пациентов с артериальной гипертонией (АГ). Акцент при этом типе исследования делается на выявлении ремоделирования сосудистой стенки с утолщением комплекса интима-медиа и/или наличия атеросклеротических бляшек.

Ведущий научный сотрудник отдела новых методов диагностики ФГУ РКНПК Г.В.Рябыкина представила результаты исследования, полученные совместно с А.В.Соболевым, Я.А.Смирновой, Е.Ш.Кожемякиной, Е.В.Щедриной, Л.Н.Лютиковой, Г.А.Нероевой «Суточная вариабельность ритма сердца и результаты нагрузочных проб у женщин, перенесших операцию АКШ». Обследовали больных ИБС женщин в возрасте 64±7 лет, перенесших операцию коронарного шунтирования. Изучали вариабельность ритма сердца (ВРС) в течение суток, в том числе во время проведения нагрузочной пробы, которая сопровождалась проведением дисперсионного картирования.

Анализ суточной ВРС в случаях отказа от проведения нагрузочной пробы и недоведения пробы до субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) позволил связать низкую толерантность к нагрузке с особенностями ВРС. Было выделено два основных варианта распределения ЧСС и сопутствующей синусовой аритмии в течение суток наблюдения: высокая ЧСС с низкой вариабельностью и низкая ЧСС в течение всех суток наблюдения при разной выраженности синусовой аритмии.

Для выявления электрической нестабильности миокарда при нагрузке наиболее информативными оказались параметры дисперсионной карты, характеризующие всю фазу реполяризации левого желудочка (G6), конец деполяризации левого желудочка (G7) и начало деполяризации левого желудочка (G9). Оказалось, что параметр

G9, не связанный прямо с фазой реполяризации, является наиболее информативным при дифференциации нормы и ИБС. Достоверность отличия ИБС от нормы по этому параметру была получена в фазу как нагрузки, так и восстановления.

Старший научный сотрудник отдела атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии СО РАМН (Томск) А.В.Врублевский представил результаты оригинальных исследований, в которых нашли отражения возможности и ограничения высокочастотной трансторакальной эхокардиографии в диагностике патологии магистральных коронарных артерий. Исследование было выполнено с акцентом на оценку резерва коронарного кровотока с помощью новых УЗ-технологий.

Руководитель отдела новых методов диагностики ФГУ РКНПК А.Н.Рогоза в своем сообщении «Перспективы развития методов изучения сосудистой стенки» обсудил проблему полноценной оценки состояния сосудистого русла у больных АГ с учетом рекомендаций ВНОК 2008 г.

Он сообщил о современных, адаптированных для массового применения методиках определения ригидности магистральных артерий, возможностях осциллометрических приборов в определении лодыжечно-плечевого индекса, проблемах выработки должных величин при определении скорости пульсовой волны. Особое внимание было уделено перспективам совершенствования тестов для выявления нарушений вазомоторной функции эндотелия. В специальных исследованиях показано, что современные УЗ-аппараты экспертного класса позволяют анализировать динамику увеличения диаметра плечевой артерии во взаимосвязи с динамикой напряжения сдвига на эндотелии как первичного вазодилатирующего стимула. Для применения в условиях амбулаторно-поликлинического звена рекомендована разработанная в отделе новых методов исследования методика, основанная на регистрации снижения скорости пульсовой волны в артериях верхних конечностей в ходе пробы с реактивной гиперемией.

— * —

Календарь проведения научных мероприятий

Calendar of Scientific Events

Российские научные мероприятия 2000–2010 г.

Октябрь (2009 г.)

6–8

Российский национальный конгресс кардиологов
<http://snk-terapia.ucoz.ru/index/0-9>
 Москва

Декабрь

2–4

IV Национальный конгресс терапевтов
<http://www.nc-i.ru/index.php>
<http://snk-terapia.ucoz.ru/index/0-9>
 Москва

3–4

Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертония и метаболический синдром»
 Ростов-на-Дону

Март (2010 г.)

2–3

VI Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертония»
www.gipertonik.ru
 Москва

Апрель

12–16

XVII Российский национальный конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»
<http://medlife.ru/medlife/documents/information.doc>
 Москва

Май

19–21

Международный конгресс «кардиология на перекрестке наук» совместно с V Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку и XVII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии», посвященные 25-летию юбилею Филиала НИИ кардиологии СО РАМН «Тюменский кардиологический центр»
<http://www.infarkta.net/16323/>
 Тюмень

20–22

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Высокотехнологичные методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов»
<http://www.almazovcentre.ru/info.aspx?id=248>
 Санкт-Петербург

Июнь

2–3

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний»
www.cardioweb.ru
 Москва

Международные научные мероприятия

2009–2010 гг.

Октябрь (2009 г.)

4–7

Аритмии в Венеции – 2009
<http://www.venicearrhythmias.org>
 Венеция, Италия

9–10

6-й Международный конгресс по мужскому здоровью «Почему мужчины умирают раньше и болеют больше»
<http://www.wcmh.info>
 Вена, Австрия

11–14

8-ой Международный конгресс по коронарной болезни сердца (ICCAD 2009)
<http://www.kenes.com/cad>
 Прага, Чехия

20–21

1 Евразийский конгресс кардиологов. 1 Национальный конгресс кардиологов Казахстана Астана, Казахстан

22–23

3-й Индо-Европейский обучающий курс по реваскуляризации
 Париж, Франция

25–27

6-й Международный съезд по проблемам интенсивной кардиологии
<http://www.isas.co.il/cardiac-care2009>
 Тель-Авив, Израиль

25–28

Европейский конгресс по неотложной кардиологической помощи (Acute Cardiac Care)

<http://www.escardio.org/congresses>
Версаль, Франция

Ноябрь

12–14

1-ый Конгресс по жировому гепатозу и метаболическому синдрому
<http://www.akcongress.com/>
Будапешт, Венгрия

14–18

Научная сессия Американской ассоциации сердца
<http://www.americanheart.org>
Орландо, США

Декабрь

3–9

Всемирный форум по клиническим исследованиям в области кардиологии
<http://www.globalcvctforum.com/>
Париж, Франция

6–8

Инновации в области интервенционной кардиологии
<http://www.congress.co.il/ici2009>
Тель-Авив, Израиль

9–12

EUROECHO 2009
<http://www.escardio.org/congresses/>
Мадрид, Испания

10–12

2-я Международная конференция по фиксированным комбинациям в лечении гипертензии, дислипидемии и диабета 2-го типа
<http://www.eshonline.org>
Валенсия, Испания

Январь (2010 г.)

9

4-й симпозиум по хроническим окклюзиям (4th CTO Live 2010)
<http://www.CTO-Live.com>
Сеул, Корея

28–30

1-й Международный конгресс по абдоминальному ожирению
<http://www.kenes.com/abdominal-obesity>
Гонконг, Китай

Февраль

18–21

2-й Конгресс по нерешенным проблемам сердечно-сосудистой медицины
<http://www.comtecmed.com>
Стамбул, Турция

21–23

CRT 2010. Endovascular intensive
http://www.crtonline.org/pr.aspx?PAGE_ID=6523
Вашингтон, США

23–26

International Stroke Conference and State-of-the-Art Nursing Symposium

<http://strokeconference.americanheart.org/portal/strokeconference/sc/>
Техас, Сан-Антонио, США

25–28

Международная конференция «Раннее выявление и профилактика заболеваний»
<http://www.paragon-conventions.com/EDDP2010>
Мюнхен, Германия

Март

11–14

The 1st Latin America Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy-Latin America)
<http://www.comtecmed.com/codhy/argentina/>
Буэнос-Айрес, Аргентина

12–13

10th Annual Spring Meeting on Cardiovascular Nursing
<http://www.escardio.org/congresses/cardio-nursing-2010/Pages/welcome.aspx>
Женева, Швейцария

13–16

Ежегодная конференция американского колледжа кардиологов (ACC 2010)
www.acc.org
Атланта, США

Апрель

15–17

5th Asia Pacific Congress on Heart Failure
<http://www.apchf2010.org/>
<http://www.world-heart-federation.org/congress-and-events/events-calendar/>
Бусан, Корея

Май

1–4

2010 ASH Annual Scientific Meeting 25th Anniversary Meeting
http://www.ash-us.org/annual_meeting/future_dates.htm
Нью-Йорк, США

6–8

EuroPrevent 2010
Прага, Чехия
<http://www.escardio.org/congresses/europrevent-2010/Pages/welcome.aspx>
Прага, Чехия

12–15

Heart Rhythm
<http://www.hrsonline.org/Sessions/>
Денвер, США

13–16

The 3rd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)
<http://www.comtecmed.com/codhy/2010/>
Прага, Чехия

13–16

20th World Congress of the International Society for Heart Research
<http://www.ishr2010.com/>
Киото, Япония

29–1

Heart Failure Congress 2010

<http://www.escardio.org/congresses/HF2010/Pages/welcome.aspx>

Берлин, Германия

Июнь

16–19

Всемирный конгресс кардиологов

www.worldcardiocongress.org

Пекин, Китай

17–20

MEET 2010. Multidisciplinary European endovascular therapy.

<http://www.meetcongress.com/index.htm>

Марсель, Франция

18–21

20th European Meeting on Hypertension

<http://www.eshonline.org/Meetings/AnnualMeeting.aspx>

Осло, Норвегия

* —



10 лет
медицинскому
издательству
Медиа
Медика

27 журналов
6 млн
экземпляров в год



MEDIA MEDICA

www.con-med.ru

Издательство «Медиа Медика»



«Consilium Medicum»
 • для practitioners врачей
 • 12 номеров в год
 • каждый номер посвящен различным разделам медицины
 • тираж 15 000 экз.



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



«Современная Онкология»
 • для онкологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.В. Поддубный
 • тираж 3 000 экз.



«Справочник Поликлинического Врача»
 • для врачей поликлиники
 • 15 номеров в год
 • тираж 40 000 экз.



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



«Кардиологический вестник»
 • для кардиологов
 • 2 номера в год
 • гл. редактор Л.В. Чалов
 • тираж 2 000 экз.



«Психиатрия и Психофармакотерапия»
 • для психиатров и психофармакологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор П.В. Жаров
 • тираж 15 000 экз.



«Обзоры психиатрии и мед. психологии им. Вассермана»
 • для психиатров и психологов
 • 4 номера в год
 • самый старый журнал по психиатрии (с 1996 г.)
 • тираж 10 000 экз.



«Психические расстройства в общей медицине»
 • для терапевтов и педиатров
 • 4 номера в год
 • гл. редактор проф. А.В. Смирнов
 • тираж 10 000 экз.



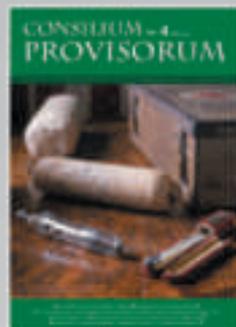
«Системные гипертензии»
 • для кардиологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор И.Е. Лыткин
 • тираж 10 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для врачей поликлиники
 • 10 номеров в год
 • тираж 30 000 экз.



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



«Consilium Provisorum»
 • для провизоров, работающих по рецептам в России
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (ежегодник)
 • для провизоров и фармацевтов
 • 12 номеров в год
 • тираж 10 000 экз.



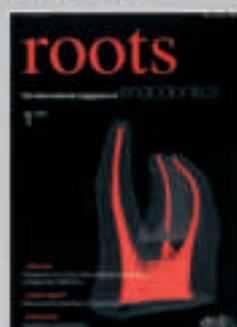
SPA Salon
 • для специалистов Beauty-салона, SPA-салона и т.д.
 • 4 номера в год
 • тираж 10 000 экз.



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



Dental Tribune
 Стomatологический журнал (журнальный проект)
 • для стоматологов
 • 4 номера в год
 • гл. редактор З.А. Визина
 • тираж 15 000 экз.



roots
 Стomatологический журнал по проблемной стоматологии (журнальный проект)
 • для стоматологов
 • 4 номера в год



Хирургия – 2 номера



Педиатрия – 2 номера



Векники органов дыхания – 2 номера



Гастроэнтерология – 2 номера



Дерматология – 2 номера



Неврология – 2 номера

Приветствие в журнале «Consilium Medicum». Тиражи выходят приветствие по следующим контактам:
 Тираж приветствий – 20 000 экз, адресовать – редакционно-издательскому отделу, издательство «Медиа Медика»

Вальсакор®

валсартан
таблетки 40 мг, 80 мг и 160 мг



СОВЕРШЕННЫЙ КОНТРОЛЬ – БЕЗУПРЕЧНОЕ ИСПОЛНЕНИЕ!

РФ: группа, 07/2009, Россия, 2009-10211.

Показания: Артериальная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность в составе комплексной терапии и у пациентов, не получающих ингибиторы АПФ. **Способ применения и дозы:** Внутрь, вне зависимости от приема пищи, кратность

приема – 1 раз в сутки. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Форма выпуска:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 40 мг, 80 мг и 160 мг. Рег. уд. ЛСР-004921/08 от 25.06.2008

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 6600, факс: (495) 739 6601, E-mail: info@krka.ru, www.krka.ru



*Наши инновации и опыт –
залог эффективных
и безопасных препаратов
высочайшего качества.*