

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



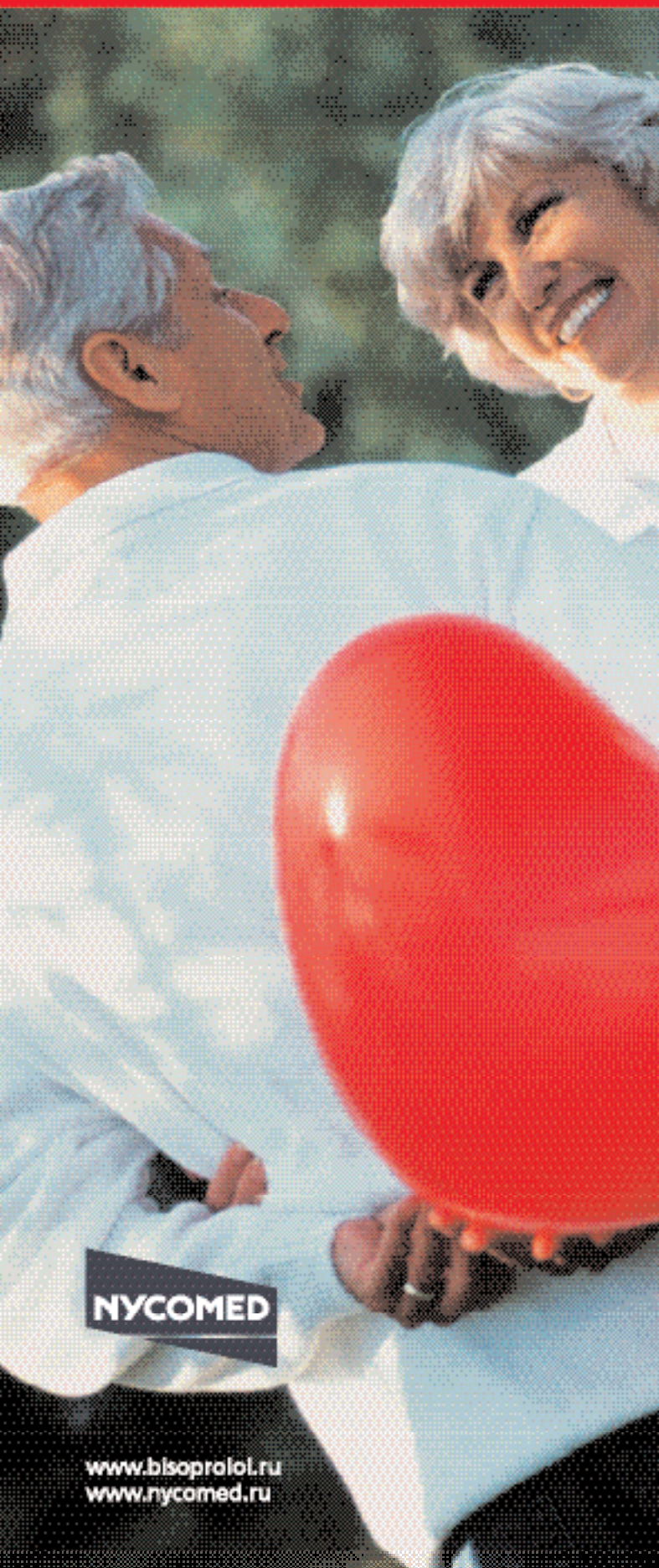
Том I (XIII)

№ 1

2006

КОНКОР®

Покоряет сердца!



1 таблетка в день для лечения артериальной гипертензии, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Безопасность применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции пациентов с АГ

Конкор®Кор – новая специальная форма для лечения ХСН



NYCOMED

www.bisoprolol.ru
www.nycomed.ru

**Препарат включен
в Федеральную
программу льготного
лекарственного
обеспечения**

Российский кардиологический научно-производственный комплекс

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

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

№ 1

Том I (XIII)
2006

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И. Чазов

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

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

©2006, «Медиа Медика»

Передовая статья

Е.И. Чазов. Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни

5

E.I. Chazov. The body's dysregulation and hyperreactivity as predictors of disease

Оригинальные статьи

З.А. Габбасов, А.А. Агапов, О.С. Сабурова, Б.А. Руденко, Т.В. Балахонова, Л.Н. Ильина, Э.Л. Соболева, Р.С. Акчури, В.Н. Смирнов. Цркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий

10

Z.A. Gabbasov, A.A. Agapov, O.S. Saburova, B.A. Rudenko, T.V. Balakbonova, L.N. Ilyina, E.L. Soboleva, R.S. Akchurin, V.N. Smirnov. Circulating stromal osteonectin-positive precursor cells and sclerosing coronary atherosclerosis

Г.В. Рябыкина, А.С. Сула, Е.В. Щедрина
Опыт использования прибора КардиоВизор в кардиологической практике

14

G.V. Ryabykina, A.S. Sula, E.V. Sbchedrina. Experience with a "CardioVisor" device used in cardiologic care

А.В. Певзнер, Е.А. Кучинская, Е.В. Вершута, К.В. Альбицкая, Г.И. Хеймец, М.И. Трипотен, Н.М. Моисеева, А.Н. Рогоза, С.П. Голицын
Велоэргометрическая проба в дифференциальной диагностике синкопальных состояний. Новые возможности «старого» метода

19

A.V. Pevzner, E.A. Kuchinskaya, E.V. Vershuta, K.V. Albitskaya, G.I. Kheimets, M.I. Tripoten, N.M. Moiseyeva, A.N. Rogoza, S.P. Golitsyn. Bicycle ergometric test in the differential diagnostic of syncope: New capacities of the "old" test

Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев, А.А. Скворцов, С.Н. Насонова, А.В. Сычев, А.Н. Бакланова
Тройная комбинация не имеет преимуществ перед β -адреноблокатором бисопрололом в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом или блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном во влиянии на параметры ремоделирования левого желудочка у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью (по результатам исследования САДКО-ХСН)

23

Yu.N. Belenkov, V.Yu. Mareyev, A.A. Skvortsov, S.N. Nasonova, A.V. Sychev, A.N. Baklanova. Triple combination versus the β -adrenoblocker bisoprolol in combination with the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or with the angiotensin II receptor blocker valsartan the parameters of left ventricular remodeling in patients with moderate chronic heart failure: Results of the SADCO-CHF

В.Б. Мычка, К.М. Мамырбаева, В.П. Масенко, В.Б. Сергиенко, И.Е. Чазова. Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертензией

29

V.B. Mychka, K.M. Mamyrbayeva, V.P. Masenko, V.B. Sergiyenko, I.E. Chazova. Primary prevention of cerebral-vascular complications in patients with metabolic syndrome and arterial hypertension

С.К. Терновой, В.Е. Синицын, Р.С. Акчури, Т.Н. Веселова, А.А. Ширяев, И.Н. Федотенков
Неинвазивная коронарная шунтография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии

32

S.K. Ternovoy, V.E. Sinitsyn, R.S. Akchurin, T.N. Vesselova, A.A. Shiryayev, I.N. Fedotenko. Non-invasive coronary bypass angiography by multislice computed tomography

Н.Н. Самовилова, Е.В. Грачева, Н.К. Голованова, А.А. Пиркова, Л.М. Михалева, Н.В. Проказова
Церамиды аорты человека в норме и при атеросклерозе

38

N.N. Samovilova, E.V. Gracheva, N.K. Golovanova, A.A. Pirkova, L.M. Mikbaleva, N.V. Prokazova. Human aortic ceramides in health and atherosclerosis

В.Л. Лакомкин, А.А. Тимошин, А.Ф. Ванин, В.И. Капелько, Е.И. Чазов. Длительный гипотензивный эффект стабильных динитрозильных комплексов железа у бодрствующих нормотензивных и гипертензивных крыс

42

V.L. Lakomkin, A.A. Timoshin, A.F. Vanin, V.I. Kapelko, E.I. Chazov. Prolonged antihypertensive effect of stable iron dinitrosyl complexes of in conscious normotensive and hypertensive rats

С.Н. Покровский, И.Ю. Адамова, О.И. Афанасьева, Е.В. Алтынова, Ю.В. Кузнецова, С.Г. Кипор, Г.А. Коновалов, В.В. Кухарчук. Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

47

S.N. Pokrovsky, I.Yu. Adamova, O.I. Afanasyeva, E.V. Altynova, Yu.V. Kuznetsova, S.G. Kipor, G.A. Konovalov, V.V. Kukharchuk. Sorption technologies in the management of cardiovascular diseases

Обзор

И.Н. Возовиков, Е.Р. Андреева, Е.С. Янцен, С.Г. Кузьмин, Э.М. Тарарак. Возможности использования фотодинамической терапии для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

52

I.N. Vosovikov, E.R. Andreyeva, E.S. Yantsen, S.G. Kuzmin, E.M. Tararak. Photodynamic therapy in the treatment and prevention of cardiovascular diseases

Исторические заметки

Об истинной причине смерти И.В. Сталина (по воспоминаниям А.Л. Мясникова)

56

The true cause of I.V. Stalin's death: AL Myasnikov's memoirs

Юбилейные даты

Елисейев Олег Максимович (к 80-летию со дня рождения)
Акчури Ренат Сулейманович (к 60-летию со дня рождения)

59
60

O.M. Eliseyev (on the occasion of his 80th birthday)
R.S. Akchurin (on the occasion of his 60th birthday)

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

61

Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures**Editorial****Original Articles****Review****Historical Essay****Anniversaries****Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures**

Е.И. Чазов

Дизрегуляция и гиперреактивность организма как факторы формирования болезни

E.I. Chazov

The body's dysregulation and hyperreactivity as predictors of disease

Успехи фундаментальной науки, раскрывающей на молекулярно-клеточном уровне суть функционирования такой сложнейшей и совершенной системы, как организм человека, расширяют не только наши представления о процессах, обеспечивающих его жизнедеятельность, но и наши знания о болезни и причинах ее возникновения.

Человек, являющийся высшей ступенью живой природы, формировался в результате воздействия на него длительных и сложных физико-химических, биохимических, биологических, социально-экономических процессов, происходивших на нашей планете. В ходе эволюции сложилась четкая и глубокая взаимосвязь человека с климатом и другими природными факторами. Теперь он сталкивается с изменяющейся окружающей средой и бурно развивающейся индустриализацией с характерной для нее урбанизацией, развитием энергетики и промышленности, возникновением социальной напряженности.

Сохранение основных функций и параметров жизнедеятельности организма, его адаптация в условиях быстро меняющегося окружающего мира обеспечиваются комплексом регуляторных механизмов. Именно они позволяют органам и системам человека, включая психоэмоциональную сферу, приспособиться к тем или иным изменениям окружающей среды или новым условиям его существования. Эти регуляторные механизмы весьма разнообразны.

Методические возможности медицинской науки XX века раскрыли не только разнообразие регуляторных механизмов – нейрогенных, гормональных, рецепторных, мембранных, но и показали всю сложность их функционирования и взаимозависимости. Они, как и целый ряд других регуляторных систем – иммунной, антикоагулянтной, фибринолитической и др. – определяют защиту человеческого организма от "вредных воздействий среды".

Корифей российской медицины Е.М.Тареев еще в 60-е годы прошлого столетия писал: "Болезнь вызывают не только явно вредоносные воздействия среды – физические, химические, микробные и иные, но – при изменении реактивности больного – и обычные физиологические раздражители". Конечно, в те годы это была гипотеза, как гипотезой была и теория моего учителя А.Л.Мясникова о роли нарушения функции центральных механизмов регуляции кровообращения и состояния сосудистого тонуса в формировании артериальной гипертензии.

С годами накапливалось все больше и больше клинических наблюдений и экспериментальных данных, доказывающих, что сам организм человека, реакция его систем на обычные внешние и внутренние раздражители могут быть причиной возникновения патологического процесса. Кроме внешних раздражителей патофизиологического характера, вызывающих при измененном состоянии защитных и регуляторных систем организма патологические реакции (колебания климата, геомагнитной обстановки и другие изменения окружающей среды), на здоровье может влиять, как было показано нами в последнее десятилетие, психоэмоциональное состояние человека.

Толчком к изучению этой проблемы стали, несомненно, работы, касавшиеся стресса. До сих пор мы не можем достаточно объективно говорить о том, что же все-таки представляет собой стресс, а тем более мы до конца не разобрались с механизмами его формирования. Все активнее звучит предложение о разделении стрессов на физиологические (обеспечивающие адаптацию) и патологические (вызывающие поражение различных органов и систем). Один из ведущих патофизиологов нашей страны Г.Н.Крыжановский, ссылаясь на работы И.П.Ашмарина и О.А.Гомазкова, считает, что "условием возникновения патологического стресса является преодоление саногенетических, регулирующих и антисистемных механизмов, к числу которых относятся стресс-лимитирующие системы" [1]. Исходя из этого, возникновение патологического стресса может зависеть как от активности индуктора стресса, так и от состояния регуляторных и защитных систем организма. При определенном их состоянии обычные раздражители могут стать индукторами патологического стресса. Ясно одно, что степень и характер соматических реакций при стрессе в значительной степени зависят от состояния, реактивности, особенностей нарушения функции регуляторных систем. В связи с этим возникает целый ряд вопросов, ответы на которые не только смогут расширить наши представления о стрессе, но и позволят приблизиться к разработке рекомендаций по предупреждению или уменьшению его повреждающего эффекта. Прежде всего это вопрос о причинах различных индуцированных стрессом реакций у отдельных индивидуумов, роли базисных факторов в этих различиях.

Ответы на эти вопросы важны не только с точки зрения фундаментальных знаний о функции организма, но и с точки зрения познаний механизмов возникновения целого ряда заболеваний, в частности, в кардиологической практике – гипер-

тонической болезни, атеросклероза, некоторых форм нарушения ритма сердца. Именно эти вопросы мы ставили перед собой в последние пятнадцать лет, развертывая экспериментальные и клинические исследования в рамках руководимой научной школы. И прежде всего нас интересовала роль дисрегуляции и изменения характера активности центральных нервных механизмов в формировании гипертонической болезни.

Еще в середине прошлого века мой учитель А.Л.Мясников предложил теорию о решающей роли нарушений регуляторных функций центральной нервной системы в формировании гипертонической болезни. Он считал, что различные внешние раздражители, повторяющиеся стрессы приводят к нарушению регуляции функций различных центров мозга, непосредственно определяющих состояние системы кровообращения, и к нарушениям в воздействиях гормонов и нейромедиаторов, регулирующих состояние сосудистого русла через системы рецепторов и системы внутриклеточной сигнализации, определяющие состояние сосудистой стенки в целом и ее отдельных клеточных элементов.

Естественно, в те годы медицинская наука не располагала методическими возможностями, которые могли бы доказать положения выдвинутой теории фактами, полученными в экспериментальных исследованиях. Такие возможности появились у нас лишь в 90-е годы прошлого века. В серии работ, проведенных совместно с лабораторией профессора М.Г.Айрапетянца (Институт высшей нервной деятельности РАН), с использованием микродиализа структур мозга с последующим изучением методом высокоэффективной жидкостной хроматографии содержания нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, серотонина) у здоровых животных, у животных с искусственно воспроизведенным неврозом, у животных, подвергнутых хроническому стрессу, и у животных в условиях острого стресса была показана зависимость уровня артериального давления от активности синтеза норадреналина в латеральном отделе гипоталамуса [2, 3]. Таким образом, была подтверждена значимость состояния центральной нервной системы в регуляции артериального давления и зависимость ее от содержания нейромедиаторов.

Мы поставили перед собой задачу изучить механизм индивидуальной реакции животных с индуцированным стрессом и на этой основе объяснить различия в реакции артериального давления при одних и тех же условиях создания стресса у различных особей. Оказалось, что у устойчивых к стрессу животных, у которых при нем не наблюдалось изменений артериального давления или наблюдалось незначительное повышение его, содержание норадреналина и дофамина было выше, чем у животных, у которых легко воспроизводились гипертензивные реакции. Эти исследования доказали значимость исходного состояния определенных структур мозга, в частности латерального гипоталамуса, синтеза в них нейрогормонов в характере изменений уровня артериального давления и особенностей его реакции при стрессе [4–6].

Однако эти исследования, раскрыв один из механизмов регуляции уровня артериального давления, не позволили нам считать его основой

формирования гипертонической болезни, учитывая, что мы не получили стойкого повышения артериального давления у животных с хроническим стрессом. Возникли сомнения в правомерности нейровисцеральной теории возникновения гипертонической болезни. Однако необходимо вспомнить, что А.Л.Мясников указывал на сложный механизм формирования гипертонической болезни, в патогенезе которой невозможно выделить четко единственное звено болезни. Процесс ее развития включает целый ряд нейрохимических, гормональных и генетических факторов.

Исходя из этих предпосылок, мы продолжали поиск нейрональных факторов формирования гипертонической болезни. Не получив ответа при исследованиях традиционными нейрохимическими методами, мы обратились к работам нашего сотрудника В.Д.Гончарука, который в совместной работе с Нидерландским институтом мозга изучал состояние структур мозга человека с использованием метода иммуногистохимии и гибридизации *in situ*. Было проведено количественное исследование пептидергических нейронов супрахиазматического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса у здоровых мужчин, погибших в результате автокатастроф, и у умерших больных, страдавших артериальной гипертонией [6, 7].

В супрахиазматическом ядре больных с артериальной гипертонией более чем в 2 раза, чем у не имеющих ее, было снижено количество нейронов, синтезирующих вазопрессин. В то же время у этих больных отмечалось многократное (более чем в 5 раз) повышение содержания РНК, кодирующей синтез высвобождающегося кортикотропин-гормона в нервных клетках другого гипоталамического ядра – паравентрикулярного. При этом количество таких нейронов значительно (более чем в 3 раза) превышало контрольные показатели.

В последние годы большое значение в регуляции функции сердечно-сосудистой системы придается влиянию оксида азота (NO). В мозге он может выступать и как нейротрансмиттер и как модулятор нервной системы. Синтезирующие NO нейроны были выявлены в том же паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Нами с помощью высокоспецифичных антител было исследовано количество синтезирующих NO нейронов в промежуточном мозге и паравентрикулярном ядре гипоталамуса больных с артериальной гипертонией. Количество таких нейронов у этих больных снижается в несколько раз по сравнению с нормальным.

В свете этих данных представляли не только клинический, но и теоретический интерес результаты изучения перфузии мозга у больных с артериальной гипертонией, проведенного сотрудниками отдела изучения системных артериальных гипертоний и лаборатории радионуклидных исследований нашего кардиокомплекса [8, 9]. У этих больных было выявлено нарушение перфузии мозга в височно-теменной области, которое исчезло при нормализации артериального давления в результате проводимой антигипертензивной терапии.

Резюмируя полученные данные, можно с уверенностью говорить о том, что артериальное давление регулируется целым рядом нейрональных

Рис. 1. Влияние нейропептида FF на уровень артериального давления.

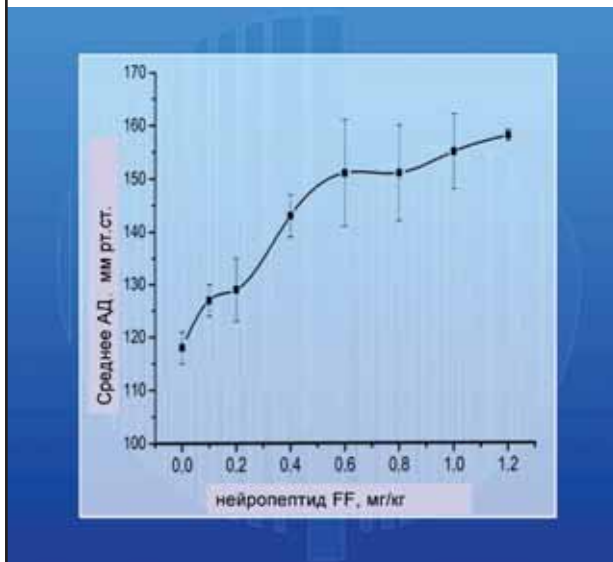


Рис. 2. Динамика смертности населения России от болезней системы кровообращения за период 1980–2002 гг.



систем мозга, отвечающих на внешние раздражители. Нейрохимические реакции, происходящие в отдельных его системах под влиянием внешних раздражителей, носят индивидуальный характер и определяют степень ответной реакции. Они не обязательно сопровождаются ремоделированием мозга и формированием болезни с морфологической перестройкой нейрональных и ядерных образований гипоталамуса. Для этого, по нашему мнению, требуется дизрегуляция целого ряда нейрональных систем, контролирующих уровень артериального давления.

С каждым годом расширяются наши познания о нейромедиаторных механизмах регуляции артериального давления. В последние годы внимание исследователей привлек нейропептид FF [10, 11]. Синтезированный в лаборатории синтеза пептидов кардиокомплекса под руководством Ж.Д.Беспаловой, он при внутривенном введении вызывал у животных резкое повышение артериального давления, сопровождавшееся повышением содержания в крови норадреналина, адреналина и дофамина (рис. 1). Интересен тот факт, что рецепторы к нему были обнаружены В.Д.Гончаруком с помощью иммуногистохимических методов в стенке сосудов. Мы предполагаем, что это один из нейромедиаторов, осуществляющих передачу импульсов из регуляторных центров мозга на сосудистую стенку. Изучение характера его изменений у больных с артериальной гипертонией, у жи-

вотных с искусственно вызванной гипертонией расширит наши представления о роли дизрегуляции в формировании гипертонической болезни.

Обсуждая причины нарушения функций мозговых центров, регулирующих состояние сердечно-сосудистой системы, нельзя не остановиться на поиске тех "раздражителей", тех индукторов, которые в конечном итоге можно считать пусковыми механизмами процесса формирования болезни. Это сложный вопрос. Прямого ответа, обоснованного четкими данными, еще нет, но есть достаточно много косвенных доказательств, позволяющих считать некоторые из них такими "раздражителями" и индукторами. И прежде всего это психоэмоциональный фактор, который сегодня начинает трактоваться как психосоциальный фактор возникновения болезни.

Эти наши предположения возникли при анализе причин резкого увеличения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в нашей стране за последние 15 лет, причем в значительной степени за счет повышения этого показателя в молодых возрастных группах. Оценивая кривую роста смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с 1980 по 2002 г. (рис. 2), мы обратили внимание, что пик подъемов смертности относился к 1994 и 1999 гг. – периодам, сопровождавшимся тяжелой психосоциальной обстановкой в обществе в связи с резким изменением привычных основ стиля жизни, реформами и дефолтом 1998 г., которые привели к обнищанию значительной части населения страны, безработице.

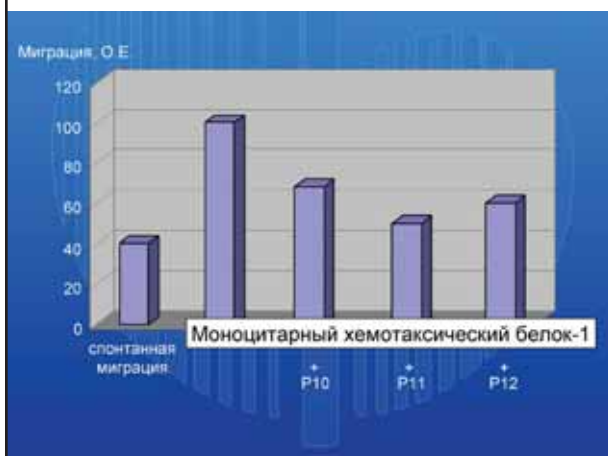
Эти предположения подтвердились при изучении психоэмоционального состояния членов общества. Исследования Центра профилактической медицины (обследовали 3000 мужчин и женщин) показали повышение у них уровня стресса (определяющегося по шкале Reeder и соавт.), истощение жизненных сил и увеличение тяжести депрессии. В 35 городах России было проведено выявление частоты депрессии у пациентов, обращавшихся за помощью в поликлиники к врачам общего профиля. Депрессивные расстройства были отмечены у 45,9% обследованных больных, причем у 23,8% из них они носили тяжелый характер.

Известно, что при депрессии обнаруживаются выраженные нарушения функций мозга, сопровождающиеся его ремоделированием с атрофией гиппокампа и миндалевидного тела, а также то, что депрессия значительно (1,6–3,8 раза) повышает риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [12]. Для нас было важным изучить возможное повреждающее действие этого психического состояния на различные системы организма, чтобы доказать или отвергнуть значимость нарушений в психоэмоциональной сфере, в функциях мозга для развития патологических изменений [13]. С этой целью нашими сотрудниками (Л.И.Бурячковская, В.П.Масенко) были обследованы больные, страдающие депрессией, но без симптомов соматической патологии. Исследовали две системы – иммунную и тромбоцитарную. Было установлено, что в крови этих больных при нормальном содержании С-реактивного белка и TNF-α возрастает содержание интерлейкина (ИЛ)-2, ИЛ-6 и неоптерина. Эти данные указывают на развитие дисбаланса в иммунной системе. У всех больных отмечалось значительное повышение уровня sVCAM (растворимых молекул адгезии со-

Рис. 3. Типирование клеток воспаления, выделенных из нестабильной атеросклеротической бляшки коронарной артерии человека.



Рис. 4. Подавление стимулированной MCP-1 миграции моноцитов под влиянием синтетических пептидов (P10–P12).



судистого эндотелия), свидетельствующее о дисфункции эндотелия, изменениях провоспалительного характера. Обнаружились и изменения в состоянии тромбоцитов – появлялось значительное количество лейкоцитарно-тромбоцитарных и эритроцитарно-тромбоцитарных агрегатов. Известно, что эти агрегаты образуются на ранних стадиях воспаления под действием цитокинов. Если учесть, что в более ранних наших работах при депрессии были также обнаружены изменения в системе цитокинов, то не вызывает сомнений в появлении у больных с депрессией изменений провоспалительного характера. Все эти данные указывают на возможность развития патологических изменений в организме за счет нарушения функции центральной нервной системы, ее регулирующих центров.

Несмотря на успехи медицинской науки в выяснении причин и механизмов возникновения патологических процессов, остается еще немало "темных пятен" в этиологии и патогенезе целого ряда заболеваний и их осложнений. Среди повреждающих реакций организма нас заинтересовал очень важный в клиническом аспекте процесс обострения течения атеросклероза, проявляющийся нестабильной стенокардией и возникновением острого коронарного синдрома. Для выяснения механизмов этого процесса мы решили изучить состояние атеросклеротической бляшки при обычном течении заболевания и его обострении.

Работы наших сотрудников Т.Л.Красниковой, Т.И.Арефьевой, С.И.Проваторова и др. [14] показали, что существуют значительные различия в клеточном составе стабильных и нестабильных бляшек. Проводили эндартерэктомию с изъятием атеросклеротических бляшек. Выделенную из них суспензию клеток окрашивали флуоресцентно мечеными моноклональными антителами к антигенам Т-хелперных клеток и методом цитофлуориметрии в потоке изучали их содержание. Как известно, Т-хелперные клетки являются продуцентами хемокинов – групп небольших по молекулярной массе белков, вызывающих миграцию клеток, т.е. именно они определяют степень накопления клеток, в частности в сосудистой стенке. Хемокины могут синтезироваться Т-лимфоцитами, моноцитами (макрофагами), активированными эндотелиальными и гладкомышечными клетками.

Известно, что окисленные липопротеины низкой плотности увеличивают содержание РНК хемокина MCP-1 (хемотаксический белок, продуцируемый моноцитами) и за счет этого увеличивают миграцию лейкоцитов в сосудистую стенку. Оказалось, что в нестабильной бляшке в отличие от стабильной обнаруживается увеличение содержания Т-лимфоцитов, которые экспрессируют характерный для воспаления рецептор CXCR-3, увеличивающий хемотаксис и, соответственно, миграцию клеток в атеросклеротическую бляшку (рис. 3). Таким образом, нестабильность атеросклеротической бляшки в значительной степени определяется активностью хемотаксиса. Помимо окисленных липопротеинов низкой плотности увеличивают хемотаксис также цитомегаловирус, бактерии, повреждение эндотелия.

Появление в бляшке Т-хелперных клеток, хемокина ИЛ-8 и его рецепторов указывает на развитие локального иммунного ответа на действие тех или иных индукторов. И от адекватности ответной реакции, уровня активности индуктора зависит характер клеточного процесса, который может в связи с формированием воспаления вызвать нестабильность атеросклеротической бляшки и ее разрыв. В этом плане представляют интерес данные по изучению активности MCP-1 [15] как показателя наличия воспаления у больных с атеросклерозом. Концентрацию MCP-1 в крови изучали у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), у которых наличие атеросклероза коронарных сосудов подтверждалось при коронарографии. По сравнению с больными со стабильной стенокардией, у которых наличие коронарного атеросклероза диагностировали тем же методом, концентрация моноцитарного хемотаксического белка в крови у больных с ОКС была выше в 2 раза (81–141 пг/мл против 33–78 пг/мл).

Логично было предположить, что блокада хемотаксиса, предупреждая или ограничивая степень воспалительного процесса в атеросклеротической бляшке, позволит сохранить ее стабильность. В лаборатории синтеза пептидов кардиокомплекса под руководством Ж.Д.Беспаловой был проведен поиск возможных антагонистов действия моноцитарного хемотаксического белка. В результате проведения этой работы была синтезирована группа коротких пептидов, обладающих способностью подавлять активность этого хемотаксического цитокина. Из этой группы был выделен пеп-

тид X, обладавший наибольшей устойчивостью (учитывая, что процесс его деградации в плазме крови проявлялся более чем через сутки). Активность пептида X оценивали по его влиянию на миграцию моноцитов и гранулоцитов в участок искусственно воспроизведенного воспаления у животных. Воспаление вызывали у мышей и крыс различными способами: введением мыши рекомбинантного MCP-1 фирмы "RXD Systems" (США), липополисахарида (LPS 055 B 5) и зимозана фирмы "Sigma" (США). Во всех случаях пептид X ингибировал стимулированную как MCP-1 миграцию моноцитов, так и вызванную LPS и зимозаном миграцию гранулоцитов [16]. Эти данные позволили нам рассматривать пептид X в качестве возможного представителя нового класса противовоспалительных лекарственных препаратов. Это предположение подтверждается и проведенными нами исследованиями противовоспалительного действия пептида X на обезьянах в Институте медицинской приматологии РАН.

Эффективность пептида X оценивали по его влиянию на миграцию лейкоцитов (гранулоцитов и моноцитов) в участок воспаления на спине 16 яванских макаков-самцов в возрасте 2,5–3 лет, вызванного подкожным введением липополисахарида. Пептид вводили внутривенно одновременно с подкожным введением LPS, а затем спустя 4 ч. После внутривенного введения пептида X количество фибробластов оставалось практически неизменным, но количество лейкоцитов существенно (на 56%) снижалось (рис. 4). Таким образом, было подтверждено противовоспалительное действие этого пептида.

Полученные в рамках работ нашей научной школы данные убедительно показывают значимость хемотаксиса, провоспалительной реакции иммунной системы в возникновении и активизации воспалительного процесса в атеросклеротических бляшках, определяющего тяжесть течения атеросклероза. Они позволили создать антагонист этого процесса, средство блокады хемотаксиса. Исследование эффективности пептида P10 при воспалении у различных видов животных позволяет предполагать возможность его применения как лекарственного средства.

Литература

1. Крѣжановский Г.Н. Физиологический и патологический стресс: В сб. "Дисрегуляторная патология". М.: Медицина, 2002; 52.
2. Чазов Е.И., Зарецкий Д.В., Каленникова Е.И. и др. Активность норадренергической системы гипоталамуса

в условиях стресса у бодрствующих крыс с экспериментальной артериальной гипертензией различного генеза. Доклады РАН 1996; 348 (4): 570–2.

3. Зарецкий Д.В., Каленникова Е.И., Ливанова Л.М. и др. Активность моноаминергических систем гипоталамуса крыс при остром иммобилизационном стрессе после хронического стрессирования. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П.Павлова 1999; 49 (2): 313–20.
4. Зарецкий Д.В., Зарецкая М.В., Ливанова Л.М. и др. Хронический стресс увеличивает реактивность центральных депрессорных механизмов. Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова 1999; 85 (6): 819–25.
5. Чазов Е.И. Роль нарушения функции защитных и регуляторных систем организма в формировании сердечно-сосудистых заболеваний и создание на основе фундаментальных знаний новых методов лечения. Вестник Российской академии наук 2004; 74 (10): 804–908.
6. Чазов Е.И., Дугин С.Ф., Гончарук В.Д. Гипоталамическая регуляция кровообращения в норме и при сердечно-сосудистых заболеваниях. Труды Российского кардиологического научно-производственного комплекса МЗ РФ "Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии". М., 2002; 9–13.
7. Goncharuk VD, Van Heerikhuizen J, Swaab DF, Buijs RM. Paraventricular nucleus of the human hypothalamus in primary hypertension: activation of corticotrophin-releasing hormone neurons. J Comp Neurol 2002; 443: 321–31.
8. Chazova I, Mychka V, Gornostaev V, Sergienko V. Brain perfusion autoregulation reserve in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. 16th Annual Scientific Meeting and Exposition of American Society of Hypertension, May 15–19, 2001.
9. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Горностаев В.В., Двоскина И.М. и др. Цереброваскулярные осложнения у больных с артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика. Consilium medicum 2003; 5 (2): 61–4.
10. Sundblom DM, Hyrkkö A, Fyhrquist F. Pulsatile secretion of neuropeptide FF into human blood. Peptides 1998; 19 (7): 1165–70.
11. Mimma-Liis Anko, Pertti Panula. Functional modulation of human delta opioid receptor by neuropeptide FF. BMC Neuroscience 2005; 6 (21): 1–15.
12. Penninx BW, Beekman AT, Honig A et al. Depression and cardiac mortality: results from a community-based longitudinal study. Arch Gen Psychiatry 2001; 58: 221–7.
13. Чазов Е.И. Депрессия как фактор развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность 2003; 4 (1): 6–8.
14. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. Хемокины, рецепторы хемокинов и атерогенез. Успехи современ. биол. 2003; 123 (5): 506–14.
15. Проваторов С.И., Арефьева Т.И., Кухтина Н.Б. и др. Маркеры воспаления – моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) и С-реактивный белок – в крови пациентов с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией напряжения. Тер. арх. 2006; 6.
16. Красникова Т.Л., Арефьева Т.И., Мелехов М.Г. и др. Пептид последовательности 66–77 моноцитарного хемотаксического белка (MCP-1) – ингибитор воспаления у экспериментальных животных. Доклады Академии наук 2005; 404 (4): 551–4.

★

З.А.Габбасов¹, А.А.Агапов², О.С.Сабурова¹, Б.А.Руденко¹, Т.В.Балахонова¹,
Л.Н.Ильина¹, Э.Л.Соболева¹, Р.С.Акчурин¹, В.Н.Смирнов²

Циркулирующие стромальные остеонектин-положительные клетки-предшественники и стенозирующий атеросклероз коронарных артерий

¹Институт экспериментальной кардиологии,

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

Цель исследования. Изучение стромальных клеток-предшественников, экспрессирующих маркер остеогенной дифференцировки – остеонектин (ОН), циркулирующих в периферической крови больных со стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Обследовали 46 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Контрольная группа состояла из 5 обследуемых пациентов с непораженными КА и 14 практически здоровых добровольцев. Методом проточной цитофлуориметрии определяли циркулирующие в периферической крови стромальные клетки-предшественники, экспрессирующие ОН.

Результаты. В крови практически здоровых добровольцев и пациентов с нестенозированными КА содержалось небольшое количество остеонектин-положительных (ОН+) клеток ($2,38 \pm 0,24$ и $2,41 \pm 0,17\%$ соответственно). У больных ИБС содержание ОН+-клеток составляло в среднем $10,16 \pm 0,86\%$ и было значительно и достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с нестенозированными КА.

Заключение. Высокое содержание обнаруженных в периферическом кровотоке лимфоцитоподобных ОН+-клеток может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса сосудистой стенки. Можно использовать этот показатель как диагностический тест для оценки состояния "обострения" атеросклероза.

Ключевые слова: коронарные артерии, атеросклероз, стволовые клетки, остеонектин, лазерная проточная цитометрия.

Z.A. Gabbasov, A.A. Agapov, O.S. Saburova, B.A. Rudenko, T.V. Balakhonova,
L.N. Ilyina, E.L. Soboleva, R.S. Akchurin, V.N. Smirnov

CIRCULATING STROMAL OSTEONECTIN-POSITIVE PRECURSOR CELLS AND SCLEROSING CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Aim. To study the stromal precursor cells expressing the marker of osteogenic differentiation - osteonectin (ON) circulating in the peripheral blood of patients with sclerosing coronary atherosclerosis.

Materials and methods. 46 patients with coronary heart disease (CHD) were examined. A control group comprised 5 patients with intact coronary arteries (CA) and 14 apparently healthy volunteers. Flow cytometry was used to determine the peripheral blood circulating stromal precursor cells expressing ON.

Results. The blood of apparently healthy volunteers and patients with non-stenotic CA contained a small number of osteonectin-positive (ON+) cells (2.38 ± 0.24 versus $2.41 \pm 0.17\%$). In patients with CHD, the content of ON+ cells averaged $10.16 \pm 0.86\%$, which was significantly higher than that in healthy volunteers and patients with non-stenotic CA.

Conclusion. The high content of the lymphocyte-like ON+ cells found in peripheral circulation suggests that there is a productive stage of an inflammatory process in the vascular wall. This parameter may be used as a diagnostic test to evaluate acute atherosclerosis.

Key words: coronary arteries, atherosclerosis, stem cells, osteonectin, laser flow cytometry.

Стенозирующее поражение коронарных артерий (КА) является сложным комплексным процессом. С улучшением понимания патогенеза атеросклероза сосудов появляется и новый взгляд на маркеры, которые могли бы указать на наличие стенозирующего атеросклероза КА и риск развития сердечно-сосудистых осложнений. В послед-

ние годы достигнут значительный прогресс в изучении клеточных аспектов атерогенеза. Это касается в первую очередь появления все новых данных об участии в атерогенезе костно-мозговых стволовых клеток как гемопоэтической, так и стромальной линий дифференцировки [1–5]. Эти данные позволили предположить, что пролифе-

Таблица 1. Характеристика больных ИБС и больных с нестенозированными коронарными артериями

Показатели	Больные ИБС (n=46)	Пациенты с нестенозированными коронарными артериями (n=5)	p
Возраст, лет	59±2	52±3	>0,1
Мочевая кислота, ммоль/л	382±15	363±80	>0,1
Холестерин, ммоль/л	6,3±0,2	6,1±0,6	>0,1
Триглицериды, ммоль/л	1,8±0,2	2,8±0,9	>0,1
Сахарный диабет	9	1	>0,1
Артериальная гипертензия	33	4	>0,1

рирующие в интиму клетки скорее всего имеют костно-мозговую природу, а важным моментом в развитии атеросклероза является проникновение циркулирующих в кровотоке костно-мозговых колониеобразующих стволовых клеток гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки в интиму в местах концентрации липидов.

В этой работе методом проточной цитофлуориметрии исследовали стромальные клетки-предшественники, экспрессирующие маркер остеогенной дифференцировки – остеоонектин (ОН) и циркулирующие в периферической крови больных с документированным стенозирующим атеросклерозом КА.

Материал и методы

Обследовали 46 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Клиническое исследование включало физическое обследование больных, запись ЭКГ в покое и при физической нагрузке на велоэргометре, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиографию, коронароангиографию. Некоторым пациентам по показаниям проводили скинтиграфию миокарда в покое и после индуцированной велоэргометрией ишемии миокарда. Течение заболевания, данные нагрузочных проб и суточного мониторирования ЭКГ свидетельствовали о наличии у пациентов коронарной недостаточности разной степени тяжести. Коронароангиография у всех обследованных пациентов с ИБС выявила критический стенозирующий атеросклероз как минимум двух КА или их магистральных ветвей.

Контрольная группа состояла из 5 находившихся на обследовании в клинике пациентов с непораженными КА и 14 практически здоровых добровольцев. Наличие ИБС у здоровых добровольцев было отвергнуто данными велоэргометрии. Наличие стенозирующего атеросклероза аорты и ее ветвей в контрольной группе исключали при исследовании ультразвуковыми методами.

Кровь для исследования брали из локтевой вены пациентов и здоровых доноров утром натощак после 14-часового голодания и стабилизировали ЭДТА.

Исследование экспрессии различных антигенов клетками крови проводили в течение 2 ч после ее взятия, используя меченные флуоресцеина изотиоцианатом (FITC) поликлональные кроличьи антитела к ОН человека (ИМТЕК, Россия), меченные фикоэритрином (PE) моноклональные антитела к CD41 (CD41-PE, "Becton Dickinson", США), меченные CY5-PE (TC) моноклональные антитела к CD45-человека (CD45-TC, "Becton Dickinson", США). В контроле использовали соответствующие изотипические антитела [кроличьи Ig(G+A+M)-FITC (ИМТЕК, Россия)], мышинные IgG1-PE и мышинные IgG1-TC, "Becton Dickinson", США). Клеточные аликвоты инкубировали с антителами в течение 30 мин при комнатной температуре в темноте. По окончании реакции в пробы добавляли лизирующий раствор (FACS Lysing Solution, "Becton Dickinson"), через 15 мин клетки центрифугировали при 500 g (15 мин) и отмывали фосфатным буфером (0,1 M, pH 7,4), фиксировали 1% параформальдегидом и анализировали на проточном цитофлуориметре FACSCalibur ("Becton Dickinson"). Сбор и обработку ин-

формации производили с помощью программы CELLQuest ("Becton Dickinson"). В каждом образце анализировали по 100 000 лейкоцитов.

Количество ОН-положительных (ОН+) клеток определенного фенотипа определяли с помощью трехцветной проточной цитофлуориметрии с использованием комбинация антител: ОН-FITC/CD41-PE/CD45-TC. В гейте (группе) лимфоцитов выделяли клетки, которые одновременно экспрессировали CD41 и CD45. Среди выделенных CD41+/CD45+-клеток на графике зависимости бокового рассеяния света от интенсивности флуоресценции ОН-FITC определяли количество ОН+-клеток. Для каждого образца крови проводили контроль связывания изотипических иммуноглобулинов с CD41+/CD45+-положительными клетками. Количество ОН+/CD41+/CD45+-клеток оценивали в промилле от общего количества лимфоцитоподобных CD41+/CD45+-клеток.

Данные представлены в виде среднего значения ± SEM. Для статистического анализа использовали непараметрический тест Вилкоксона для независимых групп сравнения. Величины $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Характеристика исследуемых пациентов приведена в табл. 1. У 46 пациентов было обнаружено критическое поражение КА или их магистральных ветвей. Степень поражения сосудов указывала на необходимость проведения аортокоронарного шунтирования. У пациентов с непораженными КА и здоровых добровольцев не было выявлено поражений аорты и ее ветвей.

На рис. 1 приведен пример определения количества ОН+-клеток в периферической крови больного ИБС. CD41+/CD45+-клетки лимфоцитарного гейта, представленные на рис. 1,б и 1,в, отражают наличие в образцах лимфоцитарно-тромбоцитарных конгломератов. Суммарное количество лимфоцитов, способных связывать тромбоциты, в крови больных ИБС достоверно не отличалось от их количества в крови лиц контрольной группы (4070 ± 280 и 4830 ± 510 соответственно, $p > 0,1$). Однако количество ОН+-клеток в этом пуле (лимфоцитоподобных ОН+/CD41+/CD45+-клеток) было значительно выше у больных ИБС, чем в контрольной группе больных.

В крови практически здоровых добровольцев и пациентов с нестенозированными КА содержалось небольшое количество ОН+-клеток ($2,38 \pm 0,24$ и $2,41 \pm 0,17\%$ соответственно). Неспецифическое связывание клеток с изотипическими иммуноглобулинами было на уровне 2–4 клеток на 100 000, что соответствовало $0,87 \pm 0,12\%$ от количества лимфоцитарно-тромбоцитарных конгломератов. В некоторых случаях у здоровых добровольцев содержание ОН+-клеток было очень малым и сравнимым с уровнем связывания клеток с изотипическими иммуноглобулинами. В этих случаях мы не могли уверенно констатировать факт наличия в крови ОН+-клеток (табл. 2). У больных ИБС содержание ОН+-клеток составляло

Рис. 1. FACS-анализ OH^+ -клеток в периферической крови больного ИБС: а – выделение гейта лимфоцитоподобных клеток на диаграмме зависимости бокового рассеяния от прямого; б – связывание меченных FITC изотипических иммуноглобулинов с $\text{CD41}^+/\text{CD45}$ -положительными клетками лимфоцитарного гейта; в – связывание меченных FITC антител к остеонектину с $\text{CD41}^+/\text{CD45}$ -положительными клетками лимфоцитарного гейта.

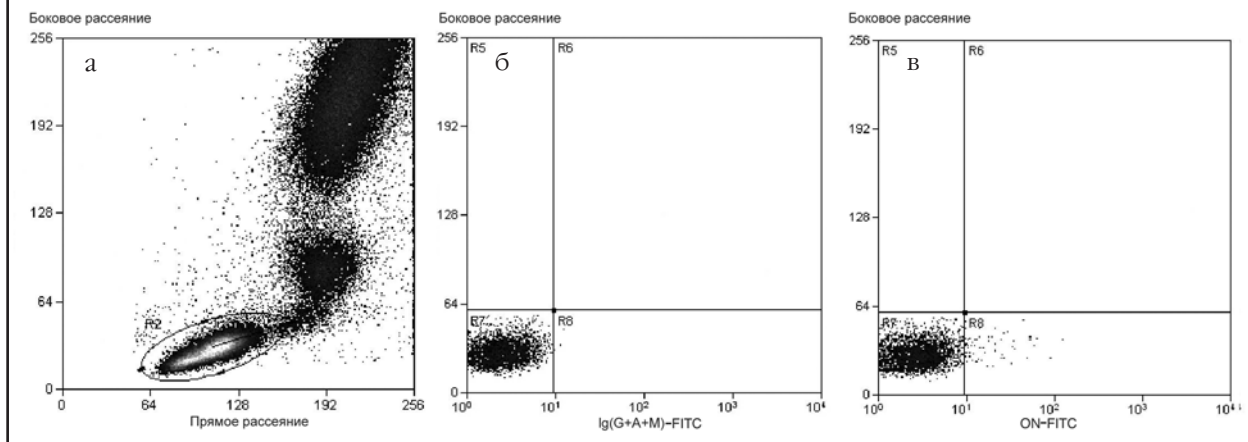


Таблица 2. Количество $\text{OH}^+/\text{CD41}^+/\text{CD45}^+$ -лимфоцитоподобных клеток у здоровых добровольцев, пациентов с нестенозированными коронарными артериями и больных ИБС

Группа обследованных	Число обследованных	Количество OH^+ -клеток, ‰		
		$M \pm m$	min	max
Здоровые добровольцы	14	$2,38 \pm 0,24$	1,18	4,11
Пациенты с нестенозированными коронарными артериями	5	$2,41 \pm 0,17$	1,96	2,92
Больные ИБС	46	$10,16 \pm 0,86$	3,47	22,1
		Количество связанных с изотипическими иммуноглобулинами клеток, ‰		
Всего...	65	$0,87 \pm 0,12$	0,41	1,33

в среднем $10,16 \pm 0,86\%$ и было значительно и достоверно выше, чем у здоровых добровольцев и пациентов с нестенозированными КА (рис. 2). У больных ИБС количество OH^+ -клеток варьировало в широких пределах, от 3,47 до 22,05%, и всегда было выше, чем у любого из пациентов с непораженными КА. У пациентов с нестенозированными КА наибольшее их количество составляло 2,92%.

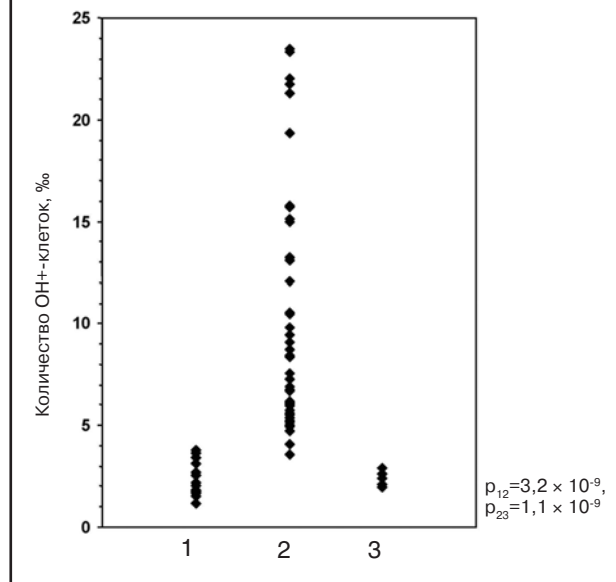
В недавних исследованиях было показано, что появление циркулирующих эндотелиальных клеток в кровотоке может отражать наличие сосудистой патологии и служить биомаркером заболеваний сосудов [6], а недостаток пула эндотелиальных клеток-предшественников может приводить к нарушениям ангиогенеза [7]. Принципиальной находкой в данной работе является обнаружение нового пула циркулирующих лимфоцитоподобных OH^+ -клеток, количество которых многократно увеличивается у больных со стенозирующим атеросклерозом КА по сравнению с их количеством у здоровых добровольцев и пациентов с нестенозированными КА. Есть несколько важных моментов, которые необходимо отметить при описании этих клеток.

В настоящее время известно, что неколлагеновый белок костной ткани OH помимо процессов костеобразования [8, 9] участвует в регуляции множества клеточных и гуморальных реакций организма [10–12]. Несмотря на это, OH , безусловно, является маркером остеобластной функциональной дифференцировки клеток-предшественников. Иммуноцитохимически была показана локализация OH в остеопрогениторных клетках, активных остеобластах и в молодых остеоцитах, в то время как в зрелых, покоящихся остеоцитах он не содержится [13].

До середины 80-х годов прошлого века доказательств возможности циркуляции костно-мозго-

Рис. 2. Количество $\text{OH}^+/\text{CD41}^+/\text{CD45}^+$ -лимфоцитоподобных клеток у практически здоровых добровольцев, больных ИБС и пациентов с нестенозированными коронарными артериями.

1 – здоровые добровольцы ($n=14$), 2 – больные ИБС ($n=46$), 3 – пациенты с нестенозированными коронарными артериями ($n=5$).



вых стромальных клеток-предшественников практически не существовало. Преобладало мнение о локальной тканевой оседлости стволовых колониобразующих единиц для фибробластов в постэмбриональном периоде. Только в 1982 г. начали появляться единичные работы, свидетельствующие о возможности циркулирования стромальных клеток-предшественников. Обнаружение гемопозитических и стромальных стволовых клеток-предшественников в интима атероматозной аор-

ты человека, а последних также и в периферической крови пациентов с ИБС также свидетельствовало об циркуляции этих клеток в кровотоке и позволило предположить их костно-мозговую природу [14]. Позднее стали появляться работы, подтверждающие циркуляцию в кровотоке костно-мозговых клоногенных колониеобразующих единиц (клеток) для фибробластов, способных попадать в участки воспаления, повреждения и ремоделировать различные ткани организма [15]. Безусловные доказательства присутствия в кровотоке циркулирующих "скелетных" стволовых клеток с остеогенным и адипогенным потенциалом были представлены в последние годы [16]. Сегодня не вызывают сомнения факты циркулирования в крови костно-мозговых стромальных клеток-предшественников и благодаря этому их способности попадать в различные ткани и органы через кровотоки как в норме, так и при патологии.

В настоящей работе мы исследовали популяцию циркулирующих ОН-положительных лимфоцитоподобных клеток, способных связывать тромбоциты. Тромбоциты выполняют важную роль во взаимосвязях между воспалением, тромбозом и атерогенезом. Воспалительные процессы характеризуются взаимодействиями между тромбоцитами, лейкоцитами и эндотелиальными клетками. Эти взаимодействия запускают аутокринные и паракринные процессы клеточной активации, которые приводят к накоплению лейкоцитов в сосудистой стенке. Появление в кровотоке тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов способствует развитию острого воспаления через стимуляцию роллинга (скольжения по сосудистой стенке) и последующего захвата лейкоцитов сосудистой стенкой. Образование конгломератов лейкоцитов с тромбоцитами может обеспечивать ускорение доставки клеток крови в места повреждения. Было показано, что эндотелиальные клетки-предшественники через рецептор PSGL-1 и р-селектин взаимодействуют с тромбоцитами, а последние обеспечивают адгезию и роллинг эндотелиальных клеток-предшественников на покрытую коллагеном поверхность. Кроме того, тромбоциты являются источником целого ряда цитокинов и других биологически активных соединений, которые способствуют клеточной пролиферации и дифференцировке [17].

ОН усиленно экспрессируется клетками, присутствующими в стенке сосуда при прогрессировании атеросклероза, а именно при кальцификации атеросклеротической бляшки [18]. Методами клонального культивирования интимальных клеток из атеросклеротически измененных участков артерий (аутопсийный материал) были обнаружены стволовые колониеобразующие клетки, которые формировали в тест-системах как гемопоэтические, так и стромальные колонии. Клетки в сформированных стромальных колониях синтезировали коллагеновый фибриллярный и остеонидный матриксы [19]. Культивирование клеток мононуклеарной фракции периферической крови пациентов с первичной гиперлипидемией и коронарным атеросклерозом также позволило обнаружить колонии стромальных фибробластоподобных клеток, которые синтезировали фибриллярный и остеонидный внеклеточный матрикс. Клетки в колониях, в которых формировался костный матрикс, экспрессировали ОН. У практически здоровых добровольцев такие стромальные колонии отсутствовали [14]. Эти данные дают ос-

нование полагать, что существует тесная взаимосвязь между развитием стенозирующего атеросклероза и появлением в периферической крови костно-мозговых стромальных стволовых клеток-предшественников.

Высокое содержание обнаруженных в периферическом кровотоке лимфоцитоподобных ОН+клеток может отражать наличие продуктивного этапа воспалительного процесса в сосудистой стенке. Мы полагаем, что количество ОН+клеток можно рассматривать как новый показатель наличия и развития атеросклеротического поражения сосудов человека. Клиническое значение может заключаться в использовании этого показателя как диагностического теста для оценки состояния "обострения" атеросклероза. Определение количества циркулирующих стромальных ОН+клеток может служить новым инструментом для диагностики, прогнозирования течения и лечения атеросклеротических поражений сосудов.

Литература

1. Chazov EI, Repin VS, Orekhov AN et al. Atherosclerosis: What has been learned studying human arteries. In: *Atherosclerosis Reviews* (ed. by AM.Gotto and RPaoletti) NY, Raven press, 1986; 14: 7–60.
2. Soboleva EL, Popkova VM, Saburova OS et al. Colony-forming units and atherosclerosis. *Atherosclerosis X, Elsevier Science, Amsterdam, 1994; 919–25.*
3. Caplice NM, Bunch TJ, Stalboerger PG et al. Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100 (8): 4754–9.
4. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation. *Trends Cardiovasc Med* 2003; 3 (6): 249–53.
5. Soboleva EL, Gabbasov ZA, Agapov AA et al. Circulating bone marrow stem/progenitor cells in vascular atherogenesis and in non-invasive diagnosis of coronary stenosis. *Exper Clin Cardiol* 2005; 10 (3): 184–8.
6. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F et al. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost* 2005; 93 (2): 228–35.
7. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; 89: e1–e7.
8. Stenmer DD, Tracy RP, Riggs BL, Mann KG. Human platelets contain and secrete osteonectin, a major protein of mineralized bone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 6892–6.
9. Young MF, Day AD, Dominquez P et al. Structure and expression of osteonectin mRNA in human tissue. *Connect Tissue Res* 1990; 24: 17–28.
10. Sage H, Vernon RB, Funk SE et al. SPARC, a secreted protein associated with cellular proliferation, inhibits cell spreading in vitro and exhibits Ca12-dependent binding to the extracellular matrix. *J Cell Biol* 1989; 109: 341–56.
11. Rempel SA, Golembieski WA, Fisher JL et al. SPARC modulates cell growth, attachment and migration of U87 glioma cells on brain extracellular matrix proteins. *J Neurooncol* 2001; 53 (2): 149–60.
12. Wever UM, Albrechtsen R, Fisher LW et al. Osteonectin/SPARC/BM-40 in human decidua and carcinoma, tissue characterized by de novo formation of basement membrane. *Am J Pathol* 1988; 132: 345–55.
13. Jundt G, Bergbauer K-H, Termine JD et al. Osteonectin – a differentiation marker of bone cells. *Cell Tissue Res* 1987; 248: 409–15.
14. Soboleva EL, Shindler EM, Saburova OS et al. Colony-forming units for fibroblasts (CFU-f) in the peripheral blood of patients with primary hypercholesterolemia. In: *New pathogenic aspects of atherosclerosis. Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften, Westdeutscher Verlag* 1994; 79–93.
15. Ferrari G, Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science* 1998; 279 (5356): 1528–30.
16. Kuznetsov SA, Mankani MH, Gronthos S et al. Circulating skeletal stem cells. *J Cell Biol* 2001; 153 (5): 1133–40.
17. Langer H, May AE, Daub K et al. Adherent platelets recruit and induce differentiation of murine embryonic endothelial progenitor cells to mature endothelial cells in vitro. *Circ Res* 2005; 22: [Epub ahead of print].
18. Gadeau AP, Chaulet H, Daret D et al. Time course of osteopontin, osteocalcin, and osteonectin accumulation and calcification after acute vessel wall injury. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 79–86.
19. Romanov YuA, Balyasnikova IV, Bystrevskaya VB et al. Endothelial heterogeneity and intimal blood born cells: relation to human atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1995; 748: 12–37.

Г.В.Рябыкина¹, А.С.Сула², Е.В.Щедрина¹

Опыт использования прибора КардиоВизор в кардиологической практике

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, ²НПО "БИОСС", Москва

Цель исследования. Оценить чувствительность и специфичность прибора КардиоВизор к разделению состояний нормы и патологии.

Материал и методы. Обследовали 172 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: 87 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), 85 пациентов без ИБС (больные с артериальной гипертензией, приобретенными или врожденными пороками сердца, дилатационной кардиомиопатии и гипертрофической кардиомиопатии, а также эндокринно-метаболическими заболеваниями). Контрольную группу составил 21 здоровый человек. Всех больных обследовали на приборе КардиоВизор с получением карты дисперсионного анализа ЭКГ. Для определения чувствительности и специфичности при разделении групп "норма" и "патология" использовали оценочную шкалу промежуточных степеней выраженности патологии.

Результаты. Прибор проявил довольно высокую чувствительность и специфичность (90 и 63%) при выявлении ИБС. С помощью КардиоВизора можно обнаруживать ранние доклинические стадии патологии сердца.

Заключение. По достоверности и оперативности получения информации прибор КардиоВизор-Обс пригоден для скрининговых обследований. С помощью КардиоВизора получены новые возможности для высокочувствительного контроля за динамикой изменения метаболического состояния миокарда в ходе выполнения хирургических операций, при оценке влияния проводимой терапии и при эндокринной патологии.

Ключевые слова: сердце, визуализация, норма, патология.

G.V. Ryabykina, A.S. Sula, E.V. Shchedrina

Experience with a "CardioVisor" device used in cardiologic care

Aim. To evaluate the sensitivity and specificity of a "CardioVisor" device in differentiation of health and pathology.

Material and Methods. 172 patients with various cardiovascular diseases (87 patients with coronary heart disease (CHD), 85 patients without CHD (with arterial hypertension, acquired or congenital heart diseases, dilated and hypertrophic cardiomyopathies, as well as endocrine and metabolic diseases) were examined. A control group consisted of 21 healthy individuals. All the persons were examined by means of the "CardioVisor" device to provide an ECG dispersion analysis chart. The intermediate pathology rating scale was employed to define the sensitivity and specificity of the device in dividing the groups "health" and "pathology".

Results. The device showed a rather high sensitivity and specificity (90% and 63%, respectively) in detecting CHD. The early preclinical stages of cardiac disease may be detected by the "CardioVisor" device.

Conclusion. In terms of its reliability and efficiency, the "CardioVisor-Обс" device is suited to screening surveys. The device allows one to make a high-sensitive monitoring of the time course of changes in the myocardial metabolic state during surgical operations, in endocrine diseases and in the evaluation of the performed treatment.

Key words: heart, visualization, health, pathology.

Недавно разработанный прибор КардиоВизор и метод дисперсионного картирования ЭКГ, положенный в основу этого прибора, в настоящее время успешно проходят медицинские испытания в различных лечебно-диагностических учреждениях страны и за рубежом. Прибор не только показал высокую скрининговую чувствительность, но и продемонстрировал обнадеживающие результаты в качестве удобного и оперативного инструмента контроля динамики в клинических условиях, когда проводилось тщательное сопоставление данных дисперсионного картирования с результатами клинико-инструментального обследования больных с сердечно-сосудистой патологией [1].

Перед врачами, испытывающими этот метод и работающими с ним, встает много вопросов, в том числе о физической сущности метода и о его диагностических возможностях. Несмотря на то что принципиальным паспортным ограничением прибора является его использование только для скрининга, явно обозначаются и возможности использования новой дополнительной информации при формировании клинического диагноза. Здесь, однако, возникает много затруднений с интерпретацией новой информации и ее сопоставлением с кардиологической нозологией. Так, например, большая чувствительность метода, являясь несомненным преимуществом при скринин-

ге, в клинических условиях в ряде случаев приводит к ложноположительным результатам. Тем не менее это скорее вопрос корректного сопоставления нозологической классификации и наднозологических данных, формируемых прибором, так как часть этих данных содержит совершенно новую информацию, отсутствующую у других инструментальных средств кардиодиагностики. Но это – методический вопрос дальнейшего развития технологии дисперсионного картирования ЭКГ.

Целью исследования было определение возможностей нового скринингового прибора КардиоВизор в диагностике сердечно-сосудистой патологии. В данной работе представлены результаты совместных исследований разработчиков метода дисперсионного картирования ЭКГ и сотрудников отдела новых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова.

Материал и методы. Для оценки чувствительности и специфичности прибора КардиоВизор к разделению состояний нормы и патологии обследовали 172 пациента с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: 87 больных ишемической болезнью сердца (ИБС), 85 не имеющих ИБС [больные артериальной гипертензией, приобретенными или врожденными пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), а также эндокринно-метаболическими заболеваниями]. Возраст пациентов был от 27 до 72 лет (средний возраст $53 \pm 5,2$ года). Контрольную группу составил 21 здоровый человек. Все клинические диагнозы верифицировали данными комплексного клинического и инструментального обследования с использованием коронароангиографии, магнитно-резонансной томографии и сцинтиграфии миокарда. Клинико-инструментальные синдромальные диагнозы (норма, ишемия миокарда, очагово-рубцовые изменения – ИБС, гипертрофия левого желудочка – ГЛЖ, комбинированная гипертрофия желудочков – КГЖ, гипертрофия межжелудочковой перегородки – ГМЖП, эндокринно-метаболические нарушения, внутрижелудочковые блокады, фибрилляция предсердий) сопоставлялись с заключениями и портретами сердца, которые формировались прибором КардиоВизор.

В приборе КардиоВизор используется технология компьютерного анализа низкоамплитудных колебаний ЭКГ [2], имеющая некоторое сходство с методом когерентного накопления слабых сигналов при гисоэлектрографии [3]. Принцип новой технологии следующий: входной сигнал ЭКГ длительностью 30 с, зарегистрированный в отведениях от конечностей, оцифровывается и выделяют приблизительно 15 последовательных комплексов *QRST*. Далее выделенные комплексы в каждом из 6 отведений от конечностей (I, ..., aVF) синхронизируют по моменту начала и получают сигналы низкоамплитудных флюктуаций комплекса *QRST* в каждый момент времени регистрации. Полученные цифровые массивы флюктуаций пропускают через специальный модуль когерентного усиления слабых сигналов. Именно этот модуль является основным элементом ноу-хау технологии. На выходе модуля формируется поверхностная карта электрических флюктуаций, которая по определенному алгоритму проецируется на эпикардиальную поверхность компьютерной трехмерной анатомической модели сердца. В итоге на экране дисплея возникает цифровая модель электрических флюктуаций, которую разработчики прибора назвали портретом сердца. Портрет здорового сердца имеет ровную зеленую окраску. При возникновении изменений флюктуаций соответствующая

часть портрета сердца меняет цвет от зеленого до красного, в зависимости от выраженности этих изменений. Цвет на портрете сердца реагирует на малейшие изменения электрической стабильности миокарда.

Метод дисперсионного картирования ЭКГ учитывает несколько факторов, влияющих на формирование ЭКГ на поверхности тела:

- нелинейные эффекты, возникающие при активации и деактивации ионных каналов мембраны сократительных кардиомиоцитов, порождающих флюктуации потенциала действия (ПД) и флюктуации электромагнитного излучения миокарда в последовательных кардициклах;
- флюктуации излучения, вызывающие соответствующие флюктуации поверхностных потенциалов [4];
- электродинамические эффекты отражения и переизлучения, возникающие при лавинных процессах протекания ионных токов через мембрану сократительных кардиомиоцитов.

В итоге портрет сердца является косвенным интегральным индикатором изменений электрических характеристик ионных каналов кардиомиоцитов. Изменения портрета сердца отражают электролитные, метаболические или анатомические изменения миокарда, т.е. дают информацию о текущем состоянии миокарда и его динамике. Этот вывод является концептуальной основой клинической интерпретации дисперсионной карты (портрета сердца).

Методика оценки чувствительности и специфичности метода при разделении состояния нормы и патологии. Прибор КардиоВизор-06с реагирует не только на выраженные патологические изменения, но и на слабо выраженные отклонения от нормы. По этой причине при расчете статистических показателей чувствительности и специфичности был необходим корректный учет слабо выраженных отклонений. Этот учет был выполнен на основе концепции введения в оценочную шкалу промежуточных степеней выраженности патологии [5]. Была использована шкала из 5 градаций положительного заключения: D1 – очень выраженная степень патологии, D2 – выраженная степень патологии, D3 – средняя степень выраженности патологии, D4 – слабо выраженные патологические изменения, D5 – отсутствие изменений (норма). В классификаторе прибора разработчиком для каждой из этих градаций заданы величины вероятности наличия клинически значимой патологии: D1 → вероятность клинически значимой патологии равна 1,0; D2 → вероятность клинически значимой патологии равна 0,8; D3 → вероятность клинически значимой патологии равна 0,5; D4 → вероятность клинически значимой патологии равна 0,3; D5 → вероятность клинически значимой патологии равна 0. Этим 5 градациям положительного результата соответствуют 5 противоположных градаций отрицательного результата: U1...U5: U1 – явная норма (отсутствие отклонений), U2 – слабо выраженные отклонения от нормы, U3 – средняя степень отклонений от нормы, U4 – повышенная степень отклонений от нормы, U5 – явное отсутствие нормы (выраженная патология). Так как события U1...U5 являются событиями, противоположными положительным событиям D5...D1, то значения вероятностей отсутствия патологических изменений задаются следующими величинами: U1 → 1,0; U2 → 1,0–0,3=0,7; U3 → 1,0–0,5=0,5; U4 → 1,0–0,8=0,2; U5 → 0.

Чувствительность рассчитывается по формуле:

$$Sens = \frac{PD1 \times 1,0 + PD2 \times 0,8 + PD3 \times 0,5 + PD4 \times 0,3}{PD1 + PD2 + PD3 + PD4 + FU} \times 100\%$$

где *PD1* – число положительных заключений типа **D1** у больных пациентов (имеющих патологию);

Таблица 1. Расчет чувствительности метода для выявления ИБС у обследованных лиц

Подгруппа патологии	PD1	PD2	PD3	PD4	FU	Sens,%
ИБС без рубцов миокарда	1	2	3	2	1	52
ИБС с рубцовыми изменениями миокарда	13	3	0	0	0	96
ИБС на фоне гипертрофии ЛЖ	1	8	2	1	0	73
ИБС после АКШ и трансплантации сердца	22	5	8	1	0	80

Таблица 2. Расчет специфичности метода для выявления ИБС у обследованных лиц

Подгруппа обследованных лиц	PU1	PU2	PU3	PU4	FD	Спец,%
Норма	10	0	0	0	0	100
Гипертрофия ЛЖ (аортально-митральные пороки и АГ)	8	2	3	0	0	76
Гипертрофия ЛЖ на фоне эндокринно-метаболических изменений	1	0	3	1	2	39
Гипертрофическая кардиомиопатия	0	1	1	0	0	60
Комбинированная гипертрофия желудочков (врожденные и приобретенные пороки сердца)	4	2	4	3	5	39

PD2 – число положительных заключений типа **D2** у больных пациентов;

PD3 – число положительных заключений типа **D3** у больных пациентов;

PD4 – число положительных заключений типа **D4** у больных пациентов;

FU – число отрицательных заключений типа **D5** у больных пациентов.

Эта формула отличается от стандартной

$$\text{Sens} = \frac{PD}{PD + FU} \times 100\%$$

тем, что число положительных заключений *PD* заменяется суммой всех различаемых состояний **D1...D4** с весовыми коэффициентами, определяемыми классификатором прибора.

Соответственно, специфичность рассчитывается по формуле:

$$\text{Спец} = \frac{PU1 \times 1,0 + PU2 \times 0,7 + PU3 \times 0,5 + PU4 \times 0,2}{PU1 + PU2 + PU3 + PU4 + FD} \times 100\%$$

где *PU1* – число отрицательных заключений типа **U1** у здоровых пациентов (имеющих клинический диагноз "норма");

PU2 – число отрицательных заключений типа **U2** у здоровых пациентов;

PU3 – число отрицательных заключений типа **U3** у здоровых пациентов;

PU4 – число отрицательных заключений типа **U4** у здоровых пациентов;

FD – число положительных заключений типа **U5** у здоровых пациентов.

Результаты и обсуждение

Чувствительность и специфичность при разделении состояний нормы и патологии составили соответственно 96 и 90%. Два случая соответствовали ложноотрицательным заключениям (*FU=2*) в группе больных: первый – после успешной коронароангиопластики, второй – через 1 год после успешной операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). Аналогично в группе здоровых лиц 2 случая ложноположительных заключений (*PU3=2*) наиболее вероятно были обусловлены отсутствием в этих случаях данных более глубокого клиничко-инструментального обследования, которое могло бы подтвердить выявленные дисперсионные отклонения.

Для оценки чувствительности и специфичности прибора только к ишемическим изменениям была сформирована выборка из 87 пациентов с диагнозом ИБС, а также 50 пациентов, не имеющих ИБС. Контрольная группа не имеющих ИБС

включала 10 здоровых лиц, 20 пациентов с пороками сердца, ГЛЖ и артериальной гипертензией (АГ), 20 больных с КГЖ. Результаты оценки чувствительности и специфичности выявления ишемии миокарда по подгруппам пациентов приведены в табл. 1 и 2.

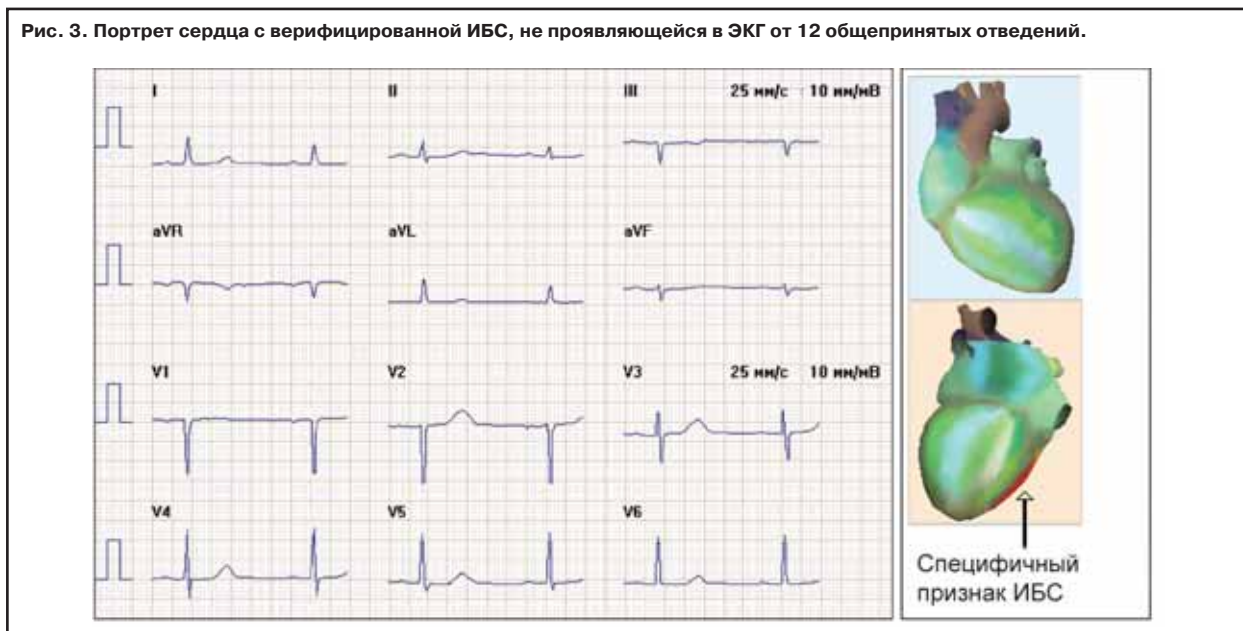
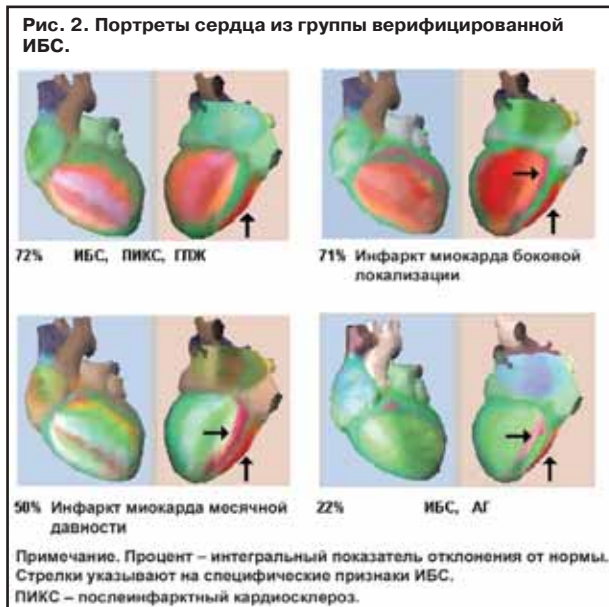
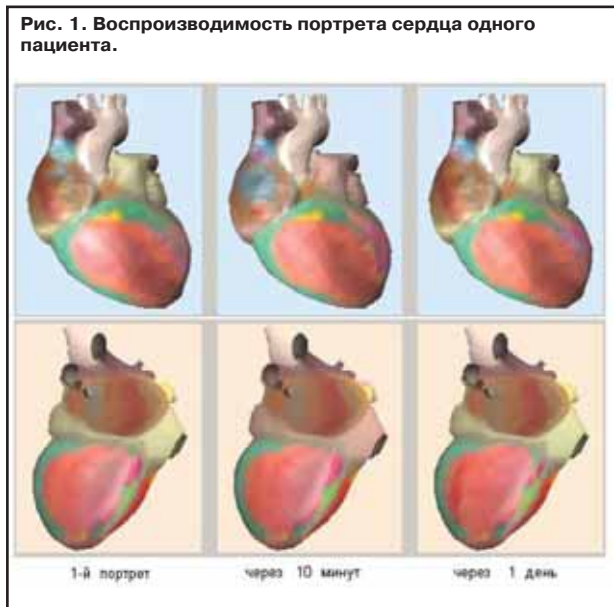
Средние показатели чувствительности и специфичности прибора по выявлению ишемии миокарда составили соответственно 79 и 76%. Для сравнения отметим общеизвестный факт низкой чувствительности электрокардиограммы покоя в 12 общепринятых отведениях в выявлении ИБС, которая, по различным данным литературы, составляет 25–50% [6].

Портреты сердца сохраняют высокую воспроизводимость и индивидуальность у разных пациентов (рис. 1). Это подтверждает объективный характер информации, извлекаемой из низкоамплитудных флюктуаций ЭКГ. В целом индивидуальные цветовые образцы отклонений на портретах достаточно сильно варьируют, поэтому выделить какой-либо доминирующий цветовой образец ИБС не удастся. Наиболее высокоспецифичные для ИБС изменения охватывают левый желудочек и проекцию межжелудочковой перегородки на левом ракурсе портрета сердца (указаны стрелками на рис. 2). Чем более выражено покраснение в этих зонах портрета, тем выше вероятность ишемических изменений.

Повышенную чувствительность "флюктуационного" портрета сердца к ИБС хорошо демонстрируют случаи, когда на обычной ЭКГ нет значимых общепринятых признаков ИБС, а на портрете появляются специфические изменения (рис. 3).

Высокая повторяемость портрета обеспечивает высокочувствительный и точный подпороговый контроль динамики электрической стабильности миокарда. Чем тяжелее коронарный атеросклероз, тем больше варьируют очаги изменений на портрете при их динамической регистрации, хотя при этом на исходной ЭКГ столь незначительные изменения выделить другими методами практически невозможно.

В процессе исследования не было выявлено грубых ошибок по чувствительности, т.е. прибор всегда указывал на значимые отклонения, если они были в верифицирующем диагнозе. Несколько сниженные показатели специфичности обусловлены тем, что портреты сердца у пациентов с некоторыми его пороками и у пациентов с ишемическими поражениями миокарда оказа-



лись похожими по цветовому образцу флюктуаций. Экспериментальные исследования показывают, что на аналогичном портрете, который построен по сигналам от 12 общепринятых отведений, специфичность выявления ИБС в этих случаях возрастает до 85%. Не зафиксировано также случаев ложного обнаружения ИБС у здоровых людей.

Была отмечена достаточно высокая чувствительность определения внутрижелудочковых блокад (98%) и фибрилляции предсердий (77%), последняя выявлялась по коричневому окрашиванию области предсердий. В табл. 1 были представлены показатели чувствительности по обнаружению ишемии миокарда.

Средняя чувствительность *Sens* к ишемии на выборке из 87 случаев верифицированной ИБС составила 95%:

$$Sens = \frac{52+96+73+98+77+80}{5} \approx 95\%.$$

Результаты оценки специфичности в отношении ишемии миокарда по подгруппам пациентов были приведены в табл. 2.


Средняя специфичность *Spec* к ишемии на выборке из 50 случаев верифицированного отсутствия ИБС составила 63%:

$$Spec = \frac{100+76+39+60+39}{5} \approx 63\%.$$

Обсуждение

Ложноположительная диагностика патологии в группе "норма" является наиболее частым замечанием пользователей прибора. Попробуем разобраться в причинах такой диагностики. Клиническая интерпретация результатов картирования осуществляется при сравнении исследуемой дисперсионной карты с такими же картами различных групп патологий. Поэтому, например, заключение о возможной ишемии миокарда свидетельствует лишь о сходстве анализируемой дисперсионной карты с картой при доказанной гипоксии миокарда. Ответ на вопрос, является ли это состояние устойчивым или преходящим, по дисперсионной карте получить невозможно. Для этого необходимо контролировать динамику процесса. При этом высокая чувствительность метода с осо-

Рис. 4. Изменение средних показателей чувствительности и специфичности метода дисперсионного картирования в зависимости от числа отведений.

Число отведений (наименование прибора)	Область точного расчета флюктуаций	Средние показатели чувствительности/ специфичности
6 отведений от конечностей (DP-6)		Для наиболее распространенных патологий 80% / 70% Для всех патологий (скрининг) 95% / 90%
12 общепринятых отведений (DP-12)		Для наиболее распространенных патологий 95% / 85%
>60 отведений (DP-F)		Для наиболее распространенных патологий 97% / 90%

бой остротой ставит вопрос о границах физиологической нормы. Например, в ряде случаев портрет сердца указывает на значимые изменения миокарда, вызванные нейрогенными факторами, хотя органических изменений нет. Таким образом, одинаковые метаболические изменения, проявляющиеся во флюктуациях, могут иметь как органическое, так и функциональное происхождение. Поскольку флюктуационное признаковое пространство в настоящее время в деталях не изучено, клиническое значение ряда флюктуационных изменений определится лишь со временем, по мере накопления опыта длительного клинического использования метода. Однако имеющийся сегодня опыт нескольких лет испытаний свидетельствует о бесспорном факте: среди неинвазивных, простых в эксплуатации и доступных для широкой клинической практики методов контроля, по чувствительности к метаболическим изменениям в миокарде любого генеза метод дисперсионного картирования ЭКГ имеет наилучшие показатели. Более того, в отношении преходящих функциональных нарушений, являющихся предвестниками патологий, указанная технология во многих случаях дает уникальную информацию, которую другими методами в реальном времени получить невозможно.

Повысить диагностическую эффективность дисперсионного картирования можно за счет проведения небольших нагрузочных проб (медикаментозных, физических и т.п.). Динамика дисперсионных признаков у нормального миокарда и миокарда с изменениями (даже на доклинической стадии) существенно различна. Поэтому самые незначительные нагрузочные пробы являются высокоэффективным средством раннего выяв-

ления развивающихся патологических процессов.

Чувствительность и специфичность диагностики патологий миокарда пропорциональны площади поверхности, на которой может быть осуществлен точный расчет флюктуаций по регистрируемому ЭКГ-сигналу. В свою очередь расположение и величина областей точного расчета флюктуаций определяются количеством используемых отведений ЭКГ. Усредненные показатели чувствительности и специфичности метода дисперсионного картирования ЭКГ относительно наиболее распространенных патологий миокарда увеличиваются при нарастании числа использованных отведений. Исходя из представленных на рис. 4 данных, можно сделать вывод, что для скрининговой диагностики вполне достаточно стандартных отведений ЭКГ. Чувствительность и специфичность возрастают при использовании 12-осевой системы отведений. Дальнейшее увеличение количества отведений не имеет смысла, так как существенно не меняет информативности метода.

Таким образом, несмотря на то что прибор КардиоВизор, предназначенный для скрининга, обрабатывает ЭКГ, снятую лишь в отведениях с конечностей, чувствительность к выявлению ишемии миокарда составляет около 80%. Поэтому данный прибор весьма перспективен как новое средство точного и оперативного извлечения ранней диагностической информации как в условиях клиники, так и в доклинический период заболевания при профилактических скрининговых обследованиях, санаторно-курортном лечении и в системе экстренной медицинской помощи. К клиническим возможностям метода дисперсионного картирования ЭКГ можно отнести возможность неинвазивного контроля метаболизма миокарда практически в реальном времени.

Выводы

1. Оценка эффективности прибора КардиоВизор-Обс показала, что по достоверности и оперативности получения информации он пригоден для скрининговых обследований на выявление патологии сердца.
2. Прибор имеет хорошие показатели чувствительности и специфичности (90 и 63%) при использовании его для выявления ИБС.
3. Прибор может предоставлять новые возможности для высокочувствительного контроля динамики изменения метаболического состояния миокарда для оценки влияния проводимой терапии.

Литература

1. Сула А.С., Рябыкина Г.В., Гришин В.Г. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-Обс: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективного использования в функциональной диагностике. *Функциональная диагностика* 2003; 2: 66–77.
2. Томпсон Дж. М.Т. Неустойчивости и катастрофы в науке и технике: Пер. с англ. М.: Мир, 1985; 254.
3. Физиология человека. РИШмидт и Г.Тевс: Пер. с англ. М.: Мир, 2004; т. 1: 323.
4. Хазен А.М. О возможном и невозможном в науке. М.: Наука, 1988; 181.
5. Булыгин В.П., Колыун С.С., Федорова С.И. и др. Совершенствование методов испытаний медицинских интерпретирующих приборов. *Функциональная диагностика*. 2003; 1: 93–100.
6. Кардиология в таблицах и схемах. М.Фрид, СМГрайнс: Практика, 1996; 254.

А.В.Певзнер, Е.А.Кучинская, Е.В.Вершута, К.В.Альбицкая, Г.И.Хеймец,
М.И.Трипотень, Н.М.Моисеева, А.Н.Рогоза, С.П.Голицын

Велоэргометрическая проба в дифференциальной диагностике синкопальных состояний. Новые возможности "старого" метода

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

Цель исследования. Определение возможности применения велоэргометрической пробы (ВЭМП) в дифференциальной диагностике приступов утраты сознания.

Материал и методы. В исследование включили 92 больных с рецидивирующими потерями сознания и 12 здоровых добровольцев. Все они выполняли ВЭМП с быстрой остановкой на высоте физической нагрузки и длительную пассивную ортостатическую пробу (ДПОП).

Результаты. Специфичность обеих проб составила 100%. При ДПОП синкопальные состояния наблюдались у 40 (43%) больных, в том числе вазовагальные обмороки у 39, эпилептический приступ у 1 больного. При ВЭМП у 38 (41%) больных были индуцированы вазовагальные синкопе. Результаты обеих проб по индукции синкопе совпали у 18 (19%) больных. У 22 (24%) больных приступы потери сознания имели место только при ДПОП, тогда как ВЭМП дала отрицательный результат. У 20 (22%) больных обмороки возникали только при ВЭМП, тогда как ДПОП была неинформативной. В целом с использованием обеих проб приступы потери сознания были индуцированы у 60 (65%) больных. Ни в одном случае при проведении ВЭМП и ДПОП не наблюдалось осложнений.

Заключение. ДПОП и ВЭМП – безопасные и взаимодополняющие методы в дифференциальной диагностике синкопальных состояний.

Ключевые слова: вазовагальный обморок, велоэргометрическая проба, длительная пассивная ортостатическая проба.

A.V. Pevzner, E.A. Kuchinskaya, E.V. Vershuta, K.V. Albitskaya, G.I. Kheimets, M.I. Tripoten,
N.M. Moiseyeva, A.N. Rogozha, S.P. Golitsyn

Bicycle ergometric test in the differential diagnostic of syncope: New capacities of the "old" test

Aim. To define the capacities of bicycle ergometric test (BET) used in the differential diagnosis of fainting fits.

Materials and Methods. The study covered 92 patients with recurrent syncope and 12 healthy volunteers. They all underwent BET with a prompt stop at the peak of exercise stress, as well as tilt-table test (TTT).

Results. The specificity of both tests was 100%. During TTT, there was syncope in 40 (43%) patients, including cardioneurogenic syncope in 39 and epileptic seizure in 1 patient. BET induced cardioneurogenic syncope in 38 (41%) patients. The results of both tests in syncope induction agreed in 18 (19%) patients. In 22 (24%) patients, syncope occurred only during TTT while BET yielded a negative result. In 20 (22%) patients fainting fits occurred only during BET while TTT was informative. Fainting fits were induced in 60 (65%) patients during both tests. During BET and TTT, there were no complications in any case.

Conclusion. BET and TTT are and complementary tests in the differential diagnosis of syncope.

Key words: cardioneurogenic syncope, bicycle ergometric test, tilt-table test.

Правильная дифференциальная диагностика различных форм синкопальных состояний (СС) чрезвычайно важна, так как при некоторых формах синкопе существует повышенный риск внезапной сердечной смерти. Вместе с тем вопросы, связанные с дифференциальной диагностикой СС, по-прежнему остаются не до конца решенными. Согласно данным исследований 80-х годов прошлого столетия природа СС оставалась невыясненной у 50–60% больных [1]. Ситуация стала меняться к лучшему после того, как группа исследователей во главе с R.A.Kenny в 1986 г. предложила использовать длительную пассивную ортостатическую пробу (ДПОП) в целях диагностики СС неясного происхождения [2]. С этого момента началась своеобразная "эпоха процветания" ДПОП. Исследования проводили по всем возможным направлениям: патогенезу, диагностике, клиническим проявлениям, лечению обмороков. И наконец, были выпущены рекомендации Американского и Европейского обществ кардиологов, в которых подробно освещены протоколы, показания

и противопоказания к проведению ДПОП, классификация результатов пробы, ее возможности в выборе лечения [3, 4].

Однако даже на современном этапе возможности клинической медицины не позволяют установить природу приступов утраты сознания в 26% случаев [5], что диктует необходимость поиска новых, но в то же время простых и доступных методов обследования.

Проба с дозированной физической нагрузкой на велоэргометре как метод обследования в кардиологии известна давно и применяется гораздо раньше, чем ДПОП. Основным показанием к применению всегда считалась диагностика ишемической болезни сердца (ИБС) [6]. Другая возможность использования велоэргометрической пробы (ВЭМП) – выявление нарушений ритма и проводимости сердца, артериальной гипертензии, клинически сопряженных с повышением физической активности [7, 8]. Однако в некоторых случаях, как было замечено врачами и описано в литературе, проба с физической нагрузкой может со-

проводятся развитием СС, особенно при резком ее прекращении [9–12]. Эти факты дают вполне логичные основания для использования данного метода при выявлении причины синкопе. В то же время подобный опыт применения ВЭМП весьма ограничен и касается описания отдельных случаев без четких методических предложений и указаний на ее диагностические возможности. Практически нет данных о сравнении двух методов обследования – ДПОП и ВЭМ, что, безусловно, определило актуальность проведения настоящей работы.

Цель исследования – определение возможностей ВЭМП в сравнении с ДПОП для дифференциальной диагностики приступов утраты сознания.

Материал и методы

В исследование включили 92 пациента (из них 47 мужчин) в возрасте от 13 до 74 лет (средний возраст 32 ± 16 лет), страдающих рецидивирующими приступами потери сознания. 12 здоровых добровольцев (мужчины, средний возраст 37 ± 12 лет) были выбраны для оценки специфичности результатов ДПОП и ВЭМП.

Во всех случаях в результате обследования (включавшего опрос и осмотр больных, клиническое исследование крови, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, эхокардиографию, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, ультразвуковое доплеровское исследование брахиоцефальных артерий, пробу с массажем областей синокаротидных зон, чреспищеводное и/или внутрисердечное электрофизиологическое исследование, ЭЭГ с провокационными пробами, осмотр невролога) природа приступов утраты сознания исходно была невыясненной. У всех больных старше 35 лет для исключения ИБС проводили нагрузочную эхокардиографию с использованием чреспищеводной электрокардиостимуляции до достижения максимальной, рассчитанной по возрасту частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ни у одного больного признаков ИБС не было выявлено.

Общеклиническое обследование 43 (47%) больных не обнаружило явных признаков поражения сердечно-сосудистой системы. У 19 (21%) больных была "мягкая" артериальная гипертония, у 30 (32%) по данным ЭхоКГ выявили пролабирование митрального клапана с регургитацией I степени.

Давность появления синкопальных состояний составляла от 6 мес до 43 лет. У 36 (39%) больных приступы потери сознания ранее возникали во время физических нагрузок или после быстрого их прекращения.

Все больные выполняли ДПОП и ВЭМП. Пробы проводили в разные дни в утренние часы натощак и после отмены всех лекарственных препаратов как минимум за 5 периодов их полувыведения. Кабинеты проведения проб были оборудованы всем необходимым на случай осуществления реанимационных мероприятий.

ДПОП проводили по Вестминстерскому протоколу [13]. ВЭМП проводили по специальному протоколу, разработанному в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова. В ходе пробы непрерывно мониторировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях, каждую минуту измеряли артериальное давление (АД) по методу Короткова. Первоначально в течение первой минуты проводили измерение исходных показателей, затем начинали пробу с нагрузки 50 Вт и ступенчато увеличивали ее на 25 Вт каждые 3 мин. При отсутствии стандартных критериев прекращения пробы [6] нагрузку останавливали при развитии усталости мышц ног, не дающей больному возможности продолжать пробу. По достижении максимально возможной для каждого пациента ступени следовал рез-

Таблица 1. Результаты длительных ортостатических и велоэргометрических проб у больных с синкопальными состояниями

Синкопальные состояния	ДПОП абс. (%)	ВЭМП абс. (%)
Вазовагальные синкопе	39 (42)	38 (41)
Кардиоингибиторный тип синкопе (асистолия)	7 (7)	–
Смешанный тип синкопе	[4 (4)]	–
Вазодепрессорный тип синкопе	18 (20)	13 (14)
Эпилептический припадок	14 (15)	25 (27)
	1 (1)	–

кий сброс нагрузки и остановка ее. Восстановительный период проходил в вертикальном положении больного. В случае развития СС при пробе пациента переводили в горизонтальное положение. При отрицательном результате теста пробу прекращали по достижении 20 мин восстановительного периода.

Диагностически значимыми результатами обеих проб считали развитие СС. В случаях возникновения приступов утраты сознания во время проб их классифицировали согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов на основании клинической картины, изменений гемодинамических и электроэнцефалографических показателей [4].

У больных, которые имели приступы потери сознания при ДПОП и/или ВЭМП, тесты проводили повторно для оценки их воспроизводимости. Воспроизводимость синкопе при повторных пробах у таких пациентов определяли возможности использования методов в качестве контрольных мер для оценки эффективности лечения.

Кроме того, изучали воспроизводимость отрицательных результатов ДПОП и ВЭМП также с помощью повторения проб. Воспроизводимость отрицательных результатов пробы указывала на степень целесообразности ее повторения у больных с отсутствием синкопе при первых пробах. При этом преследовалась цель повышения чувствительности тестов.

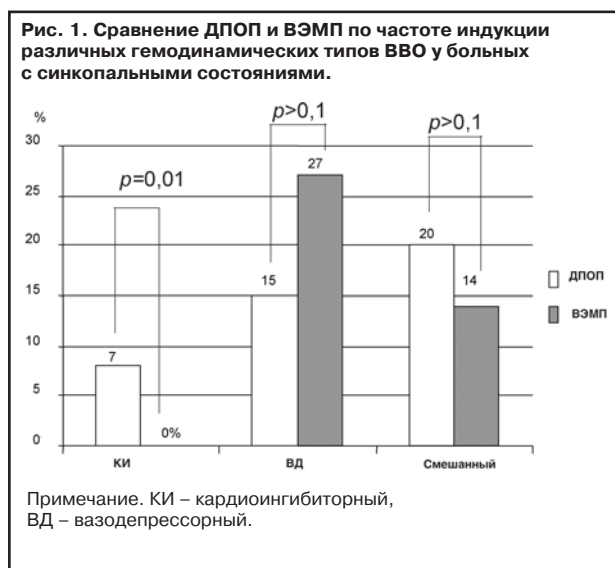
Результаты и обсуждение

Ни один из 12 добровольцев не имел обмороков при проведении ДПОП и ВЭМП, следовательно, специфичность обеих проб в данном исследовании составила 100%.

При ДПОП синкопальные состояния наблюдались у 40 больных, включая одного больного с эпилептическим припадком (табл. 1). Среднее время развития СС составило 23 (от 5 до 38) мин. Анализ изменений гемодинамических показателей и клинические проявления СС позволили выделить 4 варианта приступов. Вазовагальные обмороки (ВВО) кардиоингибиторного типа имели место у 7 (7%) больных, при этом у 4 (4%) больных во время синкопе наблюдалась асистолия продолжительностью от 3,1 до 25 с. ВВО смешанного типа наблюдались у 18 (20%) больных, вазодепрессорного типа – у 14 (15%).

При ВЭМП у 38 (41%) больных были индуцированы ВВО, в том числе смешанного типа – у 13 (14%) и вазодепрессорного – у 25 (27%). Все обмороки наблюдались в восстановительном периоде, в среднем на 6-й минуте ортостаза (от 1 до 19 мин).

Таким образом, во всех случаях, за исключением одного, при ДПОП и ВЭМП индуцировались СС вазовагального генеза. При этом обмороки кардиоингибиторного типа наблюдались только при ДПОП, а при ВЭМП их не было. В то же время ва-



зодепрессорный тип ВВО чаще наблюдался при ВЭМП (27%), чем при ДПОП (15%), однако эти различия не достигали степени статистической достоверности (рис. 1).

Все обмороки как при ДПОП, так и при ВЭМП наблюдались в ортостазе. Патогенез развития ВВО в настоящее время объясняют влиянием рефлекса Бецоляда–Яриша [5], который описывается следующим образом. Длительный ортостаз вызывает депонирование крови в венозной части сосудистого русла нижних конечностей, брюшной полости и малого таза. Снижается возврат венозной крови к сердцу, уменьшается давление наполнения левого желудочка (ЛЖ), возникает состояние "пустого" ЛЖ, увеличиваются частота и сила сокращений сердца. Избыточный поток афферентных нервных импульсов от механорецепторов ЛЖ направляется в продолговатый мозг, активируется дорсальное ядро блуждающего нерва, что приводит к опосредованной вагусом брадикардии. Одновременно происходит торможение сосудосуживающего центра, что приводит к резкому падению тонуса сосудов, наблюдается их дилатация и артериальная гипотония. Все перечисленное ведет к церебральной гипоперфузии и потере сознания. При ВЭМП в отличие от ДПОП ортостазу предшествует максимальная физическая нагрузка, которая сопровождается существенной активацией симпатoadренальной системы. Вероятно, вследствие этого импульсация от механорецепторов ЛЖ при ВЭМП оказывается более выраженной, чем при ДПОП. Одновременное воздействие адреналина на β_2 -адренорецепторы сосудов вызывает их дилатацию и в целом приводит к развитию артериальной гипотонии без существенных изменений ЧСС [14]. Резкое прекращение нагрузки и последующий ортостаз способствуют перемещению, возможно, даже большего количества крови в сосуды нижних конечностей, чем при ДПОП, и далее развитие синкопе происходит по описанной схеме.

Тем не менее, несмотря на кажущуюся агрессивность ВЭМП в сравнении с ДПОП, в настоящем исследовании возможности обеих проб в диагностике ВВО оказались сопоставимыми. Причем развитие обмороков при проведении ВЭМП отмечалось у 21 (23%) больного, что указывает на связь синкопе с физическими нагрузками в анамнезе, и

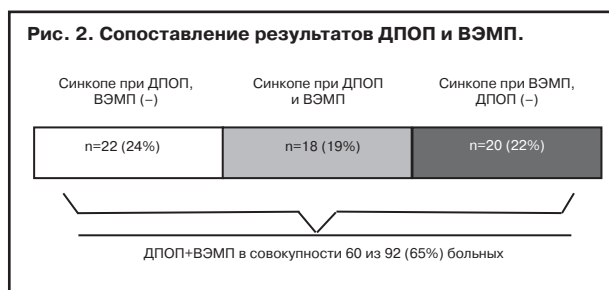


Таблица 2. Оценка воспроизводимости результатов ДПОП и ВЭМП у больных с синкопальными состояниями

Показатель	абс.	%
Воспроизводимость синкопе:		
при длительной ортопробе	16 из 39	41
при велоэргометрической пробе	21 из 38	55
Воспроизводимость отрицательных результатов:		
при длительной ортопробе	15 из 18	83
при велоэргометрической пробе	12 из 16	75
Возможности повышения чувствительности проб:		
при длительной ортопробе	9 из 92	10
при велоэргометрической пробе	13 из 92	14

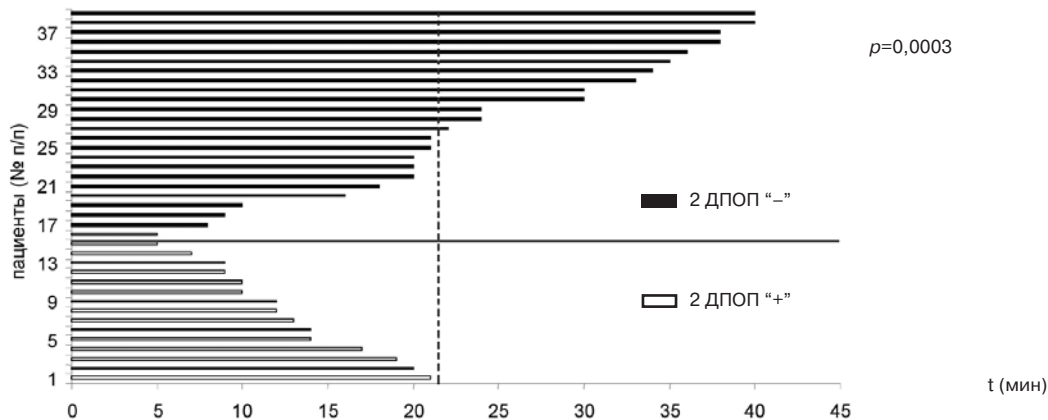
у 17 (18%) больных, не имевших этой связи. Во всех случаях критерием прекращения ВЭМП служила усталость мышц ног. Ни у одного больного приступы потери сознания не отмечались во время непосредственного выполнения нагрузки. Ни в одном случае при развитии синкопе не зафиксированы ишемические изменения на ЭКГ, что делает маловероятной роль ишемического фактора в генезе приступов утраты сознания и, таким образом, может подтверждать вазовагальный генез синкопе.

Сопоставление результатов ДПОП и ВЭМП показало, что совпадения по индукции синкопе имели место в 18 (19%) случаях (рис. 2). У 20 (22%) больных обмороки наблюдались только при ВЭМП, в то время как ДПОП оказалась неинформативной. В 22 (24%) случаях приступы потери сознания отмечались только при ДПОП, в то время как ВЭМП дала отрицательный результат. У 32 (35%) больных синкопальные приступы не наблюдались ни при ДПОП, ни при ВЭМП. В целом с использованием обеих проб приступы потери сознания были индуцированы у 60 (65%) больных.

Таким образом, отрицательные результаты одного из методов не исключали важной диагностической информации при использовании второго. Данный факт позволяет рекомендовать выполнение ДПОП и/или ВЭМП при отрицательных результатах одной из них. По отношению ко всем больным применение обоих методов существенно повышало возможности дифференциальной диагностики приступов потери сознания.

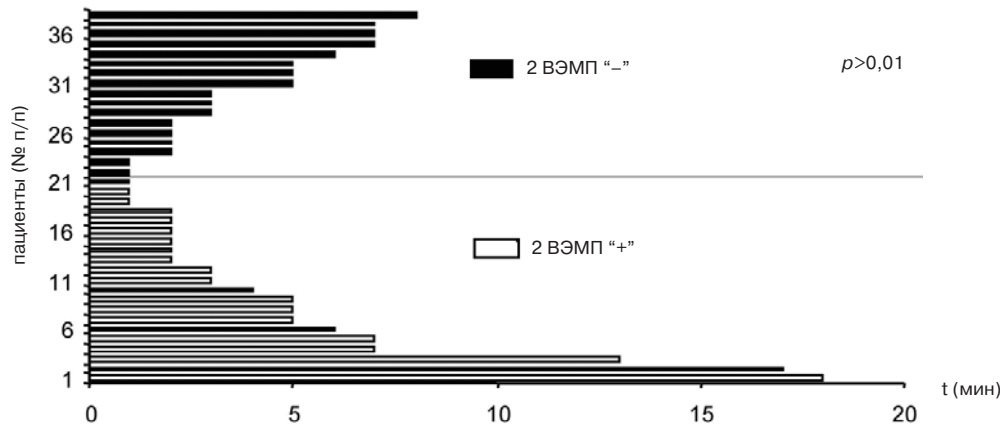
Анализ воспроизводимости результатов ДПОП и ВЭМП показал, что отрицательные пробы характеризовались высокой воспроизводимостью (табл. 2). Так, при повторении ДПОП в случае отрицательных результатов первых тестов синкопе не были индуцированы у 15 (83%) из 18 больных, а при ВЭМП – у 12 (75%) из 16 больных. Следовательно, можно предположить, что при оценке воспроизводимости проб у всех больных с отрицательными результатами первых тестов (52 пациента для ДПОП и 54 – для ВЭМП), обмороки были бы индуцированы у 9 человек при выполнении ДПОП и у 13 – при проведении ВЭМП. Исходя из

Рис. 3. Время развития синкопе при проведении первых ДПОП.



Примечание. t – время развития синкопе в первых тестах. 2ДПОП "+" – пациенты с индукцией синкопе при повторной ДПОП; 2ДПОП "-" – больные с отсутствием индукции обмороков при повторении теста (разделены горизонтальной чертой). Пунктиром отмечена 21-я минута ортостаза.

Рис. 4. Время развития синкопе при проведении первых ВЭМП.



Примечание. t – время развития синкопе в первых тестах. 2ВЭМП "+" – пациенты с индукцией синкопе при повторной ВЭМП, 2ВЭМП "-" – больные с отсутствием индукции обмороков при повторении теста (разделены горизонтальной чертой).

этого, возможность повышения чувствительности проб составила бы 10% для ДПОП и 14% для ВЭМП, что заставляет усомниться в целесообразности повторения ДПОП и ВЭМП при отрицательных результатах первых тестов.

Воспроизводимость синкопе при повторной ДПОП выявлена в 16 (41%) случаях из 39, а ВЭМП – в 21 (55%) случае из 38 (см. табл. 2). С одной стороны, эти цифры демонстрируют преимущество ВЭМП перед ДПОП в качестве потенциального метода контроля за эффективностью лечения. С другой стороны, эти результаты не исключают фактора привыкания к пробам, снижающего чувствительность при их повторном применении. При этом при проведении анализа результатов воспроизводимости положительных проб в зависимости от времени развития синкопе в первых пробах оказалось, что ни у одного больного при развитии ВВО во время первой ДПОП позднее 21-й минуты не было индукции обморока при повторном тесте ($p=0,003$) (рис. 3). Следовательно, развитие синкопе после указанного времени при проведении первой ДПОП говорит о нецелесообразности выполнения повторного теста. А вот для ВЭМП такой зависимости выявлено не было (рис. 4), что не позволяет прогнозировать результат вы-

полнения повторного теста, основываясь на времени развития ВВО в первой пробе.

Нами также проведен анализ безопасности методов. Ни разу не наблюдалось осложнений, связанных как с проведением ДПОП и ВЭМП, так и с развитием синкопальных состояний.

Таким образом, оба метода показали себя как взаимодополняющие и безопасные при их использовании у больных синкопальными состояниями.

Выводы

1. У больных с синкопальными состояниями неясного генеза ДПОП позволяет индуцировать приступы потери сознания в 43%, а велоэргометрическая – в 41% случаев. Использование обоих методов обследования повышает возможности дифференциальной диагностики приступов потери сознания до 65%.

2. В зависимости от клинических проявлений, характера изменений гемодинамических и электроэнцефалографических показателей можно выделить следующие типы синкопальных приступов при длительных ортостатических пробах: кардиоингибиторные (7%), вазодепрессорные (15%), смешанные (20%) вазовагальные обмороки (42%)

и эпилептические припадки (1%); при велоэргометрических пробах – вазодепрессорные (27%) и смешанные (14%) вазовагальные синкопе.

3. Воспроизводимость результатов при повторении обоих тестов в случаях с индукцией синкопе при первых пробах определяет возможность ДПОП как потенциального метода контроля за лечением, равную 41%, а ВЭМП – 55%.

4. Высокая воспроизводимость отрицательных результатов длительной ортостатической (83%) и велоэргометрической (75%) проб ставит под сомнение целесообразность их повторения у больных с приступами потери сознания в тех случаях, когда первые тесты не дали диагностически значимых результатов.

Литература

1. Savage DD, Corwin L, McGee DL et al. Epidemiologic features of isolated syncope: the Framingham study. *Stroke* 1985; 16: 626–9.
2. Kenny RA, Ingram A, Bayliss J et al. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope. *Lancet* 1986; 1: 1352.
3. Sutton R, Bloomfield D. Indications, methodology and classification of results of tilt-table testing. *Am J Cardiol* 1999; 84: 10Q–19Q.
4. Brignole M, Alboni P, Benditt D et al. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope. *Eur Heart J* 2001; 22: 1256–306.

5. Kapoor WN. Syncope and hypotension heart disease. In: Braunwald E., ed. *A textbook of cardiovascular medicine*. 5-th ed. Philadelphia: Saunders Company 1998; 863–76.

6. Sheffield LT. Exercise stress testing. In: Braunwald E., ed. *A textbook of cardiovascular medicine*. 3th ed. Philadelphia: Saunders Company 1988; 223–41.

7. Lown B, Graboys TB. Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1977; 39 (6): 910–8.

8. Sallis J, Broyles S, Nader P. Blood pressure reactivity to exercise: stability, determination, family aggregation and prediction. *J Dev Behav Pediatr* 1991; 12 (3): 162–70.

9. Arad M, Solomon A, Roth A et al. Postexercise syncope: evidence for increased activity of the sympathetic nervous system. *Cardiology* 1993; 83: 121–3.

10. Sakaguchi S, Shultz JJ, Remole SG et al. Syncope associated with exercise, a manifestation of neurally mediated syncope. *Am J Cardiol* 1995; 75: 476–81.

11. Calkins H, Seifert M, Morady F. Clinical presentation and long-term follow-up of athletes with exercise-induced vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1995; 129: 1159–63.

12. Yerg JE, Seals DR, Hagberg JM, Ehsani AA. Syncope secondary to ventricular asystole in an endurance athlete. *Clin Cardiol* 1986; 9: 220–2.

13. Benditt D, Remole S, Bailin S et al. Tilt table testing for evaluation of neurally-mediated (cardioneurogenic) syncope: Rationale and proposed protocols. *PACE* 1991; 14: 1528–991.

14. Теттермен Дж., Теттермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989.

Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, А.А.Скворцов, С.Н.Насонова, А.В.Сычев,
А.Н.Бакланова

Тройная комбинация не имеет преимуществ перед β-адреноблокатором бисопрололом в сочетании с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента квинаприлом или блокатором рецепторов ангиотензина II валсартаном во влиянии на параметры ремоделирования левого желудочка у больных с умеренной хронической сердечной недостаточностью (по результатам исследования САДКО-ХСН)

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

Цель исследования. Сопоставить влияние различных вариантов длительной комбинированной терапии β-адреноблокатором бисопрололом (Б) с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) квинаприлом (К) либо с блокатором рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартаном (В) и комбинацией Б+К+В на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. 63 пациента с ХСН II–III функционального класса (ФК) по NYHA, развившейся на почве ишемической болезни сердца (ИБС), дилатационной кардиомиопатии и декомпенсированного гипертонического сердца (50%/47,1%/2,9%), с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ < 40%, рандомизировали на 3 группы лечения: Б+К (n=22, средняя доза Б – 5,5 мг/сут, К – 15,4 мг/сут); Б+В (n=23; Б – 4,8 мг/сут, В – 128 мг/сут) и Б+К+В (n=18, Б – 4,1 мг/сут, К – 12 мг/сут, В – 82 мг/сут). Контрольные исследования с проведением одно- и двухмерной эхокардиографии проводили исходно, после 3 и 6 мес лечения.

Результаты и обсуждение. После 6 мес лечения во всех 3 группах статистически значимо уменьшились объемы ЛЖ при параллельном улучшении сократительной способности миокарда ЛЖ. Уменьшение конечных систолического и диастолического объемов в группе получавших Б+К+В составило

19 и 28 мл против 16 и 31 мл в группе получавших B+V и 13 и 24 мл при лечении B+K, при увеличении ФВ ЛЖ в каждой из групп на 4, 6 и 3% соответственно. Достоверных межгрупповых различий найдено не было.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии у тройной комбинации дополнительного эффекта по влиянию на параметры ремоделирования и сократительную функцию ЛЖ, по сравнению с эффектом лечения β-адреноблокатором бисопрололом в сочетании с ИАПФ квинаприлом либо с БРА валсартаном у больных с умеренной ХСН.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лечение, β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина.

Yu.N. Belenkov, V.Yu. Mareyev, A.A. Skvortsov, S.N. Nasonova, A.V. Sychev, A.N. Baklanova

Triple combination versus the β-adrenoblocker bisoprolol in combination with the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril or with the angiotensin II receptor blocker valsartan the parameters of left ventricular remodeling in patients with moderate chronic heart failure: Results of the SADCO-CHF

Aim. To evaluate the impact of different regimens of long-term combined therapy β-adrenoblocker bisoprolol (B) + with the angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) quinapril (Q) or with the angiotensin II receptor blocker (ARB) valsartan (V) and a B+Q+V combination on left ventricular (LV) remodeling in patients with stable moderate chronic heart failure (CHF).

Materials and Methods. 63 patients with NYHA Functional Class (FC) II-III CHF that had developed in the presence of coronary heart disease (CHD), dilated cardiomyopathy, and the decompensated hypertensive heart (50%/47.1%/2.9%) with a LV ejection fraction (EF) of < 40% were randomly divided into 3 treatment groups: 1) B+Q (n = 22; the mean daily dose of B was 5.5 mg; that of Q was 15.4 mg); 2) B+V (n=23; the mean daily dose of B was 4.8 mg; that of V was 128 mg); 3) B+Q+V (n = 18; the mean daily dose of B was 4.1 mg; that of Q and V was 12 and 82 mg, respectively). Control studies were conducted by A- and B-mode echography before and 3 and 6 months after therapy.

Results and Discussion. After 6-month treatment, all 3 groups showed a statistically significant reduction in LV volumes and improved LV myocardial contractility. In the B+Q+V group, the decrease in LV end-systolic and diastolic volumes was 19 and 28 ml, respectively; versus 16 and 31 ml in the B+V group and 13 and 24 ml in the B+Q group with a 4, 6, and 3% increase in LV EF in the B+Q+V, B+V, B+Q groups, respectively. There were no significant group differences.

Conclusion. The findings suggest the triple combination has no additional effect on the parameters of LV remodeling and contractility as compared with therapy with the β-adrenoblocker in combination with the ACEI quinapril or with the ARB valsartan in patients with moderate CHF.

Key words: chronic heart failure, treatment, β-adrenoblocker, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers.

В последние десятилетия одной из основных задач при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) являлось устранение последствий гиперактивации нейрогормональных систем (НГС), приводившей к развитию выраженных патологических изменений в различных органах и системах, включая сердце и сосуды [1]. В настоящее время важная роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе и нарастании тяжести ХСН является признанным фактом [2, 3]. Основные компоненты этой системы – ангиотензин II (АТ-II) и альдостерон, не только вызывают задержку в организме натрия и жидкости, стимуляцию симпатoadреналаевой системы (САС) и увеличение пред- и посленагрузки. Длительное повышение активности этой системы на тканевом и органном уровнях ведет к постепенной гибели кардиомиоцитов (некроз и апоптоз), развитию гипертрофии и фиброза, дилатации и изменению геометрии левого желудочка (ЛЖ) – т.е. процессов, характерных для патологического ремоделирования сердца у больных с ХСН [4, 5]. Известно, что развитие дисфункции ЛЖ со снижением фракции выброса (ФВ) является одним из неблагоприятных прогностических маркеров у пациентов с ХСН [6]. В связи с этим лечение, направленное на замедление или обратное развитие процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ,

может не только улучшать клиническое течение, но и повышать выживаемость больных с ХСН.

При лечении больных с левожелудочковой дисфункцией ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) признаны одним из основных средств, способных задерживать процессы ремоделирования ЛЖ [7, 8]. Уникальный механизм действия ИАПФ хорошо известен и обусловлен двойной блокадой: как образования АТ-II, так и разрушения брадикинина, реализующего свои эффекты через вазодилатирующие простагоиды и оксид азота (NO), которые обладают вазодилатирующим и кардиопротективным действием у больных с ХСН [9]. Однако при длительном лечении, даже в случае применения в максимальных дозах, ИАПФ оказываются не способными адекватно контролировать активность основных компонентов РААС [10]. Это позволяет надеяться на более полное устранение негативных эффектов данной системы при использовании блокаторов рецепторов АТ-II (БРА) как средства селективной блокады действия АТ-II на рецепторном уровне. Поэтому комбинированное применение ИАПФ и БРА является вполне обоснованным вариантом усиления степени блокады процессов патологического ремоделирования ЛЖ.

После завершения исследований SIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS [11–13], β-адреноблокато-

Таблица 1. Основные клинико-демографические характеристики больных в исследовании

Показатель	Бисопролол + квинаприл n=22	Бисопролол + валсартан n=23	Бисопролол + комбинация К+В n=18
Возраст, лет	49,5(10)	54,0(10,8)	53,2(10,5)
Пол муж/жен	20/2 (91%/9%)	15/8 (65%/35%)	15/3 (83%/17%)
Ритм синусовый/МА	16/6 (73%/27%)	18/5 (78%/22%)	15/3 (83%/17%)
Длительность ХСН	2,0(1;4)	3,0(1;5)	1,5(1;3)
ФК NYHA	-12(55%)	-17(74%)	-13(72%)
I/II/III	10(45%)	6(26%)	5(28%)
Диагноз ИБС/ДКМП/ДГС	12/9/1 (54%/41%/5%)	11/12/- (48%/52%/0%)	9/8/1 (50%/44%/6%)

ры (БАБ), наряду с ИАПФ, как и в комбинации с ними, признаны стандартом лечения больных с ХСН. Основные эффекты длительного применения БАБ, связанные с уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС) и кардиотоксического действия катехоламинов, торможением апоптоза, являются важной составляющей в механизме торможения и реверсии процессов патологического ремоделирования сердца, а также в улучшении сократительной функции миокарда ЛЖ [14, 15]. Как было показано в ранее опубликованных работах [14, 16] и в метаанализе 18 плацебо-контролируемых исследований [17], повышение ФВ ЛЖ при лечении БАБ превышает положительный эффект любого иного фармакологического средства, длительно применяемого для лечения больных с ХСН, в том числе и ИАПФ. Был проведен ряд исследований, в которых сопоставлялись эффекты ИАПФ и БРА или же изучались возможности комбинированного применения этих групп нейрогормональных модуляторов (НГМ). Полученные результаты часто носили противоречивый характер или же не выявляли очевидных преимуществ того и иного типа нейрогормональной разгрузки [18, 19].

До сих пор практически не было проведено ни одного клинического испытания, в котором при прямом сопоставлении одновременно проводилось бы изучение влияния ИАПФ, БРА и их комбинации на ремоделирование и сократительную функцию ЛЖ у больных с ХСН при присоединении их "сверху" на лечение БАБ. Правда, в исследовании RESOLVD проводили сопоставление различных комбинаций по их влиянию, в том числе и на параметры ремоделирования ЛЖ [20]. Однако в этом клиническом испытании больные повторно были рандомизированы на прием метопролола после 19 нед лечения ИАПФ и БРА, что в корне отличает протокол RESOLVD от протокола нашего исследования.

Целью нашего исследования было изучение в прямом сопоставлении влияния различных вариантов длительной комбинированной терапии БАБ бисопрололом (Б) с ИАПФ квинаприлом (К) либо с БРА валсартаном (В) и комбинацией Б+К+В на параметры ремоделирования ЛЖ у больных со стабильной умеренной ХСН.

Материал и методы

В исследование включили 70 пациентов (56 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 22 до 75 лет с умеренной ХСН II–III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и ФВ ЛЖ ≤40%. ХСН развилась из-за дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), ишемической болезни сердца – ИБС (крупноочагового постинфарктного кардиосклероза) и длительно существующей артериальной гипертонии с формированием декомпенсированного гипертоничес-

кого сердца у 35/33/2 (50%/47,1%/2,9%) больных соответственно.

В данное исследование, которое является частью анализа исследования САДКО-ХСН, были включены только те больные, которые исходно уже получали БАБ.

В финальный анализ вошли данные 63 пациентов, прошедших 2 контрольные точки обследования: исходно и после 3 мес наблюдения (табл. 1). Из них 57 (90,5%) больных исходно принимали бисопролол, 1 (1,6%) пациент принимал карведилол и остальные 5 (7,9%) больных – атенолол. В период прескрипинга все 6 пациентов были переведены на лечение адекватными дозами Б.

Исследование состояло из периода скрининга и стабилизации – 14 дней перед рандомизацией с предварительной отменой ИАПФ и БРА, периода рандомизации и индивидуального подбора оптимальной дозы исследуемого препарата, периода длительного наблюдения. В результате рандомизации были сформированы три группы пациентов:

- I группа (22 пациента) принимала Б 5,5 мг/сут и К в суточной дозе 15,8 мг.

- II группа (23 пациента) – дополнительно к Б в дозе 4,8 мг/сут был назначен В в суточной дозе 128 мг в 2 приема.

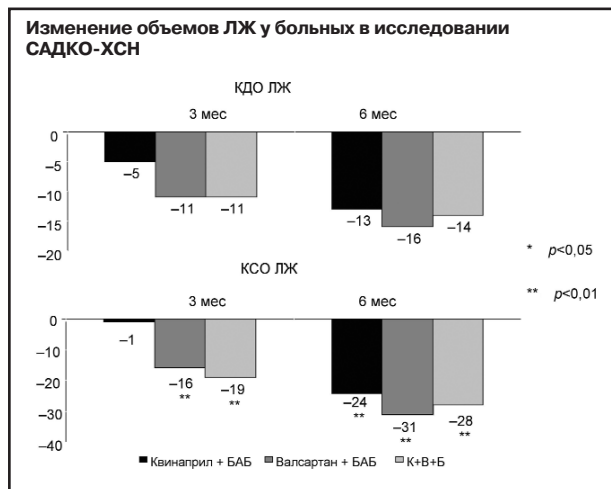
- III группа (18 больных) получала комбинированную терапию Б (4,1 мг/сут) + В (82 мг/сут) + К (12 мг/сут).

Титрование дозы К начинали с 2,5 мг 2 раза в день и при хорошей переносимости препарата дозу двукратно увеличивали каждые последующие 2 нед до максимально переносимой у каждого пациента. Лечение В начинали с дозы 20 мг 2 раза в день. При хорошей переносимости препарата дозу увеличивали каждые 2 нед вдвое также до максимально переносимой. В III группе больным сначала после Б назначали К по описанной выше схеме, затем подбирали оптимальную дозу В.

Общая продолжительность периода наблюдения составляла 6 мес. Контрольное обследование, включающее одно- и двухмерную эхокардиографию, проводили перед рандомизацией, после 3 мес лечения и в конце исследования.

Общеклиническое обследование включало оценку общего состояния, выраженности одышки, застойных явлений, определение ЧСС и артериального давления (АД), ФК ХСН, проведение лабораторного и биохимического анализов крови, регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях, рентгенографию органов грудной клетки.

Параметры систолической функции ЛЖ определяли при УЗИ сердца на приборе Ultramark-8 фирмы ATL (США) с датчиком 3,0 МГц. Регистрацию изображения вели в М- и В-режимах на видеокассету со скоростью 100 см/с с синхронной записью ЭКГ. Анализ записей на видеопленке двухмерных изображений соответствующих сечений сердца проводили в режиме "off-line" на полуавтоматическом кардиоанализаторе "Cardio-200" фирмы "Kontron" (Швейцария). В соответствии с заложенной программой конечные систолический и диастолический объемы (КСО и КДО) ЛЖ и ФВ ЛЖ рассчи-



тывали полуавтоматическим способом, основанным на математическом правиле Симпсона.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SAS (SAS Institute, USA). В работе использовали стандартные методы статистического анализа. Критическое значение уровня значимости принималось равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Всего в исследование включили 70 пациентов, исходно получавших лечение БАБ. За период наблюдения из исследования по различным причинам было выведено 9 больных. В I группе выбыл 1 (4,5%) пациент из-за развития упорного сухого кашля. Во II группе исследование не закончили 4 (15%) пациента: 3 (11,3%) – из-за нежелания продолжить исследование, 1 (3,7%) внезапно умер. В III группе исследование не завершили также 4 (19,0%) больных: 2 (9,5%) пациента из-за нежелания участвовать в исследовании, 1 (4,75%) больной из-за нарастания тяжести стенокардии и необходимости проведения оперативного лечения и 1 (4,75%) пациентка умерла внезапно, без нарастания явлений сердечной недостаточности (СН) (табл.2).

После 6 мес лечения во всех трех группах уменьшились объемы ЛЖ при параллельном повышении сократительной способности миокарда ЛЖ, причем наиболее значимая степень блокады процессов патологического ремоделирования ЛЖ достигалась к концу периода наблюдения, что заключалось в более выраженном уменьшении объемов ЛЖ (см. рисунок). Статистически значимых межгрупповых различий найдено не было.

У больных, получавших Б+К+В, уменьшилось КДО ЛЖ с 281 до 262 мл после 3 мес ($p=0,02$) и до 246 мл ($p=0,015$) после 6 мес лечения, при одновременном снижении КСО ЛЖ соответственно с 202 до 180 мл ($p=0,009$) и 161 мл ($p=0,005$). В группе получавших Б+В изменения объемов ЛЖ носили аналогичный характер и КДО уменьшилось с 289 до 279 мл ($p=0,022$) после 3 мес и до 270 мл ($p=0,005$) после 6 мес лечения, а КСО уменьшилось с 205 до 188 мл после 3 мес ($p=0,001$) и до 179 мл ($p=0,002$) после 6 мес лечения. Характер и степень изменения объемов ЛЖ у пациентов в группе получавших Б+К были сопоставимы с изменениями их в двух других группах. Однако статистическая значимость уменьшения КДО ЛЖ появлялась только после 6 мес лечения (с 277 до 252 мл, $p=0,02$), а для уменьшения КСО (от 190 до 172 мл, $p=0,068$) она так и не

была достигнута. Прирост ФВ ЛЖ также наблюдался во всех трех группах: на 4% ($p < 0,001$) в III группе, на 3% в I группе и на 6% ($p=0,002$) во II группе. Достоверных межгрупповых различий по этому показателю не было (табл. 3).

Центральная роль РААС и САС в развитии и нарастании степени ХСН хорошо известна. ИАПФ в различных исследованиях демонстрировали высокую эффективность при лечении больных с ХСН [21–23]. Ретроспективные анализы таких клинических испытаний, как SAVE и SOLVD, показали, что комбинации ИАПФ каптоприла и эналаприла с БАБ оказывают дополнительный эффект в отношении снижения риска смерти больных с ХСН [24, 25]. Результаты исследований CIBIS II, MERIT-HF и COPERNICUS позволили утвердить комбинацию ИАПФ+БАБ в качестве стандарта лечения больных с ХСН [11–13]. Тем не менее, несмотря на достижения последних лет, смертность пациентов от ХСН остается по-прежнему высокой [26], что, возможно, обусловлено неадекватной степенью блокады основных НГС, оказывающих ведущее влияние на развитие и усугубление дезадаптивного ремоделирования ЛЖ. Поэтому теоретически перспективной представлялась концепция многоуровневой блокады с использованием тройной комбинации ИАПФ+БРА+БАБ. В первую очередь этот подход направлен на подавление гиперактивности РААС, с учетом развития известных эффектов "ускользания" синтеза альдостерона и реактивации образования АТ-II, возникающих при длительном применении ИАПФ [27–29]. В этом случае блокада системы происходит на трех уровнях: секреции ренина (БАБ), АПФ и рецепторов 1-го типа АТ-II, что в свою очередь усиливает степень блокады САС за счет снижения пресинаптического высвобождения норадреналина [30]. Дополнительным важным механизмом действия такой комбинации препаратов является блокада разрушения брадикинина, который обладает вазодилатирующим и кардиопротективным действием у больных с ХСН [9]. Тем не менее проведенные до настоящего времени немногочисленные исследования, в рамках которых изучали эффекты применения такой тройной комбинации у больных с ХСН, принесли противоречивые результаты.

В связи с изложенным выше наше исследование было призвано ответить на два вопроса: 1. Будет ли иметь какие-либо преимущества в отношении влияния на параметры ремоделирования ЛЖ более полная блокада НГС на рецепторном уровне при комбинации БРА+БАБ по сравнению с эффектом признанного стандарта лечения ХСН – комбинацией ИАПФ с БАБ? 2. Возможно ли достичь дополнительных положительных результатов в стабилизации и реверсии процессов дезадаптивного ремоделирования ЛЖ у больных со стабильной умеренной ХСН при усилении степени нейрогормональной блокады и длительном применении тройной комбинации: БАБ, ИАПФ и БРА?

БАБ являются одними из самых эффективных средств, способных тормозить и вызывать обратное развитие процессов патологического (дезадаптивного) ремоделирования сердца и улучшать функцию миокарда ЛЖ. В основе этих эффектов лежат механизмы, связанные с уменьшением повышенной ЧСС, торможением апоптоза и кардиотоксического действия катехоламинов, реализующиеся при длительном назначении БАБ

Таблица 2. Причины выбытия пациентов из исследования

Показатель	Бисопролол + квинаприл (n=22) абс. (%)	Бисопролол + валсартан (n=27) абс. (%)	Бисопролол + К+В (n=21) абс. (%)
Вошло в анализ	22 (100)	23 (85)	18 (85,7)
Всего выбыло:	1 (4,5)	4 (15)	4 (19,0)
Внезапная смерть	–	1 (3,7)	1 (4,75)
Сухой кашель	1 (4,5)	–	–
Нежелание участвовать	–	3 (11,3)	2 (9,5)
Прогресс стенокардии	–	–	1 (4,75)
Декомпенсация ХСН	4 (18,2)	3 (11,3)	1 (4,75)

Таблица 3. Изменение объемов ЛЖ и ФВ ЛЖ у больных ХСН на комбинированной терапии β-адреноблокатором бисопрололом с ингибитором АПФ квинаприлом, АРА валсартаном и комбинацией К+В в исследовании САДКО-ХСН

Параметры	Исходно абс. (%)	3 мес абс. (%)	p	6 мес абс. (%)	p
Бисопролол + квинаприл					
КДО ЛЖ, мл	277 (48)	262 (57)	Нд	252 (59)	0,020
КСО ЛЖ, мл	190 (42)	184 (53)	Нд	172 (50)	0,068
ФВ ЛЖ, %	29 (5)	31 (8)	Нд	32 (6)	0,064
Бисопролол + валсартан					
КДО ЛЖ, мл	289 (71)	279 (78)	0,022	270 (86)	0,005
КСО ЛЖ, мл	205 (57)	188 (61)	0,001	179 (69)	0,002
ФВ ЛЖ, %	29 (5)	33 (5)	0,001	34 (5)	0,002
Бисопролол + комбинация квинаприл + валсартан					
КДО ЛЖ, мл	281 (62)	262 (61)	0,020	246 (53)	0,015
КСО ЛЖ, мл	202 (55)	180 (51)	0,009	161 (45)	0,005
ФВ ЛЖ, %	29 (5)	32 (5)	0,014	35 (8)	0,001

Примечание. Результаты представлены в М(м); Нд – недостоверно.

[15, 16]. Как было показано в метаанализе 18 плацебо-контролируемых исследований [17], повышение сократимости миокарда при назначении БАБ "сверху" на ИАПФ превышает аналогичный эффект любого иного лекарственного препарата, длительно применяемого для лечения больных ХСН, и в среднем увеличивает ФВ ЛЖ на 5–10%.

В связи с этим в нашем исследовании мы анализировали не только эффекты влияния различных вариантов нейрогормональной блокады на параметры ремоделирования ЛЖ, но также оценивали саму возможность дальнейшего улучшения этих параметров при присоединении к БАБ двух групп НГМ. Полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о том, что даже при присоединении ИАПФ, БРА к БАБ оба класса НГМ способны статистически значимо улучшать параметры ремоделирования и сократительную функцию ЛЖ. Тем не менее нам не удалось выявить каких-либо преимуществ от применения тройной комбинации. Уменьшение КДО и КСО в этой группе пациентов составило 19 и 28 мл против 16 и 31 мл в группе получавших Б+В и 13 и 24 мл в группе получавших Б+К, при увеличении ФВ ЛЖ в каждой из групп на 4, 6 и 3% соответственно.

В ранее опубликованных данных сравнительных клинических и экспериментальных исследований с ИАПФ и БРА также не было выявлено очевидного преобладания эффекта одного из отмеченных классов НГМ над эффектом другого [19, 31], несмотря на различные пути их влияния на ремоделирование ЛЖ при ХСН [32]. Тем не менее по результатам эхокардиографического субисследования клинического испытания ОРТИМААЛ, в котором 78,6% больных исходно лечили БАБ, каптоприл был при длительном применении эффективнее лозартана в восстановлении нарушенной функции ЛЖ у больных с острым инфарктом мио-

карда [33]. Однако каптоприл назначали в целевой дозе 150 мг/сут, тогда как лозартан в этом исследовании больные принимали в дозе не выше 50 мг/сут. Что же касается возможности усиления эффекта при использовании тройной комбинации (ИАПФ, БРА и БАБ), то имеющиеся сейчас данные несут относительно противоречивый характер и не позволяют нам сделать подобного заключения. В исследовании VALIANT – другом масштабном клиническом испытании при остром инфаркте миокарда, осложненном явлениями левожелудочковой дисфункции и СН, данные 603 пациентов включали в ЭхоКГ-анализ. В этом проекте пациенты получали лечение высокими дозами каптоприла (150 мг/сут), валсартана (320 мг/сут) и их комбинации (соответственно 150 мг/сут и 160 мг/сут), а 70% больных принимали и БАБ. В результате через 20 мес от начала лечения не было выявлено каких-либо межгрупповых различий в отношении влияния на величину постинфарктных сегментов, объемы и функцию ЛЖ [34].

В исследовании RESOLVD также изучали влияние различных вариантов лечения на параметры ремоделирования ЛЖ у больных с ХСН. Согласно требованиям протокола рандомизацию в исследовании проводили дважды: первоначально сформировали группы лечения кандесартаном, эналаприлом и их комбинацией, а после 19 нед наблюдения пациентов повторно рандомизировали на прием метопролола либо плацебо [20, 31]. В результате тройная комбинация ИАПФ+БРА+БАБ оказалась наиболее эффективной в отношении уменьшения объемов ЛЖ и улучшения функции ЛЖ. Однако, как отмечают авторы проекта, эффект был достигнут очень умеренный, и межгрупповые различия были выявлены только при сопоставлении с различными вариантами лечения эналаприлом и кандесартаном, но не с комбина-

цией ИАПФ или БРА с метопрололом [31]. В клиническом испытании Val-HeFT в группе получавших комбинацию ИАПФ и валсартана уменьшение индекса КДО ЛЖ (в см/м²) и прирост ФВ ЛЖ были хотя и умеренными, но высокодостоверными по сравнению с этими показателями у больных, получавших плацебо: соответственно -0,12 против -0,05 и 4,5% против 3,2% после 18 мес лечения [35]. Однако данный эффект отсутствовал в группе пациентов, получавших БАБ. Иными словами, если больные исходно принимали ИАПФ и БАБ, то присоединение к проводимой терапии валсартана (т.е. тройная комбинация) не оказывало дополнительного влияния на показатели ремоделирования и функцию ЛЖ [18]. При исключении из анализа данной группы тех пациентов, которые также получали лечение БАБ, влияние валсартана на изучаемые параметры оказывалось наиболее выраженным [18, 36].

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об отсутствии у тройной комбинации дополнительного влияния на параметры ремоделирования и сократительную функцию ЛЖ по сравнению с влиянием лечения БАБ бисопрололом в сочетании с ИАПФ квинаприлом либо с БРА валсартаном при длительном лечении больных стабильной умеренной ХСН.

Литература

- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. М.: Инсайт, 1997; 69–72.
- Dzau VJ, Pratt RE. Renin-angiotensin system: biology, physiology and pharmacology. In: Haber E, Morgan H, Katz A, Fosard (eds). *Handbook of experimental cardiology*. New York: Raven Press, 1986; 1631–61.
- Swedberg K, Eneroth P, Kjeksbus J, Wilhelmsen L; for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
- Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohormonal activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87 (Suppl. IV): IV-90–96.
- Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. *Сердечная недостаточность* 2002; 3 (4): 161–3.
- Rector TS, Cohn JN. Prognosis in congestive heart failure. *Annu Rev Med* 1994; 45: 341–50.
- Орлова Я.А., Мареев В.Ю., Синицын В.Е. и др. Влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента эналаприла и сердечного гликозида дигоксина на ремоделирование левого желудочка. *Кардиология* 1997; 2: 4–9.
- Greenberg B, Quinones MA, Koilillai C et al; for the SOLVD Investigators. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573–81.
- Witberow FN, Helmy A, Webb DJ et al. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2177–81.
- Jorde UP, Emmezat PV, Lisker J et al. Maximally recommended doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do not completely prevent ACE-mediated formation of angiotensin II in chronic heart failure. *Circulation* 2000; 101: 844–6.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–7.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB et al., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–8.
- Bristow M. Mechanism of action of beta-blocking agents in heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 26L–40L.
- Bristow MR, Gilbert EM. Improvement in cardiac myocyte function by biologic effects of medical therapy: a new concept in the treatment of heart failure. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. F): 20–31.
- Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2285–96.
- Lechat PP, Packer M, Chalon S et al. Clinical effects of b-adrenergic blockade in chronic heart failure: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Circulation* 1998; 98: 1184–91.
- Wong M, Staszewsky L, Latini R et al. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 970–5.
- Konstan MA, Patten RD, Thomas I et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular volumes in elderly patients with heart failure: results of the ELITE ventricular function substudy. *Am Heart J* 2000; 139: 1081–7.
- McKelvie RS, Rouleau JL, White M et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24: 1727–34.
- The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–35.
- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival on patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293–302.
- Pfeiffer MA, Braunwald E, Moye LA et al, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
- Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC et al. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. SAVE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229–36.
- Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA et al. Beta-adrenergic blocking agent and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916–23.
- Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397–402.
- Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М. и др. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? *Кардиология*. 1999; 2: 27–34.
- Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н. и др. Изменение активности нейрогормональных систем в покое и на высоте нагрузки у больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Российский национальный конгресс кардиологов, 8–11 октября 2002, Санкт-Петербург: Тезисы выступлений, с. 45 (абстракт).
- Lee AFC, MacFadyen RJ, Struthers AD. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 401–6.
- Antonaccio MJ, Kerwin L. Pre- and postfunctional inhibition of vascular sympathetic function by captopril in SHR: implication of vascular angiotensin-II in hypertension and antihypertensive actions of captopril. *Hypertension* 1981; 3 (Suppl. 1): 1-54–1-62.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure. Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
- Sanada S, Kitakaze M, Node K et al. Differential subcellular actions of ACE inhibitors and AT1 receptor antagonists on cardiac remodeling induced by chronic inhibition of NO synthesis in rats. *Hypertension* 2001; 38: 404–9.
- Moller JE, Dahlstrom U, Gotzsche O et al. Effects of losartan and captopril on left ventricular systolic and diastolic function after acute myocardial infarction results of the: Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan (OPTIMAAL). Echocardiographic substudy. *Am Heart J* 2002; 147 (3): 494–501.
- Solomon SD, Skali H, Anavekar NS et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005; 11 (25): 3411–9.
- Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–75.
- Krum H, Carson P, Farsang C et al. Effects of valsartan added to background ACE inhibitor therapy in patients with heart failure: results from Val-HeFT. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 937–45.

В.Б.Мычка, К.М.Мамырбаева, В.П.Масенко, В.Б.Сергиенко, И.Е.Чазова

Возможности первичной профилактики цереброваскулярных осложнений у больных с метаболическим синдромом и артериальной гипертонией

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

Цель исследования. Изучить влияние лечения нолипрелом в течение 24 нед на показатели суточного мониторинга артериального давления (АД), углеводного, липидного, пуринового обмена, чувствительность тканей к инсулину, состояние перфузии головного мозга у больных с мягкой и умеренной артериальной гипертонией (АГ) и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. В исследование включили 26 больных с мягкой и умеренной АГ и МС. Всем пациентам назначали нолипрел/нолипрел-форте по 1 таблетке утром. Исходно и через 24 нед всем пациентам проводили суточное мониторирование АД, обычное измерение АД, исследование показателей углеводного и липидного обмена, а также определяли чувствительность периферических тканей к инсулину с применением минимальной модели Бергмана. Исходно и через 24 нед всем пациентам проводили сцинтиграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

Результаты. При лечении нолипрелом отмечено достижение целевого уровня АД у 84% пациентов, произошло достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД. Достоверно улучшились показатели липидного обмена, снизился уровень гликемии, увеличился исходно сниженный индекс чувствительности к инсулину. У всех пациентов уменьшились исходно выявленные значимые нарушения перфузии обеих полушарий головного мозга.

Заключение. Лечение нолипрелом у пациентов с АГ и МС сопровождалось не только снижением АД, но и улучшением функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, что привело к значимому улучшению перфузии головного мозга.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертония, перфузия головного мозга, цереброваскулярные осложнения, профилактика, нолипрел.

V.B. Mychka, K.M. Mamyrbayeva, V.P. Masenko, V.B. Sergiyenko, I.E. Chazova

PRIMARY PREVENTION OF CEREBRAL-VASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND ARTERIAL HYPERTENSION

Aim. To study the effect of 24-week Noliprel therapy on the parameters of 24-hour monitoring of blood pressure (BP), carbohydrate, lipid, and purine metabolism, insulin tissue sensitivity, and cerebral perfusion in patients with mild-to-moderate arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS).

Materials and Methods. The study included 26 patients with mild-to-moderate AH and MS in the study. All the patients received Noliprel/Noliprel-forte as a tablet in the morning. At baseline and 24 weeks after therapy, all the patients underwent monitoring of blood pressure (BP), its routine measurement, studies of carbohydrate and lipid metabolism; the insulin sensitivity of peripheral tissues was determined by using the minimum Bergman model. At baseline and 24 weeks following therapy, scintigraphy of the brain was performed in all the patients to evaluate its perfusion.

Results. Noliprel treatment could achieve the target level of BP in 84% of patients; there was a decrease in virtually all parameters of the daily BP profile. The parameters of lipid metabolism significantly increased. There was a significant reduction in the level of glycemia and a significant increase in the baseline lower insulin sensitivity index. In all the patients, the baseline significant perfusion disorders in both cerebral hemispheres.

Conclusion. In patients with AH and MS, Noliprel treatment caused not only BP reductions, but also improved vascular endothelial function and metabolism, increased the insulin sensitivity of peripheral tissues, which led to a significant improvement of cerebral perfusion.

Key words: metabolic syndrome, arterial hypertension, cerebral perfusion, cerebrovascular complications, prophylaxis, noliprel.

Россия в последние годы занимает первое место в Европе по смертности от цереброваскулярных заболеваний [1]. Мозговой инсульт (МИ) значительно чаще возникает у больных сахарным диабетом (СД), чем в общей популяции [2]. Высокая распространенность МИ наблюдается с одинаковой частотой у больных с диагностированным, недиагностированным СД и у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ). Установлено, что при уровне глюкозы в крови нато-

щак выше 6,6 ммоль/л повышаются риск развития МИ и смертность больных СД [3]. По данным Фремингемского исследования, у мужчин в возрасте 50–60 лет, страдающих СД, риск развития инсульта выше в 4 раза, чем у мужчин того же возраста без СД [4].

У больных с метаболическим синдромом (МС) риск развития МИ в 7 раз выше, чем в популяции. Одной из наиболее частых причин развития МИ, особенно при отсутствии гемодинамически зна-

чимых стенозов церебральных артерий, является хроническое снижение мозгового кровотока вследствие реакции сосудов микроциркуляторного русла головного мозга на повышение артериального давления (АД). У больных с артериальной гипертензией (АГ) мозговой кровоток снижается. Хроническое повышение АД приводит к спазму мозговых сосудов и снижению перфузии головного мозга. Высокая степень риска возникновения МИ обусловлена также наличием таких факторов, как НТГ, инсулинорезистентность (ИР) и дислипидемии, так как каждый из них является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. В связи с этим актуальным является поиск эффективных средств первичной медикаментозной профилактики МИ. В настоящее время недостаточно изучено влияние антигипертензивной терапии и различных классов антигипертензивных препаратов (АГП) на мозговой кровоток.

Еще несколько лет назад считалось необходимым начинать лечение больных с АГ с назначения одного АГП и лишь при неэффективности монотерапии решался вопрос о назначении еще одного АГП. В последние годы взгляд на комбинированную терапию АГ существенно изменился, и сейчас назначать 2 препарата рекомендуется уже на первом этапе медикаментозного лечения [5]. Одной из групп пациентов с АГ, которым можно назначить комбинированную терапию сразу после установления диагноза, являются пациенты с МС и СД 2-го типа. Известно, что течение АГ у этих больных отличается большей рефрактерностью к проводимой антигипертензивной терапией, а также более ранним поражением органов-мишеней, и применение только одного АГП у этих пациентов редко позволяет достичь желаемого результата.

В последние годы был создан целый ряд низкодозовых фиксированных комбинаций АГП, содержащих в 1 таблетке 2 лекарственных средства. Одной из наиболее патогенетически обоснованных комбинаций АГП для лечения больных с МС является сочетание диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Наиболее удачной комбинацией является фиксированная форма – нолипрел, сочетающая ИАПФ периндоприл и метаболически нейтральный тиазидоподобный диуретик индапамид. Нолипрел оказывает плавный гипотензивный эффект, обладает выраженным кардио-, нефро- и ангиопротективным эффектами. Однако малоизучены метаболические действия нолипрела и влияние его на мозговой кровоток у больных с МС. Это послужило основанием для проведения исследования, цель которого состояла в изучении влияния монотерапии нолипрелом на протяжении 24 нед на показатели суточного мониторирования АД (СМАД), углеводного, липидного, пуринового обмена, чувствительность тканей к инсулину, состояние перфузии головного мозга у больных с мягкой и умеренной АГ и МС.

Материал и методы

В исследование включили 26 человек (11 мужчин и 15 женщин). У всех пациентов было ожирение по абдоминальному типу разной степени выраженности. Средняя масса тела составляла $98,6 \pm 11,1$ кг, индекс массы тела (ИМТ) – $37,4 \pm 4,9$ и окружность талии (ОТ) – $102,3 \pm 2,2$ см. У 15 пациентов было выявлено НТГ, у остальных была гипергликемия натощак. Все пациенты страдали мягкой или умеренной АГ. За 7 дней до начала лечения отменяли антигипертензивную терапию. Исходно ноли-

прел (содержащий 2 мг периндоприла и 0,625 мг индапамида) назначали по 1 таблетке утром. При необходимости для достижения целевого уровня АД нолипрел заменяли на нолипрел-форте (содержащий 4 мг периндоприла и 1,25 мг индапамида).

СМАД проводили всем больным до лечения и после 24 нед лечения нолипрелом. На 2-й и 4-й неделях приема препарата производили обычное трехкратное измерение АД с интервалом в 3–5 мин.

До начала исследования и спустя 24 нед у всех больных определяли уровень общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ), печеночных ферментов, а также проводили тест на толерантность к глюкозе (ТТГ) и модифицированный ТТГ с внутривенным введением инсулина (МТТГ) для определения чувствительности периферических тканей к инсулину (S_i). Исходно и после 24 нед лечения всем пациентам проводили скintiграфию головного мозга для оценки состояния его перфузии.

Уровень АД определяли методом СМАД портативной автоматической системой (монитор АВРМ-02, "Meditec", Венгрия) с периодичностью измерений 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы. Анализировали следующие показатели: среднее систолическое АД (САД) и среднее диастолическое АД (ДАД) за сутки, день и ночь.

Содержание общего ХС и ТГ определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью наборов фирмы DIASYS на автоанализаторе НТАСНН. Уровень ХС ЛПВП определяли тем же методом, что и уровень общего ХС, после осаждения из сыворотки ЛПНП и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфорно-вольфрамовой кислотой. Содержание ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald и соавт.: $ХС\ ЛПНП = ХС - (ТГ : 2,2 + ХС\ ЛПВП)$. Содержание глюкозы в крови натощак определяли глюкозооксидазным методом на анализаторе EXPRES PLUS.

Уровни инсулина и С-пептида определяли иммунорадиометрическим методом с использованием наборов INSULIN IRMA и С-PEPTIDE RIA фирмы "LABODIA" (Швейцария). Обработку результатов производили на гамма-счетчике 1272 (Россия). Обработку результатов чувствительности тканей к инсулину (S_i) проводили с помощью программы "MIN MOD" N.Bergman.

Исследование перфузии головного мозга проводили методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии на двухдетекторной гамма-камере E-Cam с параллельным коллиматором высокого разрешения. Томографию осуществляли по нециркулярной орбите на 360° в 128 проекциях. Матрица – 128×128 . Радиофармпрепарат (РФП) ^{99m}Tc – НМРАО активностью ^{25m}Si (555MBq) вводили пациентам внутривенно за 10 мин до начала исследования. Результаты обрабатывали по программе "Brain Quantification", позволяющей определять распределение активности РФП по отделам головного мозга и вычислять межполушарную асимметрию. Оценку перфузии производили по зонам коры больших полушарий головного мозга, в мозжечке и проекциях таламических ядер по скинтиграммам в поперечной, фронтальной и сагиттальной проекциях. Межполушарную асимметрию оценивали на поперечных и фронтальных срезах по 7 секторам в каждом полушарии головного мозга. Асимметрия до 12% включительно была принята за физиологическую норму.

Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета прикладных программ "Statistica 5". Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартных отклонений. Достоверность различий оценивали по критерию Wilcoxon. Уровень значимости различий считали достоверным при $p < 0,05$.

Показатели перфузии головного мозга до и после 24 нед лечения нолипрелом больных с МС и АГ (n=26)

Области головного мозга	Левое полушарие			Правое полушарие		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Затылочно-теменные	64,8±7,9	69,2±4,4	<0,01	63,7±8,2	68,5±2,9	<0,01
Теменные	69,9±10,8	72,8±1,3	<0,01	64,6±8,5	72,1±2,2	<0,01
Височные	78,3±4,18	80,4±5,3	Нд	74,5±4,7	76,1±5,3	Нд
Височно-теменные	66,7±8,1	77,3±5,12	<0,01	75,4±9,5	78,1±10,61	Нд
Лобно-височно-теменные	66,7±9,7	69,1±9,7	<0,05	70,5±1,3	79,9±3,11	<0,05
Лобно-теменные	68,6±9,5	74,3±5,11	<0,05	74,2±5,8	76,9±7,2	Нд
Межполушарная асимметрия		До лечения 14,9±3,6			После лечения 9,7±0,6	<0,01

Примечание. Нд – недостоверно.

Результаты

После 24 нед лечения при офисном измерении АД отмечено достижение целевого уровня (<140/90 мм рт. ст.) у 22 (84%) из 26 пациентов, принимавших нолипрел. В назначении нолипрела-форте нуждались 12 больных, а 14 достаточно было приема нолипрела для достижения целевого уровня АД. Результаты СМАД также продемонстрировали достоверное снижение практически всех средних показателей суточного профиля АД (рис. 1). Достоверно снизились максимальные уровни САД (с 160,9±9,7 до 150±7,5 мм рт. ст., $p<0,01$) и ДАД (с 114,6±13,6 до 97,4±5,5 мм рт. ст., $p<0,01$), средние уровни САД (с 143,3±10,1 до 133,8±6,9 мм рт. ст., $p<0,01$) и ДАД (с 91,9±9,7 до 78,9±3,7 мм рт. ст., $p<0,01$) и минимальные уровни САД (с 121,9±11 до 115,4±12,3 мм рт. ст., $p<0,05$). Показатели суточного индекса (СИ) АД до начала лечения отражали недостаточную степень ночного снижения АД. После 24 нед приема нолипрела отмечалось достоверное повышение этих показателей до нормальных значений (рис. 2). СИ САД повысился от 5,9±4,8 до 12,1 ± 3,6% ($p<0,001$), СИ ДАД – от 8,3±6,3 до 12,3±5% ($p<0,001$).

При лечении нолипрелом уровень глюкозы в крови натощак снизился достоверно от 6,7±1,3 до 6,2±0,7 ммоль/л ($p<0,01$) после 6 мес лечения. Уровень глюкозы в крови, измеряемый через 2 ч после нагрузки, снизился от 8,9±1,7 до 7,7±0,8 ммоль/л ($p<0,01$) после 6 мес лечения. Уровень мочевой кислоты в крови существенно не изменялся на фоне проводимого лечения. Достоверной динамики уровней общего ХС и ТГ при лечении нолипрелом не было. Уровень ХС ЛПНП снизился достоверно от 4,5±0,6 до 4,2±0,6 ммоль/л ($p<0,01$), а уровень ХС ЛПВП увеличился достоверно от 1,2±0,3 до 1,3±0,2 ммоль/л ($p<0,001$) (рис. 3). Исходно сниженный индекс инсулинорезистентности (S_i) увеличился достоверно с 0,2±0,4 × 10⁻⁴ до 1,1±0,1 × 10⁻⁴ мин⁻¹(мкЕдмл)⁻¹ ($p<0,05$), что указывало на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину.

Переносимость препарата была хорошей, ни у одного пациента не отмечалось нежелательных явлений, а также клинически значимых изменений уровней калия и натрия в крови.

Исходно у всех обследуемых пациентов имелись значимые нарушения перфузии обоих полушарий головного мозга, наиболее выраженные в затылочно-теменных отделах, как справа, так и слева. После 24 нед лечения нолипрелом на фоне значительного снижения уровня АД, улучшения показателей липидного и углеводного обмена у всех пациентов отмечалось повышение накопления РФП в зонах с дефектами перфузии, что отражало улучшение микроциркуляции в головном

Рис. 1. Динамика показателей СМАД при лечении нолипрелом.

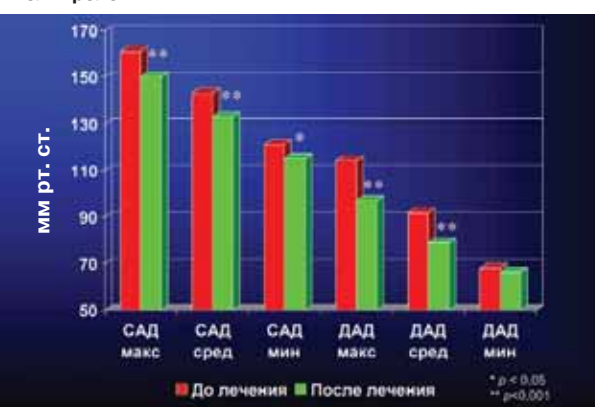


Рис. 2. Динамика суточного индекса АД при лечении нолипрелом.



Рис. 3. Динамика уровня липидов в крови при лечении нолипрелом.



мозге. Достоверно увеличились показатели перфузии в затылочно-теменных, теменных, височно-теменных, лобно-височно-теменных и лобно-теменных областях левого полушария мозга. Исходно повышенный показатель межполушарной асимметрии в результате лечения нолипрелом снизился до нормального значения (см. таблицу).

Обсуждение

Лечение нолипрелом оказало наряду с выраженным гипотензивным эффектом положитель-

ное влияние на показатели метаболизма углеводов, липидов и чувствительность периферических тканей к инсулину, а также на состояние перфузии головного мозга. Такие позитивные эффекты нолипрела обусловлены присутствием в составе комбинации ИАПФ периндоприла, который, как показали ранее проведенные исследования, способен улучшать показатели углеводного, липидного обмена, повышать чувствительность к инсулину и улучшать мозговой кровоток [6, 7]. Кроме того, результаты исследования PROGRESS продемонстрировали значительное снижение риска развития МИ у больных, принимавших периндоприл и периндоприл в комбинации с индапамидом [8]. Положительное влияние периндоприла на показатели углеводного обмена, вероятно, связано с прямым действием ИАПФ – снижением концентрации ангиотензина II и повышением уровня в крови кининов. Ангиотензин II, как известно, является конкурентным антагонистом инсулина. А кинины повышают стимулированный инсулином периферический захват глюкозы клетками, ускоряют ее окисление и снижают продукцию эндогенной глюкозы. ИАПФ способны также восстанавливать ранний пик секреции инсулина [9, 10]. Кроме того, ИАПФ способны улучшать состояние эндотелиальной функции [11]. Известно, что ангиотензин II влияет непосредственным образом на функцию эндотелия путем стимуляции образования супероксидного аниона, вызывающего деградацию оксида азота (NO). При наличии инсулинорезистентности, когда образование NO-синтазы понижено, это может приводить к выраженной дисфункции эндотелия, повышению сосудистого тонуса и развитию пролиферативных процессов в сосудистой стенке. Повышение чувствительности к инсулину и улучшение функции эндотелия сосудов приводят к улучшению показателей липидного обмена.

Достаточно удачным является присутствие в нолипреле в качестве диуретика именно индапамида, потому что он является единственным абсо-

лютно безопасным диуретиком для больных с МС. Доказано, что индапамид метаболически нейтрален, в отличие от всех других известных тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков и диуретиков с другими механизмами действия, которые обладают диабетогенным, атерогенным действием и снижают чувствительность к инсулину.

Таким образом, значимое улучшение перфузии головного мозга на фоне терапии нолипрелом, вероятно, было обусловлено не только снижением АД, но и улучшением функции эндотелия сосудов, повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и позитивными метаболическими эффектами, присущими данному комбинированному АГП.

Литература

1. *Смертность населения Российской Федерации 2000 г. Статистические материалы.* М.: Минздрав РФ, 2001.
2. *Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии.* М.: Медицина, 1997.
3. Klein R. *Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes.* *Diabetes Care* 1995; 18 (2): 258–68.
4. Kannel WB, McGee DL. *Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: The Framingham Study.* *Diabetes Care* 1979; 2: 120–6.
5. *Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии 2004.* М.: Медиа Медика, 2004.
6. Мычка В.В., Масенко В.В., Творогова М.Г. и др. *Применение периндоприла у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.* *Артериальная гипертензия* 2002; 8 (1): 178–81.
7. Чазова И.Е., Мычка В.В., Горностаев В.В. и др. *Цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертензией: первичная и вторичная профилактика.* *Consilium medicum* 2003; 5 (2): 61–4.
8. PROGRESS Management Committee. *PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study: status in March 1997.* *J Hum Hypertens* 1998; 12: 627–9.
9. Giverts MM. *Manipulation of the renin-angiotensin system.* *Circulation* 2001; 104 (5): 14–8.
10. Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD et al. *Angiotensin II stimulates NADH and NADH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells.* *Circ Res* 1994; 74 (6): 1141–8.
11. Bossaller C, Auch-Schweik W, Grafe M. *Effects of converting enzyme inhibition on endothelial bradykinin metabolism and endothelial-dependent vascular relaxation.* *Agents Actions* 1992; 38: 171–7.

С.К.Терновой, В.Е.Синицын, Р.С.Акчурина, Т.Н.Веселова, А.А.Ширяев,
И.Н.Федотенков

Неинвазивная коронарная шунтография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии

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

В последние 20 лет быстрые диагностические методики – компьютерную томографию (КТ): электронно-лучевую томографию (ЭЛТ) и мультиспиральную КТ (МСКТ) – стали все шире использовать для исследований сердца и сосудов. ЭЛТ и МСКТ обеспечивают детальную визуализацию венозных и артериальных коронарных шунтов. В клинических исследованиях показано, что при диагностике окклюзий шунтов чувствительность и специфичность КТ составляют соответственно 88–100 и 91–100%. МСКТ позволяет диагностировать аневризмы шунтов, оценивать проходимость стентов. КТ используют для планирования взятия материала для шунтов и проведения малоинвазивных операций реваскуляризации миокарда. Прогресс в технике КТ приведет к еще более широкому использованию метода в кардиологии для визуализации коронарных артерий и шунтов.

Ключевые слова: венозные и артериальные коронарные шунты, электронно-лучевая компьютерная томография, мультиспиральная компьютерная томография.

S.K. Ternovoy, V.E. Sinitsyn, R.S. Akchurin, T.N. Vesselova, A.A. Shiryayev, I.N. Fedotenkov

Non-invasive coronary bypass angiography by multislice computed tomography

In the past two decades, prompt diagnostic techniques - computed tomography (CT), such as electron-beam CT (EBCT) and multislice CT (MSCT) have been increasingly used to study the heart and vessels. EBCT and MSCT provide a detailed visualization of venous and arterial coronary shunts. Clinical trials have shown that in the diagnosis of shunt occlusions, the sensitivity and specificity of CT are 88-100% and 91-100%, respectively. MSCT can diagnose shunt aneurysms and estimate stent patency. CT is used to plan sampling for shunts and to make mini-invasive myocardial revascularization operations. Progress in CT technique leads to a wider cardiological application to visualize coronary arteries and shunts.

Key words: *venous and arterial shunts, electron-beam computed tomography, multislice computed tomography.*

Традиционно для целей визуализации коронарных артерий (КА) и шунтов использовали ангиографию, которая и теперь остается "золотым стандартом" диагностики. Учитывая большое число операций реваскуляризации миокарда, выполняемых во всем мире, потребность в контроле за состоянием проходимости шунтов огромна. Рентгеноконтрастная коронароангиография не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней. Однако за последние 20 лет благодаря совершенствованию методов лучевой диагностики появилась возможность получения изображений КА, венозных и артериальных шунтов неинвазивными методами, прежде всего с помощью компьютерной томографии (КТ) [1]. Появилась методика КТ-ангиографии (КТА), которую используют для оценки состояния КА и проходимости венозных и артериальных визуализаций коронарных шунтов [2,3]. КТА для коронарных шунтов в настоящее время все шире используют в клинической практике.

Еще в 80-х годах прошлого века была показана возможность изучения проходимости аортокоронарных шунтов с помощью обычной пошаговой, спиральной КТ или электронно-лучевой КТ (ЭЛТ) [4–7]. Однако в настоящее время эти подходы представляют собой лишь исторический интерес, поскольку с их помощью удавалось визуализировать на поперечных срезах лишь фрагменты шунтов и судить лишь об общей проходимости шунта на данном участке. Тем не менее они внесли существенный вклад в развитие КТА.

После появления спиральной КТ применение метода при неинвазивной шунтографии стало расширяться [8, 9], появилась возможность получать трехмерные изображения сердца, аорты и шунтов, видеть венозные и артериальные шунты на протяжении. Однако спиральная КТ вначале выполнялась без кардиосинхронизации и поэтому на изображениях имелись выраженные артефакты от сокращений сердца.

Первые высококачественные трехмерные изображения шунтов с помощью ЭЛТ начали получать с 1995 г., когда этот метод, долгое время остававшийся наиболее совершенной техникой КТ для исследования сердца, достиг своего расцвета. В 1997 г. S.Achenbach и соавт. [10] опубликовали первое сообщение о получении трехмерных изображений шунтов с помощью ЭЛТ. Уже в этой работе были достигнуты чувствительность и специфичность, составлявшие 100 и 97% соответственно. Авторы следующих сообщений подтвердили эти данные (см. таблицу). В 1998 г. появилась мульти-

спиральная КТ (МСКТ), которую в настоящее время наиболее широко применяют для исследований сердца и сосудов. Первоначально появились 4-спиральные системы, сейчас применяются томографы с числом спиралей от 16 до 64, разрабатываются и более совершенные модели [1].

С этого времени ЭЛТ и МСКТ стали широко применять для неинвазивной шунтографии. Снизилось количество инвазивных рентгеноконтрастных шунтографий. При этом появилась возможность динамического контроля и сравнительной оценки проходимости аутовенозных и аутоартериальных шунтов.

ЭЛТ и МСКТ КА выполняют по схожему протоколу, однако между этими методами есть определенные различия.

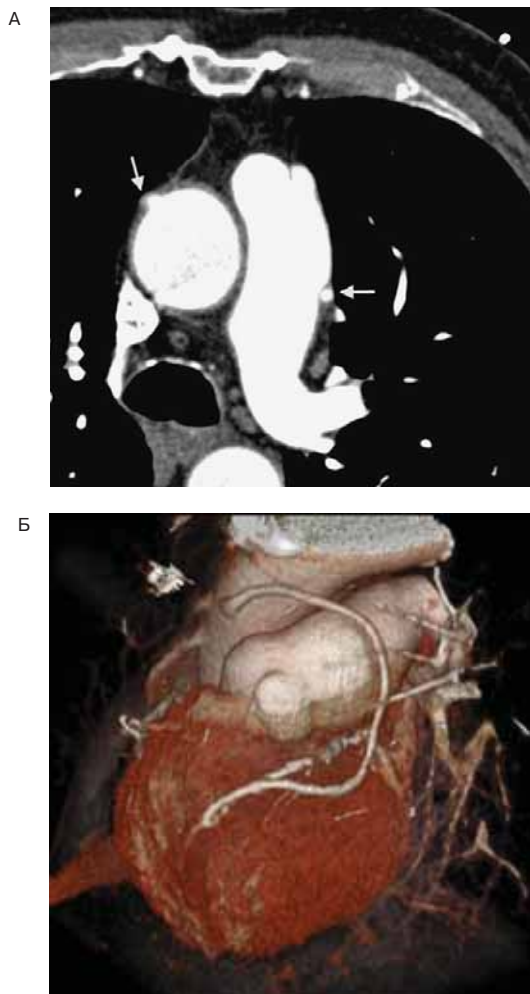
При выполнении ЭЛТ-ангиографии шунтов используют пошаговый режим томографии с временем выполнения одного среза 100 мс и проспективной синхронизацией с ЭКГ (40–45% R–R). В отделе томографии Института кардиологии им. А.Л.Мясникова применяют следующий протокол ЭЛТ КА: 40–50 срезов по 3 мм с шагом 2,5 или 3 мм, поле изображения 18–23 см, матрица 512 × 512 элементов [2]. Некоторые авторы предпочитают срезы по 1,5 мм, однако при этом увеличивается шум и уменьшается зона анатомического охвата (с 12–15 до 6 см). После обязательного определения времени циркуляции болюса вводят 100–150 мл неионного контрастного вещества (300–350 мг йода/мл) со скоростью 3,5–4 мл/с. Лучевая нагрузка при ЭЛТ КА в 2–3 раза меньше, чем при селективной коронарографии (1,5 мЗв по сравнению с 3–6 мЗв).

При МСКТ применяют ретроспективную кардиосинхронизацию, которая позволяет в полной мере использовать преимущества объемной томографии. Для 4-спиральных КТ возможно использование срезов 1,5 мм, для 16–64-спиральных – 0,5–1 мм. В этом случае существенно улучшается пространственное разрешение по оси Z (направление движения стола томографа). Определение времени реконструкции данных относительно фазы сердечного цикла при МСКТ шунтов не столь критично, как для исследования КА. Обычно реконструкция в период времени, равный 65% от величины R–R, дает хорошие результаты. В случае возникновения артефактов от движений можно попытаться выполнить повторные реконструкции из "сырых" данных в другие интервалы (например, 20 или 80%).

При использовании 4-спиральных МСКТ необходимо введение 120–150 мл контрастного веще-

Рис. 1. МСКТ аортокоронарных венозных шунтов.

А – поперечный срез. Просвет заполненных контрастным веществом шунтов к правой и левой КА указан стрелками; Б – трехмерная реконструкция изображений сердца и аутовенозных шунтов.



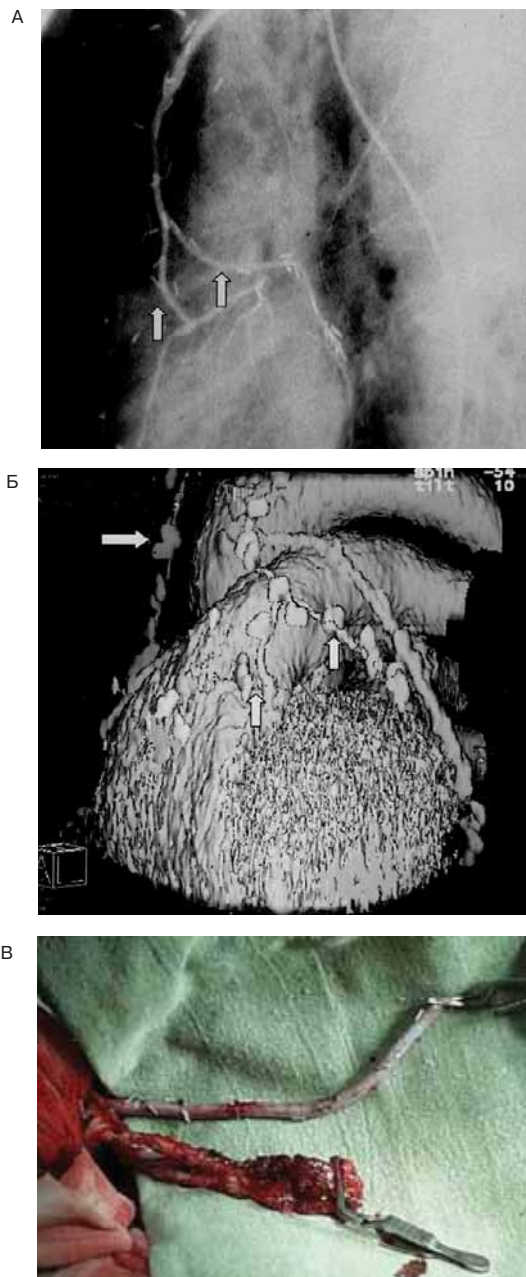
ства (скорость введения 3,5–5 мл/с), для 16–64-спиральных систем объем может быть уменьшен до 80–100 мл. Применение автоматических инъекторов с двумя цилиндрами (второй цилиндр используется для введения 40–50 мл физиологического раствора немедленно вслед за болюсом контраста) позволяет существенно увеличить качество контрастирования. Современные КТ-системы имеют программы автоматического определения начала томографии при достижении заданного порога плотности контрастированной крови в просвете восходящей аорты. В этом случае нет необходимости в определении времени циркуляции болюса.

Лучевая нагрузка при МСКТ коронарных шунтов выше – она достигает 8–12 мЗв в зависимости от техники томографии (толщина, число срезов, ток на трубке).

Начало зоны томографии должно находиться на уровне начала дуги аорты, так как нередко венозные шунты к передней межжелудочковой ветви и огибающей артерии (ОА) имплантируют достаточно высоко, нижняя зона томографии должна располагаться чуть ниже уровня диафрагмы. Это необходимо для того, чтобы увидеть дистальные анастомозы шунтов с КА, так как анастомозы с правой КА или ОА могут располагаться на диафрагмальной поверхности сердца.

Рис. 2. ЭЛТ аутоартериального Y-образного шунта к передней межжелудочковой ветви и к огибающей артерии.

А – селективная шунтография; Б – ЭЛТ-шунтография, трехмерная реконструкция; В – интраоперационное конструирование шунта (фото). Стрелками показаны аутоартериальные ветви к передней межжелудочковой ветви и огибающей артерии. Видны скрепки по ходу Y-образного шунта.



После окончания исследования для улучшения пространственного разрешения изображения можно его переконструировать с полем 15–18 см и использовать полученные данные для создания трехмерных реконструкций.

Для обработки изображений КА и шунтов обычно используют многоплоскостные реконструкции (MPR) по ходу сосудов и шунтов. Возможно применение проекций максимальной интенсивности (MIP), однако для шунтов их значимость не столь велика, как для визуализации КА. Наиболее распространенный метод трехмерной визуализации коронарных шунтов при ЭЛТ и МСКТ – это объемный рендеринг (VR). Ранее широко использовались реконструкции с затененной наружной поверхностью (SSD), однако появление VR сдела-

Рис. 3. Проксимальный стеноз аутовенозного шунта к передней межжелудочковой ветви.

А – селективная шунтография; Б – ЭЛТ-шунтография, трехмерная реконструкция. Стеноз указан стрелкой.

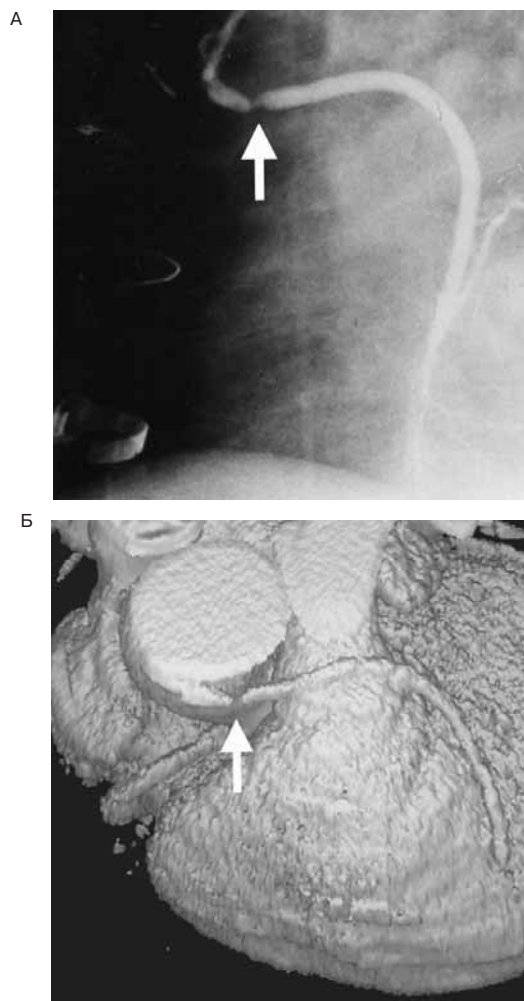
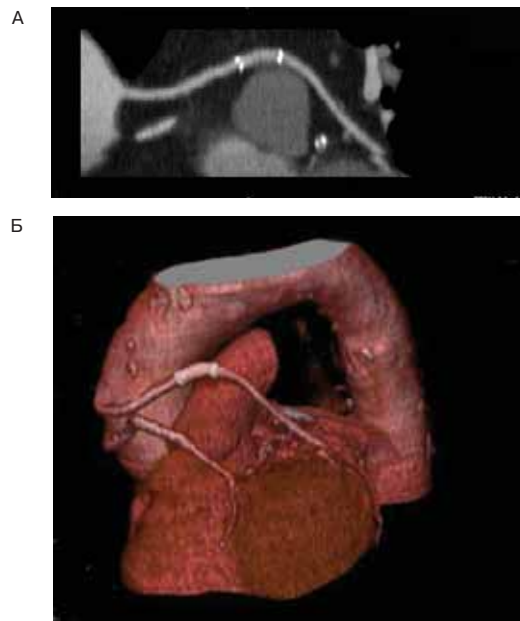


Рис. 4. Стент в аутовенозном шунте к огибающей артерии. МСКТ, трехмерная реконструкция.

А – реконструкция по ходу шунта; Б – трехмерная реконструкция.



ло их использование ненужным. Редактирование изображений сердца и построение трехмерных реконструкций при КТ-шунтографии – менее трудоемкий процесс, чем при КТА КА. Просмотр данных и диагностическая оценка полученных изображений выполняют на экране рабочей станции. Возможно создание трехмерных изображений сердца с шунтами в кинорежиме.

Венозные шунты обычно имеют калибр 3–6 мм, они гораздо менее подвижны, чем КА, и не имеют многочисленных ветвей. Как уже упоминалось, оценка проходимости шунтов возможна как с помощью пошаговой, так и спиральной КТ. Но обнаружение стенозов шунтов затруднено даже с помощью спиральной КТ. При спиральной КТ на трехмерных реконструкциях шунтов отчетливо видны волнообразные артефакты от сокращений сердца, значительно затрудняющие оценку состояния шунтов. В случае МСКТ и ЭЛТ короткое время проведения томографии и синхронизация с ЭКГ позволяют получать качественные изображения не только венозных (рис. 1), но и более тонких маммарных шунтов, имеющих калибр 2–3 мм. Маммарные шунты (обычно используют левую внутригрудную артерию – ВГА, хотя иногда используют и правую, а также другие артерии) несколько хуже видны при КТА. Это обусловлено их малым диаметром (2–3 мм), а также наличием большого количе-

ства металлических скобок вдоль хода шунта (во время операции клипируют мелкие ветви ВГА). МСКТ и ЭЛТ позволяют уверенно диагностировать окклюзии маммарных шунтов, но надежная диагностика стеногических поражений ВГА может быть затруднена. Следует, правда, отметить, что окклюзии маммарных шунтов встречаются намного реже, чем аутовенозных. При МСКТ и ЭЛТ при адекватной кардиосинхронизации нет артефактов от сокращений сердца. На полученных изображениях хорошо видны шунты на всем протяжении, включая как проксимальные, так и дистальные анастомозы. В случае наличия сложных шунтов (скользящие, Y-образные) их ход хорошо виден на трехмерных (VR, SSD) реконструкциях (рис. 2). Используя виртуальную аортоскопию, можно изучать состояние устья шунтов с внутренней стороны аорты.

Наши собственные данные и результаты зарубежных авторов показывают, что чувствительность и специфичность ЭЛТ и МСКТ в диагностике окклюзий шунтов приближаются к 100%. В случае закрытия шунтов, как правило, встречаются проксимальные окклюзии шунтов в устье. В этом случае на поверхности аорты хорошо видны их устья.

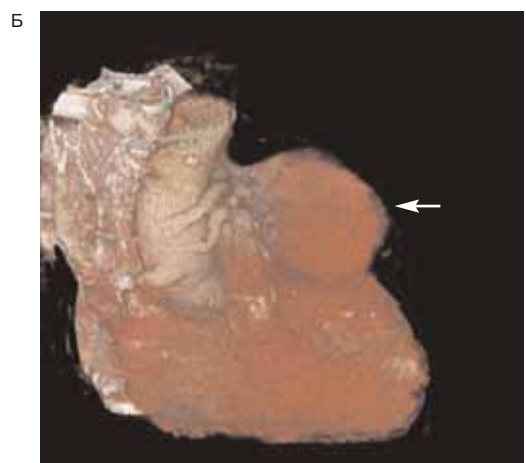
Кроме того, при КТ-шунтографии возможна диагностика стеногических поражений шунтов (рис. 3). При диагностике стенозов КТ менее надежна, чем при выявлении окклюзий (чувствительность и специфичность МСКТ и ЭЛТ при диагностике стенозов шунтов находятся в пределах 80–90%, в то время как при выявлении окклюзий – 97–100%).

В связи с успехами эндоваскулярной хирургии все чаще применяют баллонную ангиопластику и стентирование стенозированных или окклюзированных сегментов шунтов. В этом случае КТ можно использовать для неинвазивного контроля за проходимостью стентов (рис. 4).

Растущее число операций аортокоронарного шунтирования (АКШ), выполняемых во всем ми-

Рис. 5. МСКТ сердца пациента с ложной аневризмой шунта к огибающей артерии.

А – поперечный срез.; Б – трехмерная реконструкция, частично тромбированная аневризма указана стрелкой.



ре, привело к тому, что все чаще стали выявляться такие осложнения, как аневризмы и псевдоаневризмы шунтов и мест анастомозов [3, 17]. В этом случае КТ, без сомнения, является методом выбора, так как она позволяет видеть истинные размеры аневризмы, включая ее стенки и тромботические массы в просвете, в то время как при ангиографии виден только заполненный контрастом просвет шунта (рис. 5).

Сейчас растет стремление к минимально инвазивным вмешательствам на КА. В этих случаях КТ позволяет не только оценить результаты операции, но и осуществить ее планирование, так как с помощью КТ можно оценить анатомические взаиморасположения КА и ВГА. КТА может применяться для предоперационной оценки пригодности артерий (маммарных, а. gastrica sin., а. gastroepiploica) для их использования в качестве шунтов [18].

Динамическую КТА можно применять для количественной оценки кровотока по шунтам. Первые работы подобного типа были выполнены еще в 1987 г. на основе ЭЛТ [6]. С помощью МСКТ оценка объемного кровотока через шунт затруднена (в первую очередь из-за более высокой лучевой нагрузки), однако возможно, что новые КТ-системы

с возможностями объемной томографии позволят преодолеть этот недостаток.

В отделе томографии Института кардиологии им А.Л.Мясникова было проведено исследование по изучению роли КТ (использовалась ЭЛТ) для оценки проходимости аортокоронарных шунтов и динамического наблюдения за пациентами в течение трех лет [19].

В исследование было включено 36 пациентов (33 мужчины, 3 женщины), в возрасте от 40 до 67 лет, средний возраст 52 ± 3 года), которым была проведена операция АКШ и/или маммарокоронарного шунтирования (МКШ). У всех пациентов до операции была стенокардия III–IV функционального класса, 12 пациентов ранее перенесли инфаркт миокарда. Операция АКШ с использованием только аутовенозных шунтов была выполнена 3 пациентам, 2 пациентам была выполнена малоинвазивная операция МКШ, 31 пациенту было выполнено АКШ и МКШ.

Всем пациентам в течение 3 лет после операции ежегодно проводили ЭЛТ-шунтографию на томографе "Иматрон С-150" (фирмы "Иматрон", США) по описанному выше протоколу. Для определения информативности метода ЭЛТ-шунтографии 15 пациентам через год после АКШ была выполнена прямая селективная шунтография по методике М.Р. Judkins на ангиографической установке "Бикор" (фирмы "Сименс", Германия).

Оценку результатов обследования пациентов проводили по данным ретроспективного анализа в период с 1998 по 2002 г. В первый год после операции коронарного шунтирования 15 пациентам наряду с ЭЛТ-шунтографией была проведена селективная рентгеноконтрастная шунтография. Всего было проанализировано состояние 37 венозных и 15 маммарных шунтов. Сравнительный анализ показал высокую информативность метода ЭЛТ в диагностике проходимости венозных шунтов. В 11 из 37 венозных шунтов по данным ЭЛТ были выявлены проксимальные окклюзии, в 2 шунтах были выявлены гемодинамически значимые стенозы, что полностью совпало с результатами селективной шунтографии. Таким образом, чувствительность и специфичность метода в оценке проходимости аутовенозных шунтов составили 100%. По данным ЭЛТ-шунтографии окклюзии маммарных шунтов были выявлены в 2 случаях. При этом в одном случае окклюзия шунта была подтверждена данными селективной шунтографии, во втором случае при шунтографии шунт был оценен как проходимый, однако кровоток по нему был существенно снижен. Таким образом, чувствительность и специфичность ЭЛТ в оценке проходимости маммарных шунтов составили 93 и 100% соответственно. Затруднения при интерпретации результатов томограмм возникали в большинстве случаев из-за артефактов от скобок по ходу маммарного шунта.

36 пациентам ЭЛТ шунтографию проводили ежегодно в течение 3 лет. По данным ретроспективного анализа томограмм и трехмерных реконструкций было проанализировано 70 венозных шунтов и 37 артериальных (из них 3 шунта были имплантированы с использованием сегмента лучевой артерии). В первый год после операций АКШ и МКШ был выявлен наибольший процент окклюзирования шунтов – 12 (17,1%) венозных и 1 (2,7%) маммарный, на второй год были выявле-

Применение ЭЛТ и МСКТ для неинвазивной шунтографии

Авторы	Число пациентов	Чувствительность, %	Специфичность, %	Тип КТ
Achenbach и соавт., 1997 [10]	27	100	97	ЭЛТ
Hoshi и соавт., 2001 [11]	39	98	88	ЭЛТ
Lu и соавт., 2002 [12]	26	87,5	90,7	ЭЛТ
Pasowicz и соавт., 2003 [13]	88	95	93	МСКТ (4)
Синицын и соавт., 2003 [19]	15	93	100	ЭЛТ
Marano и соавт., 2004 [14]	57	93	98	МСКТ (4)
Salm и соавт., 2005 [15]	25	100	100	МСКТ (16)
Burgstahler и соавт., 2006 [16]	15	100	93	МСКТ (16)

ны окклюзии 3 (5,1%) венозных шунтов и 1 (2,8%) "лучевого" шунта, на третий год была выявлена окклюзия 1 (1,8%) венозного шунта (см. рис. 3). Таким образом, через 3 года после операции коронарного шунтирования функционировало 94,6% (n=35) артериальных и 77,1% (n=54) венозных шунтов, в двух из которых были выявлены проксимальные гемодинамически значимые стенозы.

У одного пациента по данным ЭЛТ-шунтографии была выявлена ложная тромбированная аневризма дилатированной ветви Y-образного шунта к ОА. Так как по данным селективной шунтографии, выполненной несколькими месяцами раньше, шунты были интактны, очевидно, что ложная аневризма сформировалась вследствие перфорации шунта во время проведения селективной шунтографии.

Данные ЭЛТ-шунтографии хорошо согласовались с данными клинично-инструментального обследования больных, проведенного в динамике. Из 36 обследованных пациентов нагрузочную пробу на велоэргометре проводили 13 пациентам, однако оценка полученных данных в ряде случаев оказалась малоинформативной. Так, в первый год после операции у 4 пациентов нагрузка не была доведена до диагностических критериев (в 2 случаях из-за значительного подъема артериального давления во время исследования, в остальных 2 случаях – из-за усталости пациентов), у одного пациента проба на ишемическую болезнь сердца (ИБС) была положительной (по критериям снижения сегмента ST) и у 8 пациентов – отрицательной. Корреляционный анализ выявил отсутствие взаимосвязи между данными нагрузочной пробы и результатами ЭЛТ-шунтографии ($r=0,26$, $p=0,42$). Жалобы на боли в области сердца в первый год после операции предъявляли 19 пациентов, при этом у 72% из них боли не были связаны с физической нагрузкой, а характер болевых ощущений отличался от характера болей до операции. Анализ данных суточного мониторирования ЭКГ не выявил диагностически значимых эпизодов ишемии ни у одного пациента. В одном случае была диагностирована пароксизмальная мерцательная аритмия, у 15 пациентов – частые эпизоды желудочковой экстрасистолии с пробежками желудочковой тахикардии.

Таким образом, данное исследование и работы других авторов указывают на высокую чувствительность и специфичность (95–100%) ЭЛТ и МСКТ в оценке проходимости аортокоронарных шунтов. Наряду с оценкой состояния венозных шунтов возможна визуализация аутоартериальных шунтов и их модификаций (Y-образные артериальные и артериовенозные конструкции, "скользящие" шунты). В настоящее время это особенно актуально, так как при выборе материала для операции основное предпочтение отдается артериальным шунтам или смешанным конструк-

циям. Это вызвано тем, что "продолжительность жизни" артериальных шунтов больше, чем венозных, что убедительно доказано в проспективных наблюдениях.

Как известно, возобновление приступов стенокардии в первый год после операции АКШ вызвано в первую очередь нарушением проходимости шунтов, а не прогрессированием атеросклеротического процесса в КА. В нашем исследовании было показано, что нетипичный характер болей, а также отрицательные или сомнительные результаты проб на наличие ИБС затрудняют диагностику проходимости шунтов. Корреляционный анализ выявил отсутствие взаимосвязи между данными нагрузочной пробы и наличием окклюзий шунтов. Таким образом, данные велоэргометрии и суточного мониторирования ЭКГ в большинстве случаев не позволяют заподозрить нарушения проходимости шунтов. Такие результаты доказывают, что проведение шунтографии с помощью МСКТ или ЭЛТ показано пациентам как с возобновлением стенокардии в раннем послеоперационном периоде, так и при отсутствии у них четких признаков ишемии миокарда по данным нагрузочных проб. Результаты динамического контроля состояния шунтов по данным ЭЛТ во многом определяли нашу тактику лечения пациентов.

Следует отметить, что существуют факторы, затрудняющие интерпретацию данных ЭЛТ и МСКТ. К ним относятся артефакты от металлических скобок по ходу артериального шунта, ограниченные поля исследования вследствие неполной задержки дыхания и вариантов вертикального расположения сердца. Кроме того, практически невозможна диагностика стенотических поражений артериальных шунтов из-за их малого диаметра.

МСКТ и ЭЛТ предоставляют информацию не только о состоянии шунтов. В раннем послеоперационном периоде КТ позволяет выявить различные послеоперационные осложнения, такие как медиастинит, перикардит, воспалительные изменения грудины, мягких тканей, легких, тромбоэмболию легочной артерии.

Таким образом, неинвазивная шунтография с использованием ЭЛТ или МСКТ является сегодня практически единственной неинвазивной методикой, способной в большинстве случаев заменить селективную коронарную ангиографию и обеспечить визуализацию как артериальных, так и венозных шунтов. Ультразвуковые исследования и магнитно-резонансная томография также могут давать важную информацию о состоянии шунтов и кровотока по ним, но по объему предоставляемой информации, скорости получения изображений и пространственному разрешению они уступают современной КТ. Дальнейшее развитие техники КТ (появление систем с 2 трубками, 256 рядами детекторов и т.д.) приведет, без сомнения, к

еще большей частоте применения этого метода для выполнения неинвазивной коронарографии и шунтографии в клинической практике [1, 3].

Литература

1. Календер В. Компьютерная томография. М.: Техносфера, 2006.
2. Терновой С.К., Силицын В.Е. Спиральная компьютерная и электронно-лучевая ангиография. М.: Вудар, 1998.
3. Sinitsyn VE, Achenbach S. Electron Beam Computed Tomography. In: M.Oudkerk (ed). Coronary Radiology. Berlin: Springer, 2004.
4. Brundage BH, Lipton MJ, Herfkens RJ et al. Detection of patent coronary bypass grafts by computed tomography: A preliminary report. *Circulation* 1980; 61: 826–31.
5. Yousem D, Scott W, Fishman EK et al. Saphenous vein graft aneurysms demonstrated by computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10 (3): 526–8.
6. Rumberger JA, Feiring AJ, Hiratzka LF et al. Quantification of coronary artery bypass flow reserve in dogs using cine-computed tomography. *Circ Res* 1987; 61: 117–23.
7. Stanford W, Roobolamini M, Rumberger J, Marcus M. Evaluation of coronary bypass graft potency by ultra fast computed tomography. *J Thorac Imaging* 1988; 3 (2): 52–5.
8. Tamiya E, Ito N, Kinugawa K, Hada Y. Assessment of coronary artery bypass grafts by X-ray computed tomography with and without contrast enhancement. *J Cardiol* 1992; 22 (4): 625–33.
9. Huppert PE, Salebi-Gilani S, Duda SH et al. Spiral CT and CT angiography after coronary bypass surgery. *Rofjo* 1995; 163 (2): 119–26.
10. Achenbach S, Moshage W, Ropers D et al. Noninvasive, three-dimensional visualization of aortocoronary artery bypass grafts by electron beam tomography. *Amer J Cardiol* 1997; 79: 856–61.
11. Hoshi T, Yamauchi T, Kanauchi T et al. Three-dimensional computed tomography angiography of coronary artery bypass graft with electron beam tomography. *J Cardiol* 2001; 38: 197–202.
12. Lu B, Dai RP, Zhuang N, Budoff MJ. Noninvasive assessment of coronary artery bypass graft potency and flow characteristics by electron-beam tomography. *J Invas Cardiol* 2002; 14: 19–24.
13. Pasowicz M, Klimeczek P, Przewlocki T et al. Evaluation of potency of coronary artery bypass grafts and stents using multislice spiral computed tomography in comparison with angiography. *Przegl Lek* 2002; 59 (8): 616–9.
14. Marano R, Storto ML, Maddestra N, Bonomo L. Non-invasive assessment of coronary artery bypass graft with retrospectively ECG-gated four-row multi-detector spiral computed tomography. *Eur Radiol* 2004; 14 (8): 1353–62.
15. Salm LP, Bax JJ, Jukema JW et al. Comprehensive assessment of patients after coronary artery bypass grafting by 16-detector-row computed tomography. *Amer Heart J* 2005; 150 (4): 775–81.
16. Burgstaber C, Beck T, Kuettner A et al. Non-invasive evaluation of coronary artery bypass grafts using 16-row multi-slice computed tomography with 188 ms temporal resolution. *Int J Cardiol* 2006; 106 (2): 244–50.
17. Johnson PR, Truitt TD. Saphenous vein coronary artery bypass graft aneurysm demonstrated by electron beam CT. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 488–91.
18. Dorgelo J, Willems TP, van Ooijen PM et al. A 16-slice multidetector computed tomography protocol for evaluation of the gastroepiploic artery grafts in patients after coronary artery bypass surgery. *Eur Radiol* 2005; 15 (9): 1994–9.
19. Веселова Т.Н., Силицын В.Е., Федотенков И.Н. Роль электронно-лучевой томографии в оценке проходимости аорто-коронарных шунтов. Результаты трехлетнего наблюдения. *Тер. арх.* 2003; 75 (4): 15–9.

Н.Н.Самовилова*, Е.В.Грачева*, Н.К.Голованова*, А.А.Пиркова*,
Л.М.Михалева**, Н.В.Проказова*

Церамиды аорты человека в норме и при атеросклерозе

*Институт экспериментальной кардиологии, **НИИ морфологии человека РАМН, Москва

Цель исследования. Изучение структуры, содержания церамидов в аорте человека в норме и при атеросклерозе, а также роли глюкозилцерамид/ β -глюкозидазного пути в их формировании.

Материал и методы. Содержание церамида определяли в образцах аорты (6 образцов – без признаков атеросклероза и 9 образцов – с атеросклеротическими поражениями), полученных от субъектов, умерших вследствие несчастного случая. Структура церамидов была охарактеризована методами $^1\text{H-NMR}$ и масс-спектрометрии. В лейкоцитах 5 пациентов с документированным атеросклерозом и 8 здоровых доноров определяли активность β -глюкозидазы, расщепляющей глюкозилцерамид до церамида.

Результаты. Установили, что аорта человека содержит свободные церамиды, N -ацил-эритро- D - $C18$ -сфингозин с $C22$ - $C24$ насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами; их содержание повышено в 1,5 раза в атеросклеротической аорте по сравнению с непораженной тканью. Определение кинетики β -глюкозидазы показало заметные различия K_m и V_{max} для фермента лейкоцитов больных коронарным атеросклерозом (9,5 мМ и 9,2 нмоль/ч/мг белка) и лейкоцитов здоровых доноров (5,8 мМ и 13 нмоль/ч/мг белка).

Заключение. Установлена структура свободных церамидов аорты человека. Содержание их в аорте человека повышается при атеросклерозе. Отмечено, что глюкозилцерамид/ β -глюкозидазный путь образования церамида не делает значительного вклада в повышение его уровня. По-видимому, другой механизм образования церамидов – сфингомиелин/сфингомиелиназный – является основным при атеросклерозе. Этот путь может представлять потенциальную мишень для терапевтической модуляции уровня церамида как медиатора пролиферации и выживания клеток, а также клеточной смерти в кардиоваскулярной системе.

Ключевые слова: церамид, глюкозилцерамид, β -глюкозидаза, аорта человека, лейкоциты человека, атеросклероз.

N.N.Samovilova, E.V.Gracheva, N.K.Golovanova, A.A.Pirkova, L.M.Mikhaleva, N.V.Prokazova

Human aortic ceramides in health and atherosclerosis

Aim. To study the structure and levels of ceramides in the human aorta in health and atherosclerosis and the role of the glucosylceramide/ β -glucosidase pathway in their formation.

Materials and Methods. The content of ceramides was measured in the aortic specimens (6 without the signs of atherosclerosis and 9 with atherosclerotic lesions) obtained from subjects who had died due to an accident. The structure of ceramides was characterized by ¹H-NMR and mass spectrometry. The leukocytes from 5 patients with documented atherosclerosis and 8 healthy donors were used to determine the activity of β -glucosidase that splits glucosylceramide to ceramide.

Results. The human aorta was found to contain free ceramides, N-acyl-D-erythro-D-C18-sphingosine with C22-C24 saturated and unsaturated fatty acids; their content was elevated 1.5-fold in the atherosclerotic aorta in contrast to intact tissue. Determination of the kinetics β -glucosidase showed noticeable differences in K_m and V_{max} for the leukocyte enzyme in patients with coronary atherosclerosis (9.5 mM and 9.2 nmol/h/mg protein) and leukocytes of healthy donors (5.8 mM and 13 nmol/h/mg protein).

Conclusion. The structure of free human aortic ceramides was established. Their human aortic content increases in atherosclerosis. The glucosylceramide/ β -glucosidase pathway of ceramide formation was ascertained to make no considerable contribution to its level elevation. Another mechanism responsible for ceramide formation – the sphingomyelin/sphingomyelinase pathway – appears to be essential in atherosclerosis. This pathway may be a potential target for the therapeutic modulation of the level of ceramide as a mediator of cell proliferation, survival, and death in the cardiovascular system.

Key words: ceramide, glucosylceramide, β -glucosidase, human aorta, human leukocytes, atherosclerosis.

Церамиды представляют собой амиды сфингозина и жирных кислот с 16–28 атомами углерода и являются структурными предшественниками большого класса сфинголипидов, в который входят сфингомиелин и гликоксфинголипиды [1]. В последние 10 лет была установлена важная биологическая функция церамидов как внутриклеточного переносчика (вторичного мессенджера) сигнала при пролиферации и выживании клеток, а также при клеточной смерти. Церамиды непосредственно регулируют активируемые церамидами протеиновые фосфатазы и киназы, фосфолипазу А2, катепсин D, различные изоформы протеинкиназы С и c-Raf-1 [2]. Отмечен ряд эффектов церамидов в сердечно-сосудистых клетках, например модуляция синтеза ДНК в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, индукция апоптоза клеток сосудистой стенки, кардиомиоцитов и макрофагов [3].

Установлено, что церамиды могут принимать участие в регуляции тонуса сосудов (ослаблять сократительный эффект адреналина) и, как предполагают, отвечают за независимое от эндотелия расслабление сосудов, вызываемое TNF- α [4]. Однако, как было показано в экспериментах на необработанных артериальных дисках, церамиды могут обладать противоположным эффектом – вызывать стойкую вазоконстрикцию, независимую от эндотелия [5]. Изучение процессов реоксигенации показало, что при ишемии/реперфузии сердца активируется сфингомиелин/церамидный путь проведения внутриклеточного сигнала [6], а образование свободных радикалов при гипоксии/реоксигенации сопровождается накоплением церамидов [7].

В настоящей работе мы выявили присутствие свободных церамидов в стенке аорты человека и провели количественное определение их содержания в атеросклеротической и непораженной аортах. Исходя из ранее полученных данных об очень высоком содержании глюкозилцерамида в атеросклеротической аорте человека [8, 9], мы исследовали возможность образования свободного церамида под действием лизосомальной β -глюкозидазы лейкоцитов крови пациентов с атеросклерозом и доноров крови.

Материал и методы

В работе использованы аналитически чистые химические реагенты. Хлороформ, метанол, ацетон, бензол и другие растворители были перегнаны. Для тонкослой-

ной хроматографии (ТСХ) использовали готовые пластинки с силикагелем 60 (DC) и высокоразрешающие пластинки (HPTLC) фирмы "Merck", Германия. Силикагель 40–100 мкм и Silperl (Чехия) были использованы для колоночной хроматографии. Lichroprep C8 Merck (Германия) был использован для обращенно-фазовой хроматографии. Стандартные вещества для хроматографии (холестерин – ХС, эфиры ХС, триолеин, дипальмитин, олеиновая кислота, церамид и сфингозин) были приобретены у фирмы "Sigma". 4-метилумбеллиферил- β -D-глюкопиранозид (4-МУТ) и 4-метилумбеллиферон (4-МУ) куплены у фирмы "Koch-Light".

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации [10]. Аорты 25–65-летних мужчин и женщин, умерших в результате несчастного случая, были взяты асептически не позднее чем через 12 ч после смерти. Адвентиция вместе с одной третью наружной меди была отделена, оставшаяся часть материала была заморожена в жидком азоте, они хранились при –70°C до анализа.

Для сравнительного исследования содержания церамида в атеросклеротической и непораженной аорте типы атеросклеротических поражений были определены по классификации Smith [11].

Ткань аорты (несколько образцов общей массой около 20 г) была гомогенизирована и экстрагирована хлороформ-метанолом (2:1, об/об, 20 мл на 1 г влажной ткани), как описано ранее [8]. Суммарные липиды были фракционированы на колонке с силикагелем: 7 г их были нанесены на колонку (30 × 40 см), заполненную 200 г силикагеля 40–100 мкм в хлороформе. Эфиры ХС, триглицериды и свободный ХС были элюированы 600 мл хлороформа. Затем колонка была последовательно промыта смесью (по 100 мл каждая) хлороформа и метанола в соотношении 95:5, 90:10, 80:20, 70:30, 60:40, об/об. Фракции (по 5 мл) были мониторированы ТСХ на пластинках DC, используя системы растворителей гексан/эфир/уксусная кислота (85:15:1 об/об/об), эфир/бензол/гексан (90:9:1 об/об/об), хлороформ/метанол/вода (120:10:1 об/об/об). Пластинки обнаруживали обрызгиванием 5% раствором фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120°C. Фракции, содержащие компоненты с хроматографической подвижностью, близкой к стандартному церамиду, были собраны и рехроматографированы на колонке (25 × 1,5 см), заполненной 18 г силикагеля Silperl в хлороформе. После того как колонка была промыта 600 мл хлороформа, элюцию проводили линейным градиентом между хлороформом (75 мл) и смесью хлороформ/ацетон 1:1 об/об (75 мл). Собранные фракции (по 5 мл) были мониторированы ТСХ, как описано выше.

Таблица 1. Содержание керамидов (в мг/г ткани) в стенке аорты человека в норме и при атеросклерозе

Образец ткани	Непораженная стенка аорты	Образец ткани	Атеросклеротическая стенка аорты
1	0,194	1	0,273
2	0,224	2	0,303
3	0,208	3	0,254
4	0,214	4	0,289
5	0,210	5	0,297
6	0,198	6	0,321
		7	0,327
		8	0,384
		9	0,320
Средние значения*	0,208		0,308

*Различие между содержанием керамидов в стенке непораженной и атеросклеротической аорты, $p < 0,001$.

Дальнейшую очистку керамидов аорты проводили обращенно-фазовой хроматографией на колонке Lichroprer C8 ($5 \times 0,5$ см), используя в качестве мобильной фазы метанол/трифторуксусная кислота/вода (98:1:0,1 об/об/об) с градиентным добавлением хлористого метилена. Фракции (0,5 мл) были мониторированы ТСХ в системе хлороформ/метанол (9:1). Церамид, идентифицированный при ТСХ сравнением со стандартом, составлял около 3 мг сухого вещества.

$^1\text{H-NMR}$, спектры были получены на импульс-Фурье-спектрометре WH-500 ("Brucker", Германия) при 25°C и химический сдвиг был рассчитан относительно внутреннего стандарта $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ в CDCl_3 .

Масс-спектры получены на масс-спектрометре SSQ-710 (Fningan MAT, USA).

Исследованы масс-спектры десорбционной химической ионизации (ДХИ) изобутаном и ионизации быстрыми атомами (FAB) в матрице *o*-нитробензилового спирта и ионизирующего газа ксенона.

Количественное определение керамидов в суммарных липидах аорты проводили по методу Э. В. Дятловицкой [12]. Липиды выделяли из гомогенатов образцов аорты, взятых от каждого индивидуума, пятикратной экстракцией смесями хлороформ/метанол (2:1 и 1:2 об/об), после чего объединенные экстракты упаривали, растворяли в смеси хлороформ/метанол (2:1 об/об) и промывали добавлением 1/4 от объема воды и разделением слоев. Для анализа керамидов органический слой высушивали, остаток растворяли в 1–2 мл смеси хлороформ/метанол (2:1 об/об). ТСХ керамидов и последующее денситометрирование проводили на пластинках НРТLC (10×10 см). На пластинку наносили 1 мкл исследуемого раствора (три параллельных нанесения) и по 3–4 мкл (1 нмоль/мкл) стандартного керамид (три параллельных нанесения). Хроматографию проводили последовательно сначала в эфире, а затем после высушивания в системе хлороформ/метанол (9:1 об/об). После высушивания хроматограмму обрызгивали 5% раствором фосфорно-молибденовой кислоты в этаноле и нагревали при 160°C в течение 5 мин. Появившиеся пятна денситометрировали на денситометре "Сорбфил" (Россия), используя компьютерную программу Сорбфил 1.0. Содержание керамидов выражали в мг на 1 г влажной ткани аорты.

Материалом исследования активности β -глюкозидазы в лейкоцитах служили лейкоциты крови больных (5 мужчин в возрасте от 31 до 75 лет) с коронарным атеросклерозом, подтвержденным данными коронарной ангиографии и нагруженной велоэргометрической пробой. Контролем служили лейкоциты здоровых доноров (8 мужчин в возрасте от 19 до 35 лет). Выделение лейкоцитов из периферической крови проводили осаждением эритроцитов с помощью смеси декстрана, лимонной кислоты и глюкозы по методу Skoog и др. [13]. Активность β -глюкозидазы определяли в цельном лейкоци-

тарном гомогенате по расщеплению флюорогенного субстрата – 4-МУТ. Гомогенат лейкоцитов (40–100 мкг белка) инкубировали с 6 мМ 4-МУТ в 0,2 М ацетатном буфере, pH 5,0, с 0,6% таурохолатом натрия (конечный объем 0,2 мл) в течение 1 ч при 37°C . Реакцию останавливали 4 мл 0,2 М глицинового буфера, pH 10,4. Флюоресценцию проб измеряли на спектрофлуориметре Hitachi A-3000 с фильтром возбуждения $\lambda = 365$ нм и фильтром эмиссии $\lambda = 450$ нм. В качестве стандарта для построения калибровочной кривой использовали 4-МУ. Активность β -глюкозидазы выражали в нмолях образовавшегося 4-МУ за 1 ч на 1 мг белка гомогената лейкоцитов. При построении субстратной кривой (кривой Михаэлиса – Ментен) концентрация 4-МУТ была 2–25 мМ. Значения K_m и $V_{\text{макс}}$ определяли линеаризацией кривой в координатах Лайнуивера–Берка. Белок гомогената определяли по методу Петерсона [14]. Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью программы SigmaStat 3.0.

Результаты и обсуждение

Церамиды были выделены из суммарных липидов аорты человека несколькими последовательными хроматографиями; их структура была подтверждена методами $^1\text{H-NMR}$ и масс-спектрометрии. В ЯМР-спектре были зарегистрированы все характерные для керамидов [15] пики сигналов с химическим сдвигом δ_{H} (CDCl_3): 0,89 (6H, CH_3), 1,26 (40–46H, CH_2), 1,56 (2H) 2,01–2,07 (2H, $=\text{CH}-\text{CH}_2$), 2,22 (2H, $J=8,2\text{Hz}$, $\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2$), 3,91–3,98 (2H, $J=\text{Hz}$), 4,35 (H, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}=\text{}$), 5,55 (H, $J=6,4\text{Hz}$, $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}=\text{}$), 5,77–5,79 (H, $J=6,7\text{Hz}$, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 6,2 (H, $J=6,8\text{Hz}$, NH), которые свидетельствуют о том, что в керамидах аорты человека сфингозиновым основанием является *D-эрипто*-сфингенин. Масс-спектрометрия с десорбционной химической ионизацией показала присутствие в спектрах главных квазимолекулярных ионов MH^+ с m/z 646, 648 и 650, соответствующих керамидам с C24:2, C24:1 и C24:0 незамещенными жирными кислотами как основными компонентами, и 620, 622, 662 и 664, соответствующих керамидам с C22:1 и C22:0 незамещенными жирными кислотами и C24:1, и C24:0 α -ОН кислотами как малыми компонентами. Эти данные были подтверждены анализом керамидов аорты масс-спектрометрией с ионизацией быстрыми атомами (FAB), который показал также присутствие иона с m/z 264, свидетельствующего о том, что единственным сфингозиновым основанием в керамидах аорты является C18-сфингенин.

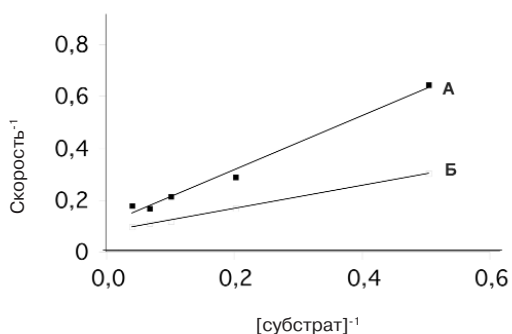
Содержание керамидов было определено в суммарных липидах, полученных из аорт с атеросклеротическими поражениями и из аорт без признаков атеросклероза. Как показано в табл. 1, со-

Таблица 2. Активность β -глюкозидазы в лейкоцитах здоровых доноров и пациентов с коронарным атеросклерозом

Группа обследованных	Активность, нмоль/ч/мг белка	Диапазон
Здоровые доноры (n=8)	3,36 \pm 0,69	2,23–4,23
Пациенты с атеросклерозом (n=5)	2,69 \pm 1,12	0,97–3,7

Приведены средние значения \pm стандартное отклонение. Активность β -глюкозидазы определена при концентрации субстрата 6 мМ. Различия между двумя группами статистически недостоверны.

Зависимость активности β -глюкозидазы от концентрации субстрата. График Лайнуивера – Берка. Мембраны лейкоцитов (50–70 мкг белка) инкубировали в течение 1 ч при 37°C в присутствии возрастающих концентраций субстрата 4-МУГ (2–25 мМ). А – пациент с атеросклерозом; Б – здоровый донор.



держание церамида в атеросклеротической аорте было достоверно повышено в 1,5 раза.

Глюкозилцерамид может быть источником церамида наряду со сфингомиелином [16]. Накопление этого гликофинголипида было интенсивно изучено при генетическом дефекте лизосомальной β -глюкозидазы (наследственный липидоз – болезнь Гоше), который диагностируется по снижению активности β -глюкозидазы в суммарных лейкоцитах крови [17]. По аналогии с болезнью Гоше активность β -глюкозидазы лейкоцитов крови была охарактеризована в группе больных с коронарным атеросклерозом в сравнении с группой здоровых доноров. Как видно из данных табл. 2, наблюдается тенденция к снижению средней способности лейкоцитов пациентов расщеплять флюорогенный синтетический субстрат 4-МУГ, по сравнению с таковой лейкоцитов здоровых доноров. Определенные кинетики β -глюкозидазы показали заметные различия K_m и V_{max} для фермента лейкоцитов больных коронарным атеросклерозом (9,5 мМ и 9,2 нмоль/ч/мг белка) и лейкоцитов здоровых доноров (5,8 мМ и 13 нмоль/ч/мг белка; см. рисунок).

Церамиды являются медиаторами апоптоза и образуются внутриклеточно как продукт катаболизма сфингомиелина (сфингомиелин/сфингомиелиназный механизм) и/или расщеплением глюкозилцерамида (глюкозилцерамид/ β -глюкозидазный механизм) лизосомальными и цитоплазматическими гидролазами [2]. Ранее было показано, что в стенке аорты человека при атеросклерозе наблюдается значительное повышение содержания глюкозилцерамида [8, 9, 18, 19].

Чтобы выяснить, с одной стороны, возможность участия глюкозилцерамида атеросклеротической аорты в формировании церамида и, с другой стороны, понять причину накопления глюкозилцерамида в стенке аорты при атеросклерозе, мы изучили активность β -глюкозидазы, которая отщепляет церамид от глюкозилцерамида. Известные случаи

накопления глюкозилцерамида в тканях обусловлены мутациями в генах либо самого фермента [20], либо его активаторного белка (SAP-C) [21]. Принимая во внимание тот факт, что β -глюкозидаза – мембранный фермент, наблюдаемое снижение активности фермента может быть следствием изменения липидного состава клеточных мембран при атеросклерозе.

Проведенные в настоящей работе исследования показали, что β -глюкозидаза лейкоцитов пациентов имела более низкое сродство к субстрату и медленнее расщепляла субстрат, чем фермент здоровых доноров. Таким образом, 20–30-кратное накопление глюкозилцерамида в интиме аорты при атеросклерозе может быть следствием снижения активности β -глюкозидазы, но маловероятно, что этот гликофинголипид при атеросклерозе является источником свободного церамида. По-видимому, основным механизмом образования церамида в стенке аорты при атеросклерозе является другой, сфингомиелин/сфингомиелиназный механизм.

В ходе настоящих исследований установлено, что аорта человека содержит свободный церамид, N-ацил-эритро-D-C18-сфингозин с C22-C24 насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами; его содержание в 1,5 раза повышено в атеросклеротической аорте по сравнению с содержанием в неповрежденной ткани. Для выяснения механизма накопления церамида в атеросклеротической аорте человека необходимы дополнительные исследования, которые представляют интерес в свете данных о физиологической роли этого сфинголипида. В последние годы широко обсуждается роль церамида в апоптозе различных типов клеток, в том числе клеток сосудистой стенки [22–24]. Установлено, что при ишемии активируется сфингомиелиназа, что может приводить к накоплению церамида, который в стенке сосудов является медиатором апоптоза – процесса, приводящего к эрозии бляшки с последующим тромбозом [25]. Факторы, инициирующие атеросклероз, такие как окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), цитокины (TNF- α и IL-1 β) или ростовые факторы, стимулируют гидролиз сфингомиелина и образование церамида в эндотелиальных клетках *in vitro*, что приводит к повышению адгезии к ним моноцитов [26]. С другой стороны, ЛПНП, обогащенные синтетическим аналогом церамида с низкомолекулярной жирной кислотой, интенсивнее захватываются эндотелиальными клетками и вызывают их апоптоз [27]. Таким образом, продукты метаболизма сфингомиелина, в частности церамид, запускают такие процессы атерогенеза, как пролиферация, дифференцировка и остановка роста, а также апоптоз. Дальнейшее изучение роли церамида как посредника в проведении внутриклеточного сигнала может позволить сформировать новый взгляд на патогенез болезней и

выработать стратегию избирательного терапевтического вмешательства в онкологические, кардиоваскулярные, нейродегенеративные и другие болезни [28]. Примером могут служить данные R.Charles и соавт. [29], которые показали, что аналоги церамида при прямом воздействии на поврежденную стенку артерии обладают антипролиферативным эффектом.

Литература

1. Дятловицкая Э.В. Зависимость биоэффекторных свойств сфинголипидов от строения их гидрофобного фрагмента. *Биохимия* 1998; 63 (1): 67–74.
2. Kolesnick R. The therapeutic potential of modulating the ceramide/sphingomyelin pathway. *J Clin Invest* 2002; 110 (1): 3–8.
3. Levade T, Auge N, Veldman RJ et al. Sphingolipid mediators in cardiovascular cell biology and pathology. *Circ Res* 2001; 89 (11): 957–68.
4. Johns DG, Webb RC. TNF- α -induced endothelium-independent vasodilation: a role for phospholipase A2-dependent ceramide signaling. *Am J Physiol* 1998; 275 (5): H1592–8.
5. Auge N, Escargueil-Blanc I, Lajoie-Mazenc I et al. Potential role for ceramide in mitogen-activated protein kinase activation and proliferation of vascular smooth muscle cells induced by oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* 1998; 273 (21): 12893–900.
6. Zheng T, Li W, Wang J et al. Sphingomyelinase and ceramide analogs induce contraction and rises in $[Ca^{2+}]_i$ in canine cerebral vascular muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278 (5): H1421–8.
7. Zager RA, Iwata M, Conrad DS et al. Altered ceramide and sphingosine expression during the induction phase of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 60–70.
8. Prokazova NV, Mukhin DN, Orekhov AN et al. Neutral glycolipids of atherosclerotic plaques and unaffected human aorta tissue. *Eur J Biochem* 1989; 180 (1): 167–71.
9. Chatterjee SB, Dey S, Shi WY et al. Accumulation of glycosphingolipids in human atherosclerotic plaque and unaffected aorta tissues. *Glycobiol* 1997; 7 (1): 57–65.
10. Rickham PP. Human Experimentation. Code of ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 5402: 177.
11. Smith EB, Slater RS. Lipoproteins and the reversibility of atherosclerosis. *Lancet* 1972; 1 (7755): 840.
12. Дятловицкая Э.В. Церамиды и ганглиозиды яичников человека при старении. *Биохимия* 1999; 60 (8): 1302–6.
13. Skoog WA, Beck WS. Studies on the fibrinogen, dextran, and phytohemagglutinin methods of isolating leukocytes. *Blood* 1956; 11 (5): 436–54.
14. Peterson GL. A simplification of the protein assay method of Lowry et al. which is more generally applicable. *Anal Biochem* 1977; 83 (2): 346–56.
15. Koike K, Sugimoto M, Sato S et al. Total synthesis of globotriaosyl-E and Z-ceramides and isoglobotriaosyl-E-ceramide. *Carbohydr Res* 1987; 63 (2): 189–208.
16. Holleran WM, Takagi Y, Imokawa G et al. beta-Glucocerebrosidase activity in murine epidermis: characterization and localization in relation to differentiation. *J Lipid Res* 1992; 33 (8): 1201–9.
17. Michelin K, Wajner A, Bock H et al. Biochemical properties of beta-glucosidase in leukocytes from patients and obligate heterozygotes for Gaucher disease carriers. *Clin Chim Acta* 2005; 362 (1–2): 101–9.
18. Mukhin DN, Chao FF, Kruth HS. Glycosphingolipid accumulation in the aortic wall is another feature of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (10): 1607–15.
19. Bobryshev YV, Lord RS, Golovanova NK et al. Incorporation and localisation of ganglioside GM3 in human intimal atherosclerotic lesions. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1361 (3): 287–94.
20. Brady RO, Kanfer JN, Bradley RM, Shapiro DJ. Demonstration of a deficiency of glucocerebrosidase-cleaving enzyme in Gaucher's disease. *Clin Invest* 1966; 45 (7): 1112–5.
21. Sandhoff K, Kolter T, Van Echten-Deckert G. Sphingolipid metabolism. Sphingoid analogs, sphingolipid activator proteins, and the pathology of the cell. *Ann NY Acad Sci* 1998; 845: 139–51.
22. Tabas I. Secretory sphingomyelinase. *Chem Phys Lipids* 1999; 102 (1–2): 123–30.
23. Hofmann K, Dixit VM. Ceramide in apoptosis: does it really matter? *Trends Biochem Sci* 1998; 23 (10): 374–7.
24. Kolesnick R, Hannun YA. Ceramide and apoptosis. *Trends Biochem Sci* 1999; 24 (6): 224–5.
25. Hernandez OM, Discher DJ, Bischoff NH et al. Rapid activation of neutral sphingomyelinase by hypoxia-reoxygenation of cardiac myocytes. *Circ Res* 2000; 86 (2): 198–204.
26. Li H, Junk P, Huwiler A et al. Dual effect of ceramide on human endothelial cells: induction of oxidative stress and transcriptional upregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circul* 2002; 106 (17): 2250–6.
27. Boyanovsky B, Karakasian A, King K et al. Uptake and metabolism of low density lipoproteins with elevated ceramide content by human microvascular endothelial cells: implications for the regulation of apoptosis. *J Biol Chem* 2003; 278 (29): 26992–9.
28. Claus R, Russwurm S, Meisner M et al. Modulation of the ceramide level, a novel therapeutic concept? *Curr Drug Targets* 2000; 1 (2): 185–205.
29. Charles R, Sandrasegarane L, Yim J et al. Ceramide-coated balloon catheters limit neointimal hyperplasia after stretch injury in carotid arteries. *Circ Res* 2000; 87 (4): 282–8.

В.Л.Лакомкин, А.А.Тимошин, А.Ф.Ванин*, В.И.Капелько, Е.И.Чазов

Длительный гипотензивный эффект стабильных динитрозильных комплексов железа у бодрствующих нормотензивных и гипертензивных крыс

Институт экспериментальной кардиологии РКНПК,
*Институт химической физики им. Н.Н.Семенова РАН, Москва

Цель работы. Испытание гипотензивного действия доноров оксида азота (NO) – стабильных динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) на нормотензивных крысах линии Wistar и крыс со спонтанной гипертензией (SHR).

Материал и методы. ДНКЖ вводили внутривенно бодрствующим крысам с одновременной регистрацией среднего артериального давления (срАД) через предварительно вживленный в сонную артерию катетер. Содержание ДНКЖ в крови определяли с помощью метода электронного парамагнитного резонанса.

Результаты. Начальное гипотензивное действие ДНКЖ с цистеином было сопоставимо с действием нитропруссиды (НП), однако в отличие от последнего при введении ДНКЖ сниженный уровень срАД сохранялся в течение 20–120 мин в зависимости от дозы. Содержание ДНКЖ в крови в это время неуклонно снижалось. Введение цистеина в комплексе с NO без железа (S-нитрозоцистеин) оказывало такое же действие, как и введение НП, а связывание железа в комплексе с батофенантролиндисуль-

фронтом предотвращало снижение сРАД. Крысы SHR, отличающиеся от крыс Wistar увеличенным примерно в 1,5 раза сРАД, реагировали на введение ДНКЖ с цистеином более значительным и продолжительным снижением сРАД. Однако кривая "доза–эффект" для первоначального снижения сРАД почти совпала для крыс Wistar и SHR, 50% эффект достигался при дозировке 0,68 мкмоль/кг. У наркотизированных крыс фаза длительного снижения сРАД значительно укорачивалась.

Заключение. Динитрозильные комплексы железа оказывают двухфазный гипотензивный эффект, обусловленный быстрым или замедленным высвобождением NO из комплексов, причем у гипертензивных крыс глубина и длительность вторичного гипотензивного эффекта комплексов были увеличены.
Ключевые слова: динитрозильные комплексы железа, оксид азота, артериальное давление, крысы SHR, нитропруссид.

V.L. Lakomkin, A.A. Timoshin, A.F. Vanin, V.I. Kapelko, E.I. Chazov

Prolonged antihypertensive effect of stable iron dinitrosyl complexes of in conscious normotensive and hypertensive rats

Aim. To test the antihypertensive effect of the nitric oxide (NO) donors stable dinitrosyl iron complexes (DNIC) on normotensive Wistar and spontaneously hypertensive (SH) rats.

Materials and Methods. DNIC were injected intravenously into the conscious rats, by simultaneously monitoring of the mean blood pressure (BP_{mean}) through the catheter pre-implanted into the carotid artery.

Results. The initial antihypertensive effect of DNIC with cysteine was comparable to that of sodium nitroprusside (SN); however, unlike the latter, DNIC retained lowered BP_{mean} for 20–120 minutes in relation to the administered dose. At that time, the blood level of DNIC steadily decreased. The administration of cysteine in the complex containing NO without iron (S-nitrosocysteine) exerted same effect as SN, and the binding of iron in the complex containing bathophenanthroline disulfonate prevented BP_{mean} lowering. The SH rats differing from the Wistar rats in 1.5-fold elevated BP_{mean} responded to DNIC with cysteine as a more significant and prolonged BP_{mean} reduction. However, the "dose-response" for the original BP_{mean} reduction almost coincided with that for Wistar and SH rats; a 50% effect was reached with a dose of 0.68 $\mu\text{mol/kg}$. In the anesthetized rats, the phase of a prolonged BP_{mean} reduction was considerably shorter.

Conclusion. Dinitrosyl iron complexes exert a biphasic antihypertensive effect caused by a rapid or delayed NO release from the complexes; the depth and duration of a secondary antihypertensive effect of the complexes being more in hypertensive rats.

Key words: dinitrosyl iron complexes, nitric oxide, blood pressure, SH rats, nitroprusside.

Оксид азота (NO) является естественным регулятором артериального тонуса, и содержащие его соединения (нитроглицерин, нитропруссид и др.) широко используются в современной кардиологической клинике. Однако вызываемый ими вазодилататорный эффект является непродолжительным, что стимулирует поиск веществ, обладающих пролонгированным гипотензивным действием. Динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ), действующим фактором которых является высвобождаемый ими NO, в опытах на животных показали такое действие при помощи сложных процедур [1–4], однако их нестабильность, заставлявшая готовить эти комплексы непосредственно перед введением, крайне затрудняла их использование. Усовершенствование технологии приготовления комплексов (А.Ф.Ванин) позволило стабилизировать их компоненты и использовать для опытов уже готовые ДНКЖ.

Целью данной работы было испытание эффективности этих ДНКЖ у нормотензивных и гипертензивных крыс.

Материал и методы

Мономерные парамагнитные и димерные диамагнитные разновидности ДНКЖ с содержащим тиол лигандом L-цистеином были синтезированы посредством воздействия газообразного NO под давлением 100–200 мм рт. ст. на растворы сульфата железа и L-цистеина с молярным отношением Fe^{2+} к тиолу 1:20 или 1:2 (ДНКЖ 1:20 или ДНКЖ 1:2) соответственно. Синтез был выполнен в аппарате Тунберга, содержащем 100 мл газовой смеси и 4,5 мл раствора цистеина. Раствор сульфата железа (0,5 мл) в дистиллированной воде (рН 5,5) и 4,5 мл раствора цистеина в 10 мМ буфере Нерес (рН 7,4) были

помещены в верхнюю и нижнюю части аппарата соответственно. После откачки воздуха в аппарат Тунберга добавляли газообразный NO под давлением 100 мм рт. ст. Затем оба раствора встряхивали в течение 5 мин до образования нитрозильного комплекса железа с водой и смешивали в атмосфере NO. После откачки NO из аппарата добавляли сухой декстран к 1 мл раствора ДНКЖ-цистеина (50 или 100 мг декстрана/5 $\mu\text{моль}$ ДНКЖ/1 мл раствора). Смесь тщательно размешивали и лиофилизировали при -10°C в течение 24 ч до остаточной влажности 1%. Метод приготовления запатентован (заявка на патент Российской Федерации №2005137364).

Работу проводили на бодрствующих самцах крыс линии Wistar массой 300–350 г и на крысах линии SHR массой 250–300 г того же возраста. Под кетаминным наркозом (100 мг/кг) крысам вживляли катетеры в сонную артерию и яремную вену за сутки до начала эксперимента. После присоединения артериального катетера к электроманометру Gould Statham P23 Db (США) в течение 15 мин на полиграфе Gould Brush 2400S (США) регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС) и среднее артериальное давление (сРАД) в спокойном состоянии животного.

В первой части работы сравнивали действие ДНКЖ на основе цистеина с действием нитропруссид натрия (НП). Кратковременность эффекта позволяла испытать несколько доз препарата на одном животном. Вещества, растворенные в 0,5 мл физиологического раствора, вводили в вену и в течение 5 мин регистрировали изменения сРАД и ЧСС, а затем вводили следующую дозу вещества для построения кривой "доза – эффект". В качестве контроля использовали введение 0,5 мл физиологического раствора. В отдельных опытах с целью изучения роли железа в эффекте ДНКЖ сравнивали действие све-

Рис. 1. Динамика срАД бодрствующей крысы линии Wistar при внутривенном введении нитропруссидов 0,1 мкмоль/кг (НП-1) и 0,4 мкмоль/кг (НП-2), а также ДНКЖ (0,55 мкмоль/кг). Момент введения показан стрелкой. Содержание железа в препаратах 1,7; 6,7 и 9,3 мкг соответственно. Шкала времени после 100 с изменена для большей наглядности.

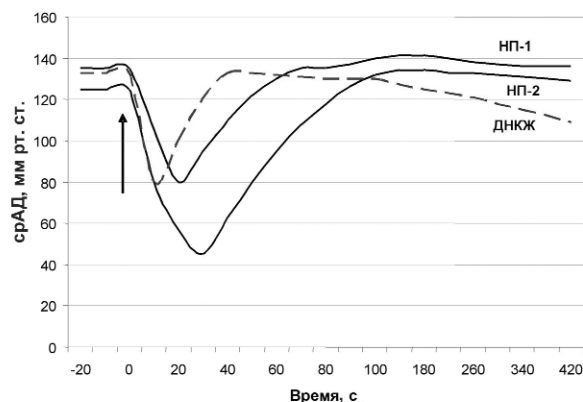
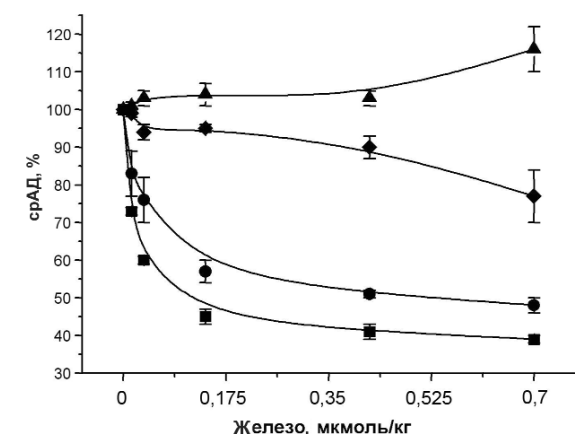


Рис. 2. Зависимость относительной величины срАД на максимуме гипотензивного эффекта (нижние кривые) и через 5 мин (верхние кривые) после введения нитропруссидов (квадраты и треугольники соответственно) и ДНКЖ с цистеином (кружочки и ромбы соответственно) от содержания железа в веществах.



жеприготовленного препарата (в дозе 0,55 мкм/кг) с введением той же концентрации вещества после связывания железа в этом комплексе батофенантролинди-сульфонатом (2,9 мкм/кг). Сам комплекс в такой концентрации не оказывал влияния на срАД и ЧСС. Часть животных получали сначала батофенантролинди-сульфонат, а затем ДНКЖ. Некоторым животным вводили цистеин, связанный с NO без железа (S-нитрозоцистеин) в такой же концентрации, как и в ДНКЖ.

Во второй части работы сравнивали действие ДНКЖ у крыс линий Wistar и SHR, при этом использовали данный препарат с разным содержанием цистеина в комплексе (1:2 и 1:20). Действие комплексов на срАД у бодрствующих животных сопоставляли с измерением концентрации ДНКЖ в крови, определяемой при помощи метода ЭПР. В ходе опыта брали образцы венозной крови, к которым немедленно добавляли гепарин (10–20 МЕ/мл). Замороженные образцы хранили в жидком азоте и размораживали непосредственно перед регистрацией спектров ЭПР. Амплитуду сигналов ЭПР ДНКЖ, отражающую его концентрацию в крови, определяли по спектрам ЭПР образцов крови [7]. Спектры регистрировали на спектрометре ЭПР X-диапазона типа E-109E ("Varian", США) при комнатной температуре. Амплитуду модуляции магнитного поля устанавливали на уровне

0,2 мТл при частоте 100 кГц. Частота СВЧ-поля спектрометра составляла 9,15 ГГц, а его мощность – 10 мВт. В специальной серии опытов на крысах SHR изучали действие ДНКЖ у наркотизированных животных (кетамин, 100 мг/кг).

Результаты представлены в статье как $M \pm m$. Достоверность эффектов определяли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Введение бодрствующим крысам ДНКЖ с цистеином (соотношение 1:2) в качестве лиганда вызвало немедленный гипотензивный эффект в течение 15–20 с, степень и скорость развития которого сопоставимы с действием НП, содержащего в 5,5 раза меньше железа (рис. 1). Увеличенная доза НП, содержащего равное с ДНКЖ количество железа, вызывала гораздо большее снижение срАД и замедленное его восстановление. Характерным для действия НП было небольшое, но отчетливое превышение срАД над исходным уровнем (см. рис. 1). Быстрое кратковременное снижение срАД при введении ДНКЖ сопровождалось его возвратом до исходного уровня только при малых дозах (0,07–0,27 мкмоль/кг), а при введении более высоких доз (выше 0,55 мкмоль/кг) наблюдалась медленная фаза снижения давления. Она начиналась со 2-й минуты и продолжалась до 15–60 мин и более в зависимости от дозы препарата. При сравнении эффекта НП и ДНКЖ по концентрации железа в препаратах выяснилось, что при равных концентрациях железа в диапазоне 0,02–0,7 мкмоль/кг первоначальный максимальный гипотензивный эффект ДНКЖ был меньше, чем у НП (рис. 2). Через 5 мин эффект ДНКЖ прослеживался уже достаточно отчетливо, в то время как после введения НП срАД возвращалось к исходному уровню или даже несколько превышало его. Введение еще более высокой дозы ДНКЖ (2,74 мкмоль/кг) сопровождалось устойчивым снижением срАД, которое восстанавливалось до исходного уровня только через 2 ч (рис. 3). ЧСС после введения ДНКЖ повышалась от исходного уровня $6,1 \pm 0,3$ Гц до $7,1 \pm 0,4$ Гц через 15 мин, до $7,4 \pm 0,3$ Гц через 30 мин и возвращалась к исходному уровню через 60 мин ($6,0 \pm 0,4$ Гц), сохраняясь на этом уровне в течение второго часа после введения.

При анализе механизма действия ДНКЖ выяснилось, что наличие железа в комплексе крайне важно для реализации эффекта. Комплекс цистеина с NO без железа – S-нитрозоцистеин – при внутривенном введении вызывал кратковременное падение АД у животных на 1–2 мин, подобно действию НП. С другой стороны, после устранения железа из комплекса батофенантролиндисульфонатом натрия (2,9 мкмоль/кг) инъекция такого препарата уже не снижала срАД, а введение комплекса сразу же за введением ДНКЖ уменьшало эффект последнего. Сам же батофенантролиндисульфонат натрия в такой концентрации не влиял на срАД, но в более высоких дозах (6–9 мкмоль/кг) снижал его.

Гипотензивный эффект ДНКЖ на основе цистеина был сопоставлен на бодрствующих нормотензивных крысах Wistar и гипертензивных крысах линии SHR. Динамика эффекта у них оказалась весьма сходной, но срАД при введении одинаковой дозы ДНКЖ снижалось сильнее (на 70–80 мм рт. ст. у SHR против 30–40 мм рт. ст. у Wistar). Однако в связи с более высоким уровнем

Рис. 3. Относительная динамика сРАД после введения ДНКЖ с цистеином (2,74 мкмоль/кг) бодрствующей крысе. Величины представлены как M±m.

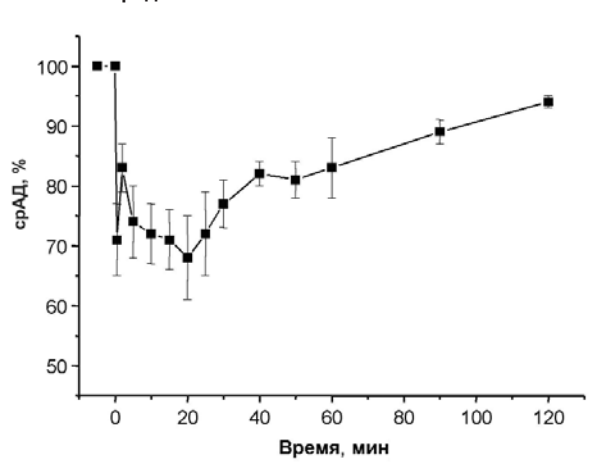
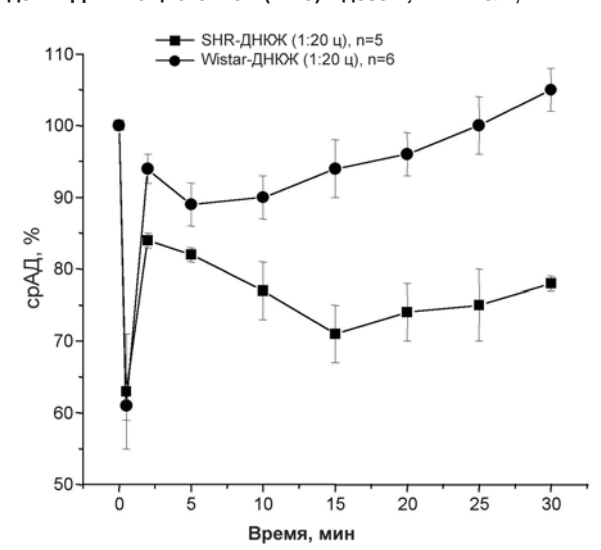


Рис. 4. Относительная динамика сРАД бодрствующих крыс линии Wistar (кружочки) и линии SHR (квадраты) после введения ДНКЖ с цистеином (1:20) в дозе 2,74 мкмоль/кг.



сРАД у SHR относительная степень первоначального снижения сРАД практически совпадала при действии одинаковой дозы ДНКЖ. При этом степень последующего восстановления АД у крыс линии SHR была выражена гораздо слабее – сРАД оставалось значительно сниженным (рис. 4). Таким образом, гипотензивный эффект ДНКЖ у гипертензивных крыс был гораздо более продолжительным. Кривая "доза – эффект" для крыс обеих линий, построенная по величине первоначального эффекта, характеризовалась наличием двух диапазонов (рис. 5). Крутое снижение сРАД происходило в диапазоне доз до 0,07–0,14 мкмоль/кг, в то время как при дальнейшем увеличении дозы ДНКЖ степень эффекта прирастала умеренно. Эти результаты позволяют думать, что гипертензивные крысы характеризуются нормальной чувствительностью сРАД к начальному действию ДНКЖ, в основе которого лежит быстрое высвобождение NO, но замедленным восстановлением АД при пролонгированном высвобождении NO.

У обеих линий крыс величина амплитуды сигналов ЭПР достигала максимума сразу после введения ДНКЖ и далее монотонно снижалась, причем кинетика уменьшения этой величины оказалась практически одинаковой у крыс линии Wistar и

SHR (рис. 6). Наибольшее снижение амплитуды сигнала ДНКЖ наблюдалось в период наибольшего гипотензивного эффекта.

Изменение количества цистеина в комплексе (1:20 или 1:2) практически не повлияло ни на начальный, ни на пролонгированный гипотензивный эффект у бодрствующих крыс SHR. При этом у крыс Wistar снижение сРАД под влиянием ДНКЖ–цистеин 1:20 было весьма кратким (около 10 мин), а через 0,5–2 ч сменялось умеренным повышением сРАД (рис. 7).

Гипотензивный эффект ДНКЖ проявлялся также у наркотизированных крыс линии SHR, при этом степень начального снижения сРАД оказалась более глубокой по сравнению с эффектом у бодрствующих животных (рис. 8). Однако восстановление АД через 1,5–2,0 мин у наркотизированных крыс происходило более круто, и сРАД стабилизировалось на близком к исходному уровню. У бодрствующих крыс фаза длительного снижения сРАД была глубже и продолжительнее. Это означает, что в условиях наркоза реализация длительного гипотензивного эффекта затрудняется.

Результаты исследования показали, что стабилизация комплексов железа не нарушает их ранее установленного [2, 3] гипотензивного эффекта и тем самым была продемонстрирована адекватность метода приготовления ДНКЖ. При этом в полной мере сохранились все присущие им свойства – длительность гипотензивного эффекта, выгодно отличающая ДНКЖ от действия НП, более глубокое снижение АД у наркотизированных крыс, чем у бодрствующих. Стабилизация ДНКЖ, сохраняющая их основные свойства, значительно облегчает их возможное применение в качестве гипотензивного средства.

Как показали наши опыты, наличие железа очень важно для проявления гипотензивного эффекта ДНКЖ. Отсутствие железа в комплексе или его связывание делают эффект кратковременным подобно эффекту НП. Вместе с тем само наличие железа в молекуле не является гарантом развития длительного гипотензивного эффекта, так как нитропруссид, также содержащий железо, не способен оказывать длительное действие, хотя при равном с ДНКЖ количестве железа снижает сРАД более глубоко (см. рис. 2). Совокупность этих факторов хорошо объясняется ранее предположенным механизмом действия ДНКЖ [4–6]. Особенность молекулы ДНКЖ состоит в том, что железо связано с тиоловыми группами и их окисление способствует постепенному высвобождению NO из комплекса, обеспечивая тем самым пролонгированный гипотензивный эффект. Более продолжительное снижение сРАД под влиянием ДНКЖ, чем под действием НП, напоминает эффект ацетилхолина, и по этой причине действие ДНКЖ, вероятно, более близко к действию реального зависимого от эндотелия фактора расслабления (EDRF), чем собственный эффект NO [4, 5].

Способность комплексов длительно снижать сРАД нарастала с увеличением дозы. Глубина и длительность гипотензивного действия соответствовали скорости распада комплексов в крови – ускоренный распад ДНКЖ сочетался с относительно непродолжительным эффектом. Форма спектров ДНКЖ указывала на их связь с белками плазмы и гемоглобином эритроцитов [7], что обуславливало замедленное высвобождение NO.

Рис. 5. Зависимость от дозы максимального гипотензивного эффекта ДНКЖ с цистеином (1:20) у бодрствующих крыс линии Wistar (треугольники) и линии SHR (квадраты).

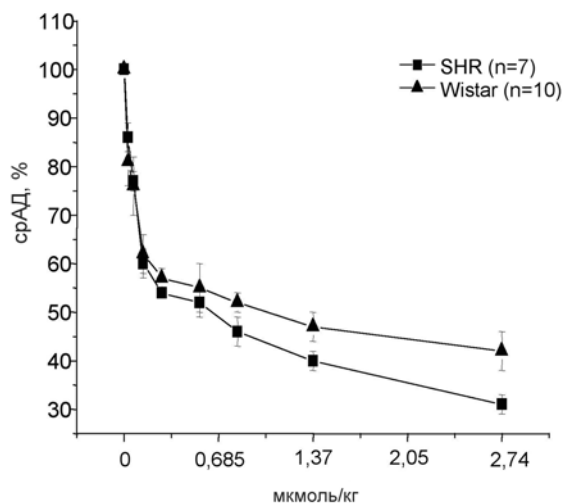


Рис. 7. Относительная динамика срАД бодрствующих крыс линий Wistar (треугольники) и SHR после введения ДНКЖ с цистеином. Соотношение железа и цистеина 1:20 (Wistar и SHR, треугольники и квадраты) и 1:2 (SHR, кружочки).

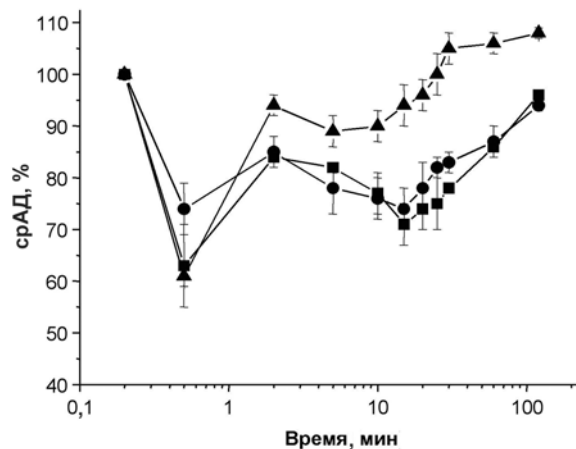


Рис. 6. Кинетика амплитуды сигнала ЭПР ДНКЖ с цистеином 1:20 в крови крыс линий Wistar и SHR после болюсного внутривенного введения препарата в дозе 2,74 мкмоль/кг.

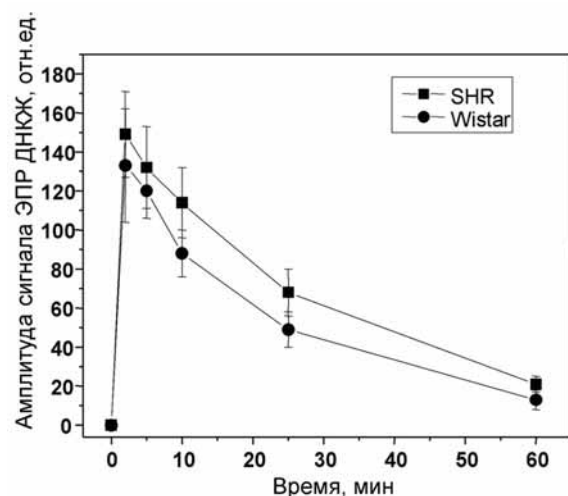
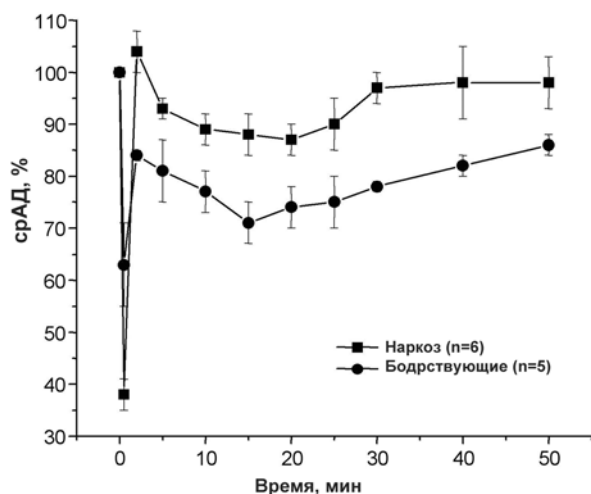


Рис. 8. Гипотензивный эффект ДНКЖ с цистеином 1:20 в дозе 2,74 мкмоль/кг у наркотизированных (квадраты) и бодрствующих (кружочки) крыс линии SHR.



Глубокое и длительное снижение срАД, несомненно, требует усиления сократительной функции сердца для стабилизации минутного объема, и косвенным свидетельством такого компенсаторного изменения является отчетливое повышение ЧСС. Она возрастает тем сильнее, чем глубже снижение срАД, и нормализуется после приближения срАД к исходному уровню. Скорее всего происходило также и увеличение силы сердечных сокращений как части компенсаторного возбуждения симпатического отдела вегетативной системы, однако это требует проведения специальных опытов. Повышенная активация симпатического отдела при наркозе [8] сочеталась в наших опытах с ускоренным восстановлением срАД по сравнению с эффектом той же дозы ДНКЖ с цистеином у бодрствующих животных.

В наших опытах было подтверждено показанное ранее [3] более глубокое снижение срАД у крыс линии SHR, чем у нормотензивных, однако относительное падение срАД оказалось одинаковым как по степени, так и в зависимости от дозы

(см. рис. 4, 5). Это позволяет предполагать, что чувствительность артерий к NO у крыс с наследственной гипертонией сохранена. Вместе с тем фаза продолжительного снижения срАД у этих животных оказалась гораздо более глубокой и длительной. Этот потенциально важный для возможного лечебного применения факт не поддается однозначной оценке. В его основе могут лежать как ускоренное высвобождение NO из комплексов под влиянием повышенного окисления тиоловых групп в плазме, так и замедленная нейтрализация действия NO в самих гладкомышечных клетках.

Результаты данной работы позволяют заключить, что: 1) гипотензивный эффект ДНКЖ напоминает действие ацетилхолина и тем самым молекула ДНКЖ может рассматриваться как реальный зависимый от эндотелия фактор расслабления; 2) стабильная форма ДНКЖ позволяет длительно хранить препарат и потенциально пригодна для дальнейшей работы по созданию лекарственного средства; 3) ДНКЖ показали себя как

эффективное средство длительного снижения сРАД у крыс линии SHR.

Работа выполнена с частичной поддержкой гранта РФФИ №05-04-49751а, гранта РФФИ №НШ-8521.2006.7. и гранта РФФИ №04-04-08116.

Литература

1. Klesbchev AL, Mordvintsev PI, Vanin AF. Role of nitric oxide and iron in hypotensive action of nitrosyl iron complexes with various anionic ligands. *Studia Biophys.* 1985; 105: 93.
2. Мордвинцев П.И., Путинцев М.Д., Галаган М.Е. и др. Гипотензивная активность у наркотизированных животных динитрозиловых комплексов железа с белками. *Бюллетень ВКНЦ.* 1988; 1: 46–51.

3. Галаган М.Е., Орановская Е.В., Мордвинцев П.И. и др. Гипотензивный эффект динитрозиловых комплексов железа на бодрствующих животных. *Бюллетень ВКНЦ.* 1988; 2: 75–80.
4. Vedernikov YP, Mordvintsev PI, Malenkova IV, Vanin AF. Similarity between the vasorelaxing activity of dinitrosyl iron cysteine complexes and endothelium-derived relaxing factor. *Eur J Pharmacol* 1992; 211 (3): 313–7.
5. Vanin AF. Endothelium-derived relaxing factor is a nitrosyl iron complex with thiol ligands (Hypothesis). *FEBS Letters* 1991; 289: 1.
6. Vanin AF, Muller B, Alencar JL et al. Evidence that intrinsic iron but not intrinsic copper determines S-nitrosocysteine decomposition in buffer solution. *Nitric Oxide* 2002; 7 (3): 194–209.
7. Тимошин А.А., Орлова Ц.Р., Ванин А.Ф. и др. Экзогенные динитрозиловые комплексы железа с тиосульфатом в крови кролика. *Рос. хим. журн.* 2006, в печати.
8. Garruba MD, Boudilotti GP, Catteruccia H et al. Effects of diethyl ether, balothane, ketamine and urethane on sympathetic activity in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987; 134 (1): 15–24.

С.Н.Покровский¹, И.Ю.Агамова¹, О.И.Афанасьева¹, Е.В.Алтынова¹,
Ю.В.Кузнецова¹, С.Г.Кипор³, Г.А.Коновалов⁴, В.В.Кухарчук²

Сорбционные технологии в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

¹Институт экспериментальной кардиологии РКНПК, ²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ³НПФ "ПОКАРД", ⁴Объединенная больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Москва

Приводится анализ современного состояния вопроса о применении методов лечебного афереза в использовании сорбционных технологий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщается о создании высокоспецифичных иммуносорбентов для экстракорпорального удаления атерогенных липопротеидов, содержащих apoB₁₀₀. Рассматриваются возможности проведения процедур афереза липидов – аферез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), аферез липопротеида (a) – Lp(a) и сочетанный ЛПНП/Lp(a) аферез – у больных с нарушениями липидного обмена, резистентных к лекарственной гиполипидемической терапии. Приводятся первые данные о применении метода афереза Ig для лечения больных дилатационной кардиомиопатией.

Ключевые слова: атеросклероз, гиперхолестеринемия, аферез, иммуносорбенты, аферез ЛПНП, аферез Lp(a), аферез Ig, дилатационная кардиомиопатия

**S.N. Pokrovsky, I.Yu.Adamova, O.I.Afanasyeva, E.V. Altynova, Yu.V.Kuznetsova,
S.G. Kipor, G.A. Kononov, V.V.Kukbarchuk**

SORPTION TECHNOLOGIES IN THE MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

The state-of-the-art of the use of therapeutic apheresis in sorption technologies to treat cardiovascular diseases is analyzed. High-specific immunosorbents for extracorporeal removal of atherogenic lipoproteins containing apoB₁₀₀ are described. The fact that lipid apheresis (apheresis of low-density lipoproteins (LDL), that of lipoprotein A (Lp(a)), combined LDL/Lp(a) apheresis may be used in hypolipidemic drug-resistant patients with lipid metabolic disturbances is considered. The preliminary data on the use Ig apheresis for the treatment of patients with dilated cardiomyopathy are presented.

Key word: atherosclerosis, hypercholesterolemia, apheresis, immunosorbents, LDL apheresis, LP(a) apheresis, Ig apheresis, dilated cardiomyopathy

Появление и накопление в крови человека различных патогенных компонентов приводит к возникновению и развитию многих заболеваний. Такими компонентами могут быть атерогенные липопротеиды, аутоантитела, циркулирующие иммунные комплексы, компоненты цитокиновой системы, эндогенные и экзогенные токсины, прионы, вирусы, микроорганизмы и модифицированные

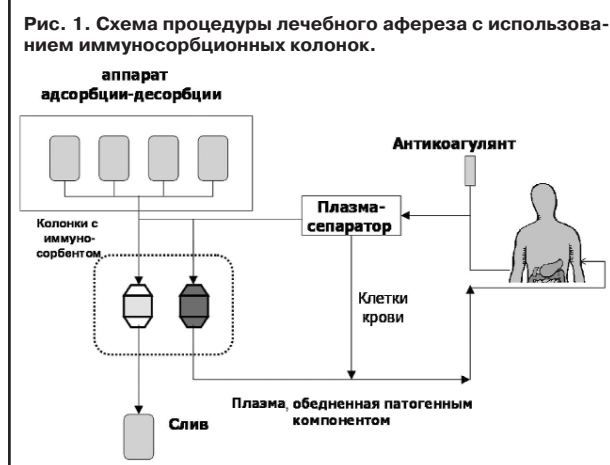
клетки. Полное удаление или снижение их концентрации в крови, как правило, дает положительный клинический эффект. В частности, одной из задач лечения атеросклероза является снижение в крови пациента концентрации атерогенных липопротеидов, содержащих apoB₁₀₀. Основное направление лечения при аутоиммунных заболеваниях – удаление патогенных аутоантител или антигенов.

Обычно, когда необходимо снизить концентрацию в крови тех или иных патогенных веществ, проводят лекарственную терапию. Однако в ряде случаев она либо имеет ограничения к применению, либо оказывается недостаточно эффективной. В таких случаях встает вопрос о применении экстракорпоральных методов лечения, большая часть которых базируется на использовании сорбционных технологий. Есть немало примеров успешного применения различных сорбентов для лечения сердечно-сосудистых, аутоиммунных заболеваний, печеночной недостаточности в акушерстве и гинекологии, при трансплантации органов, в дерматологии, онкологии, ревматологии, при острых интоксикациях, инфекциях и сепсисе. Этот метод лечения называют экстракорпоральной терапией или терапевтическим аферезом.

Аферез липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Первыми о применении сорбента в экстракорпоральной терапии при семейной гиперхолестеринемии сообщили в 1976 г. P.J.Lurien и соавт. [1]. Они использовали сорбент с иммобилизованным гепарином для снижения уровня холестерина у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС). У нас в стране работы в этом направлении были начаты в коллективе Ю.М.Лопухина [2, 3]. Развитие сорбционных технологий шло в направлении поиска и создания высокоспецифичных лигандов, поскольку для больных СГХС требовалось постоянное и частое проведение процедур. Задача создания специфичного метода удаления ЛПНП была решена с появлением сорбента с иммобилизованными поликлональными антителами к основному белку ЛПНП – аполипопротеину V_{100} (апо V_{100}). Именно тогда был предложен термин “аферез ЛПНП” [4].

Создатели этого метода впервые использовали принцип иммуноаффинной хроматографии в клинической медицине и открыли дорогу многим последующим разработкам, успешно внедренным в клиническую практику. Работы W.Stoffel и H.Borberg показали, что комбинирование пары регенерируемых сорбционных колонок с сепаратором плазмы позволяет вести процедуру в непрерывном режиме и дает возможность обрабатывать большой объем плазмы, удаляя из нее только заданный компонент и эффективно снижая его концентрацию в кровотоке [5] (рис. 1). Эти результаты послужили основанием в 1982 г. в Институте экспериментальной кардиологии ВКНЦ РАМН СССР для начала работы новой научной группы “Аффинные сорбенты для медицины”, перед которой стояла задача создания новых поколений высокоспецифичных сорбентов, способных связывать различные патогенные компоненты плазмы крови, обеспечивающих высокую эффективность и надежную безопасность экстракорпоральной процедуры. Первые процедуры афереза ЛПНП на созданных отечественных колонках были проведены уже в декабре 1983 г. [6]. Нами была разработана и освоена принципиальная схема синтеза сорбентов и создания иммуносорбционных колонок для терапевтического афереза.

Необходимые методические подходы были отработаны на примере сорбента с поликлональными антителами (ПкАт) для афереза ЛПНП [7, 8]. Колонки с иммуносорбентом для афереза ЛПНП



(“ЛПНП Липоapak[®]”) успешно используют не только в России, но и за рубежом [9]. Полученные результаты доказывают, что применение иммуносорбентов для афереза ЛПНП позволяет получать эффект при лечении больных СГХС, практически недостижимый при использовании других методов, поэтому аферез ЛПНП по-прежнему является единственным надежным и результативным методом лечения больных СГХС, резистентных к лекарственной терапии. Современные представления о показаниях к назначению методов афереза ЛПНП представлены в таблице.

Систематическое удаление ЛПНП на иммуносорбционных колонках не ведет к биохимическим нарушениям и каким-либо осложнениям даже у пациентов, лечение которых было начато в раннем детском возрасте [10, 11]. В настоящее время мы имеем 19-летний опыт успешного лечения больных СГХС IIa типа. Используя опыт синтеза иммуносорбента с ПкАт, нами впервые в мире был создан сорбент для афереза ЛПНП, в котором в качестве лиганда использовали моноклональные антитела мыши против ЛПНП человека [12].

Начиная с середины 80-х годов прошлого века активно велась дискуссия о возможности обратного развития атеросклеротических поражений при агрессивном снижении уровня ЛПНП у пациентов. В настоящее время опубликованы результаты исследований, которые убедительно доказывают, что аферез ЛПНП является методом лечения, позволяющим не только предотвратить развитие новых поражений коронарных артерий, но и вызвать реверсию уже имеющихся [13–15]. Суммируя современные представления по вопросу о возможных механизмах действия афереза ЛПНП, можно сказать, что помимо снижения концентрации атерогенных липопротеидов он воздействует также на ряд других факторов. В настоящее время после афереза ЛПНП отмечены улучшение реологии крови, функции эндотелия, усиление вазодилатации, удаление окисленных ЛПНП, воздействие на брадикининую систему и др. [16]. Благодаря действию этих механизмов достигается наблюдаемое при аферезе ЛПНП увеличение резерва коронарного кровотока. Поэтому можно с уверенностью говорить о плейотропном действии афереза ЛПНП, результатом которого является улучшение клинического состояния и прогноза больных ишемической болезнью сердца (ИБС), рефрактерных к другим видам терапии [17].

Показания для назначения процедур афереза ЛПНП

Диагноз	Концентрация в крови		
	ЛПНП		Лп(а), мг/дл
	ммоль/л	мг/дл	
СГХС, гомозиготная форма	>13,0	>500	Независимо от концентрации
СГХС, гетерозиготная форма	≥ 3,3	≥ 130	
ИБС с объективными признаками ишемии миокарда	<3,3	<130	
Прогрессирующая стенокардия	<3,3	<130	>60

Адаптировано из V.Schettler, Therapeutic Apheresis 2002; 6 (5): 381–3.

В Европе проведение афереза ЛПНП назначают, если максимальная гиполипидемическая лекарственная терапия не позволяет достичь целевых уровней липидов в течение 3 мес, а в США – 6 мес.

Аферез липопротеида (а) – Лп(а). Лп(а) как новый антиген в крови человека был открыт в 1963 г. [18]. Он представляет собой частицу, подобную ЛПНП, в состав которой входит одна молекула апобелка(а) [апо(а)], ковалентно связанная дисульфидной связью с молекулой белка апоВ₁₀₀. Позже было показано, что апо(а) состоит из повторяющихся доменов, первичная структура которых имеет 98% гомологию с IV кринглем молекулы плазминогена [19]. Таким образом, возникло предположение, что частица Лп(а) может играть роль мостика между образованием атеросклеротической бляшки согласно липидной гипотезе и тромбообразованием. В 1986 г. впервые в стране в ВКНЦ РАМН СССР началось систематическое изучение Лп(а). В результате были разработаны новые методы выделения препаративных количеств высокоочищенных препаратов Лп(а) [20], получены антитела против Лп(а) человека [21], разработаны иммуноферментные методы количественного определения концентрации Лп(а) в крови человека [22], а также определения различных фенотипов Лп(а). Было показано, что концентрация Лп(а) в крови больных связана как с наличием, так и с тяжестью атеросклеротических поражений коронарных [23] и сонных артерий [24, 25], а также с образованием рестенозов в аутовенозных шунтах после операции реваскуляризации миокарда [26, 27]. Полученные данные подтверждают гипотезу об атерогенности частиц Лп(а) и позволяют рассматривать Лп(а) как независимый фактор риска и биохимический маркер атеросклероза.

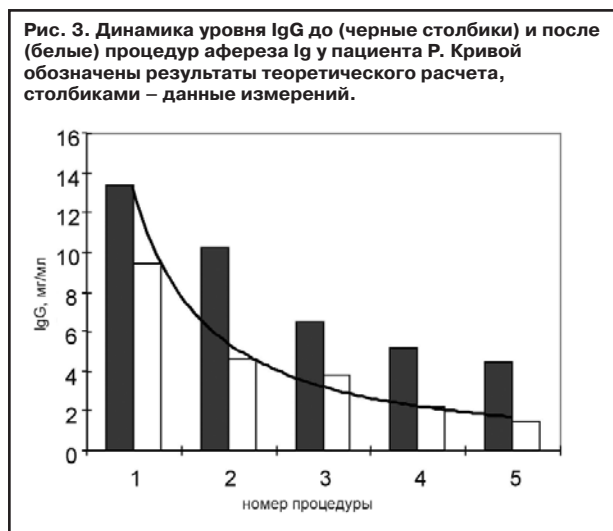
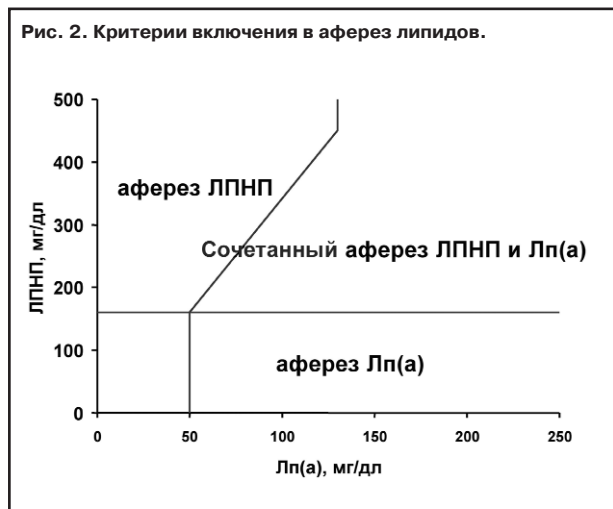
До настоящего времени не создано лекарственных средств, способных эффективно снижать концентрацию Лп(а) в крови человека. Поэтому удаление Лп(а) из кровотока в экстракорпоральных процедурах – единственный способ коррекции уровня этого липопротеида. При создании сорбента анти-Лп(а) нами был использован опыт синтеза сорбентов для афереза ЛПНП. При выделении антигена, так же как и в случае с ЛПНП, задачей было получение очищенного препарата Лп(а), свободного от примеси других липопротеидов и белков плазмы. Обнаруженные различия в иммунохимических свойствах выделенного белка апо(а) и апо(а), входящего в состав частицы Лп(а), позволили сделать вывод о целесообразности использования в качестве антигена нативного препарата Лп(а), а не чистого апо(а). Был разработан оригинальный двухстадийный метод выделения Лп(а), включающий ультрацентрифугирование липидной фракции, флотирующей в интервале плавучей плотности

1,063–1,090 г/см³, и гель-фильтрацию [20]. После иммунизации животных препаратом Лп(а) была получена биспецифичная сыворотка, содержащая антитела против двух белков – апо(а) и апоВ₁₀₀. Антитела к апоВ₁₀₀ удаляли с помощью аффинной хроматографии на агарозе, содержащей ЛПНП, и получали моноспецифическую антисыворотку барана против апо(а) человека, из которой в дальнейшем аффинной хроматографией на Лп(а)-агарозе выделяли моноспецифические ПкАт к Лп(а). Выделенные антитела иммобилизовали на агарозу. Полученный сорбент специфичен к Лп(а) и не обладает способностью взаимодействовать с ЛПНП и другими компонентами плазмы крови человека. Ограниченные клинические испытания сорбента с ПкАт к Лп(а) в экстракорпоральных процедурах были начаты в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова в конце 1991 г. [28].

В исследование были включены 3 больных в возрасте 39, 51 и 52 лет, имеющих трехсосудистое поражение коронарных артерий, с уровнем Лп(а) в крови более 70 мг/дл, нормальным уровнем общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП, наличием ангиографически подтвержденного коронарного атеросклероза, отсутствием других, кроме Лп(а), факторов риска ИБС. Процедуры афереза Лп(а) проводили еженедельно. Лп(а) удалился практически полностью (88% от исходного уровня). Наблюдалось незначительное снижение концентрации ОХС и апоВ₁₀₀, что соответствовало количеству апоВ₁₀₀ и ОХС, входящих в состав Лп(а), а также незначительному эффекту разведения. Было проведено около 300 процедур афереза Лп(а) в течение 18–24 мес.

За это время не было обнаружено существенных изменений в уровнях ОХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ). Было достоверно установлено, что длительное удаление Лп(а) не оказывает влияния на углеводный, жировой и белковый обмен, систему кроветворения и функцию печени. Состояние больных, получающих лечение аферезом Лп(а), улучшилось. Количество приступов стенокардии уменьшилось в 2–6 раз, возросла толерантность к физической нагрузке. При повторной коронарографии было отмечено отсутствие увеличения и достоверное уменьшение существующих атеросклеротических бляшек в некоторых сегментах коронарных артерий у 2 из 3 пациентов.

В 1992 г. созданные в нашем центре впервые в мире колонки "Лп(а) Липоак"[®] начали успешно применять в клиниках Германии и Англии для ле-



чения пациентов с изолированно повышенным уровнем Лп(а) и тяжелыми формами ИБС [29–32]. К настоящему времени максимальная продолжительность наблюдения больных при проведении процедур афереза Лп(а) в клиниках Германии составляет более 12 лет. У всех больных отмечено значительное улучшение самочувствия, увеличение толерантности к физической нагрузке, снижение количества приступов стенокардии, стабилизация и уменьшение выраженности атеросклеротических бляшек, отсутствие новых инфарктов и инсультов.

Таким образом, аферез Лп(а) может служить идеальной моделью для доказательства эффективности и целесообразности экстракорпоральной плазматерапии с использованием иммуносорбента.

Сочетанный аферез липидов. Использование сорбентов разной специфичности открывает новые возможности для использования экстракорпоральных методов лечения с учетом индивидуальных особенностей липидного профиля крови пациента. В частности, существуют больные с повышенным уровнем как ЛПНП, так и Лп(а), для которых ни аферез ЛПНП, ни аферез Лп(а) порознь не решают задачу наиболее эффективной нормализации липидного спектра. В таких ситуациях использование двух типов иммуносорбционных колонок позволяет добиться оптимального результата. Такой сочетанный аферез на колонках "ЛПНП Липоак"[®] и "Лп(а) Липоак"[®] проводили

больному с ИБС и уровнями Лп(а) 100 мг/дл и ОХС 300 мг/дл. За процедуру, включавшую три хроматографических цикла, снижение уровня ОХС составляло 56±4%, ХС ЛПНП – 63±15%, Лп(а) – 65±16%, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – 61±33%, ТГ – 75±15%, ХС ЛПВП – 3±3%.

На основании наших данных и данных литературы предложен общий принцип включения больных в процедуру афереза липидов (рис. 2).

Зная концентрации ЛПНП и Лп(а) в крови больных, по приведенной номограмме можно определять оптимальный тип процедуры, необходимый для достижения максимальной эффективности у конкретного больного.

Аферез Ig для лечения больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия относится к числу заболеваний невыясненной этиологии. К сожалению, не существует средств эффективного лечения этого заболевания. Прогноз, как правило, неблагоприятный, и многие больные находятся в ожидании пересадки сердца. Есть данные, что довольно часто в крови больных ДКМП образуются и накапливаются аутоантитела против различных антигенов: мускариновых рецепторов, миозина, митохондриальных белков, актина, тубулина, АТФазы, саркоплазматического ретикулума, β_1 -адренорецепторов, белков рибосомальных частиц и др. В настоящее время наиболее изученной является возможная связь между ДКМП и наличием аутоантител против β_1 -адренорецепторов [33, 34]. Первые работы по использованию метода афереза для лечения больных ДКМП, в крови которых обнаруживается высокий титр аутоантител к β_1 -адренорецепторам и другим антигенам сердечной мышцы, были сделаны в Германии [35, 36].

В настоящее время известны попытки создания сорбентов с иммобилизованными синтетическими олигопептидами, гомологичными участкам второй петли молекулы β_1 -адренорецепторов [37]. Однако ограниченные клинические испытания таких сорбентов не выявили у них достоверного преимущества при лечении больных ДКМП относительно других сорбентов для афереза IgG. В лаборатории аффинных сорбентов РКНПК была проведена работа по созданию специфического сорбента для удаления всех иммуноглобулинов класса G. Синтез именно такого сорбента оправдан тем, что при ДКМП, так же как и при большей части других аутоиммунных заболеваний, в крови пациента обнаруживают не один вид антител, а целый спектр их различной специфичности к собственным белкам, продуктам их модификации и другим антигенам [38].

В результате иммобилизации антител барана против IgG человека был получен иммуносорбент, специфично связывающий иммуноглобулины из плазмы крови человека. Изучение специфичности полученного сорбента показало, что наряду с иммуноглобулинами класса G, на него также частично сорбируются из плазмы крови IgM, IgA, а также циркулирующие иммунные комплексы, что обусловлено структурным сходством молекул IgG, IgA и IgM. Поэтому процедуры с использованием такого сорбента получили название аферез иммуноглобулинов, или аферез Ig [39].

При проведении афереза Ig возникает необходимость удаления больших масс вещества за одну процедуру (от 20 до 50 г белка иммуноглобулинов). Для решения этой задачи была проведена модификация сорбента и колонок для афереза Ig, что позволило уменьшить время контакта сорбента с плазмой, увеличить скорость тока регенерирующих буферных растворов через колонку с сорбентом и увеличить количество циклов сорбции-десорбции, проводимых в ходе одной процедуры, обеспечив тем самым необходимую эффективность и сорбционную емкость.

На рис. 3 представлены результаты теоретического расчета и реальные результаты проведения 5 процедур больному с ДКМП. Предложенная схема афереза Ig была применена для лечения 3 пациентов с ДКМП. После курса процедур, проводимых ежедневно в течение 5 дней, достигалось 90% снижение уровня суммарных иммуноглобулинов. При этом наряду с другими аутоантителами полностью удалялись аутоантитела к β_1 -адренорецепторам. Двум пациентам с ДКМП было проведено по два цикла процедур афереза Ig с интервалом от 10 мес до 1 года и получены первые в России хорошие клинические результаты. Состояние больных стабилизировалось, увеличилась фракция выброса, сократились объемы полостей сердца [40]. Эти предварительные данные позволяют надеяться, что аферез Ig может стать новым перспективным методом лечения тяжелых форм ДКМП.

Использование принципов аффинной хроматографии позволяет создавать сорбенты с заданными свойствами, которые могут быть с успехом использованы для коррекции уровня различных компонентов крови. Работа по созданию новых поколений аффинных сорбентов медицинского назначения ведется по трем основным направлениям: 1) поиск новых лигандов, таких как синтетические полимеры, олигопептиды, полисахариды, рекомбинантные и химерные молекулы и др.; 2) поиск новых биосовместимых матриц, пригодных не только для плазмасорбции, но и для перфузии цельной крови; 3) поиск новых методов активации матриц и иммобилизации лигандов.

Литература

- Lupien PJ, Moorjani S, Awad J. A new approach to the management of familial hypercholesterolaemia: Removal of plasma-cholesterol based on the principle of affinity chromatography. *Lancet* 1976; 1: 1261–5.
- Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. Изд. 2-е. М.: Медицина, 1985.
- Лопухин Ю.М., Андрианова И.П., Рабовский А.В. и др. Аффинный сорбент для связывания атерогенных липопротеидов. *Кардиология* 1986; 26: 54–60.
- Stoffel W, Demant T. Selective removal of apolipoprotein B containing serum lipoproteins from blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 611–5.
- Stoffel W, Borberg H, Greve V. Application of specific extracorporeal removal of low density lipoprotein in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1981; 2: 1005–7.
- Покровский С.Н., Чичинадзе О.М., Адамова И.Ю. и др. Специфический иммуносорбент для афереза атерогенных классов липопротеидов. *Международная конф. по профилактической кардиологии. Тезисы докл. М., 1985; 133.*
- Pokrovsky SN, Adamova IYu, Benevolenskaya GF. Immunosorbents for LDL-apheresis. *Biomaterials, Art cell and Art Org* 1990; 18 (5): 623–8.
- Pokrovsky SN, Sussekov AV, Adamova IYu et al. Development of immunosorbents for apoB-containing lipoproteins apheresis. *Artif Org* 1995; 19 (6): 500–5.
- Pokrovsky SN, Adamova IYu, Afanasieva OI et al. Affinity chromatography in the treatment of lipid metabolism disorders. *Ther Plasmaph* 1992; 12: 407–10.
- Kukharcbuk VV, Konovalov GA, Vedernikov AYU et al. Long-term application of three types of sorbents for LDL-apheresis. *Plasma Ther. Transfus. Technol* 1988; 9: 45–7.

- Конвалов ГА, Чебышев А.Н., Кухарчук В.В. и др. Влияние длительного применения афереза липопротеидов низкой плотности на состояние больных тяжелыми формами наследственной гиперхолестеринемии (15-летнее наблюдение). *Кремль. мед. клин. вестн.* 1999; 4: 60–5.
- Pokrovsky SN. Synthesis and Characteristics of a monoclonal immunosorbent for LDL-apheresis. In *Extracorporeal lipid extraction*. ed. Saal SD, Reprinted from ASAIO 1987; 10 (4): 814–20.
- Thompson GR, Maber VM, Matthews S et al. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomized trial of low density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345: 811–6.
- Thompson GR. Progression and regression of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol.* 1992; 3: 263–7.
- Tertov VV, Khasbimov Kba, Orekhov AN et al. LDL-apheresis and regression of atherosclerosis. *Lancet* 1985; 1 (8437): 1108–9.
- Tasaki H. Low-density lipoprotein apheresis in the prevention of recurrent coronary heart disease. *Therap Apher and Dial* 2003; 7 (4): 408–12.
- Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1–13.
- Berg K. A new serum type system in man. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1963; 59: 369–82.
- McLean JW, Tomlinson JE et al. cDNA sequence of human apolipoprotein (a) in homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132–7.
- Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Сравнение трех методов выделения липопротеида (a) из плазмы крови человека. *БЭБМ* 1992; 3: 268–70.
- Адамова И.Ю., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Получение поликлональных антител, специфических к липопротеиду Lp(a) плазмы крови человека. *Иммунолог* 1990; 4: 71–3.
- Афанасьева О.И., Адамова И.Ю., Беневоленская Г.Ф., Покровский С.Н. Иммуноферментный метод определения липопротеида (a). *БЭБМ* 1995; 10: 398–401.
- Ежов М.В., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь липопротеида (a) и фенотипа апобелка (a) с атеросклерозом у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Тер. арх.* 2000; 1: 28–32.
- Вараксин Ю.Я., Ощепкова Е.В., Скворцов А.В. и др. Атеросклероз магистральных артерий головы и содержание липопротеида (a) в плазме крови. *Тер. арх.* 1993; 65 (3): 54–6.
- Бритаева В.В., Афанасьева О.И., Добровольский А.Б. и др. Липопротеид (a) и ишемическая болезнь сердца у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 2002; 42 (5): 4–8.
- Ильина Л.Н., Афанасьева О.И., Беневоленская Г.Ф. и др. Связь уровня Lp(a) с проходимостью шунтов в течение первого года после операции коронарного шунтирования. *Кардиология* 1999; 39 (10): 7–14.
- Pokrovsky SN, Ezbou MV, Ifina LN et al. Association of lipoprotein(a) excess with early vein graft occlusions in undergoing coronary bypass surgery. *J Thor Cardiovasc Surg* 2003; 126 (4): 1071–5.
- Pokrovsky SN, Susekov AV, Afanasieva OI et al. Extracorporeal immunoadsorption for the specific removal of lipoprotein (a) (Lp(a) apheresis): preliminary clinical data. *Chem and Phys of Lipids* 1994; 67/68: 323–30.
- Straube R, Kingreen H. Lipoprotein (a) immunoadsorption in the treatment of familial lipoprotein (a) hyperlipoproteinemia. *Ther Apher* 1998; 2: 243–5.
- Thompson GR, Naoumova R, Sidbu P, Underwood R. Predicting coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 670–1.
- Ulrich H, Lackner K, Schmitz G. Lipoprotein (a) apheresis in severe coronary heart disease: an immunoadsorption method. *Art Org* 1998; 22: 135–9.
- Bambauer R, Schiel R, Latza R. Low-density lipoprotein apheresis: an overview. *Ther Apher & Dial* 2003; 7 (4): 382–90.
- Limas CJ, Goldenberg IF, Limas C. Autoantibodies against beta-adrenoreceptors in human idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1989; 64: 97–103.
- Wallukat G, Morwinski M, Kowal K et al. Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy: beta-adrenergic agonism without desensitization. *Eur Heart J* 1991; 12: 178–81.
- Muller J, Wallukat G, Dandel M et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2000; 101: 385–91.
- Felix SB, Staudt A, Dorffel WV et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1590–8.
- Ronspek W, Brinckmann R, Egner R et al. Peptide based adsorbents for therapeutic immunoadsorption. *Ther Apher & Dial* 2003; 7: 91–7.
- Felix SB, Staudt A, Landsberger M et al. Removal of cardiodepressant antibodies in dilated cardiomyopathy by immunoadsorption. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 646–52.
- Kiseleva EA, OI Afanasieva OI, Kosheleva NA, Pokrovsky SN. Immunosorbent for IgG apheresis: an in vitro study. *Transf Sci* 1996; 17 (4): 519–25.
- Конвалов ГА, Беленков Ю.Н., Звездкин П.А. и др. Аферез иммуноглобулинов – новый подход к лечению тяжелых форм иллатационной кардиомиопатии. *Кардиология* 2002; 6: 92–6.

И.Н.Возовиков¹, Е.Р.Андреева², Е.С.Янцен², С.Г.Кузьмин³, Э.М.Тарарак²

Возможности использования фотодинамической терапии для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний

¹Федеральное медико-биологическое агентство РФ, ²Институт экспериментальной кардиологии, ³Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей, Москва

*Фотодинамическая терапия (ФДТ) – метод, основанный на накоплении фоточувствительного красителя (фотосенсибилизатора) в клетках-мишенях с последующим локальным воздействием на этот краситель низкоинтенсивного лазерного излучения определенной длины волны. Это воздействие приводит к образованию активных форм кислорода, что обуславливает фототоксический эффект, приводящий к повреждению и гибели клеток, накопивших фотосенсибилизатор. ФДТ в настоящее время активно применяют в клинической медицине, в основном в онкологической практике. Обзор посвящен анализу возможного применения ФДТ в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, приведены данные по успешному применению ФДТ для предотвращения интимальной гиперплазии при развитии рестенозов магистральных артерий после операции ангиопластики. Обсуждается возможность применения ФДТ для лечения и профилактики атеросклероза с учетом особенностей формирования и клеточного состава атеросклеротических поражений. **Ключевые слова:** рестеноз, атеросклероз, фотосенсибилизатор, низкоинтенсивное лазерное излучение, активные формы кислорода, фототоксический эффект.*

I.N. Vosovikov, E.R. Andreyeva, E.S. Yantsen, S.G. Kuzmin, E.M. Tararak

PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment modality based on the accumulation of a photosensitive dye (a photosensitizer) in the target cells, which is subsequently exposed to low-energy laser radiation at a certain wavelength. This exposure gives rise to active oxygen forms, which determines the phototoxic effect that results in the damage and death of photosensitizer-accumulating cells. PDT is now actively engaged in clinical practice, mainly in oncological care. This review discusses whether PDT may be applied to the prevention and treatment of cardiovascular diseases. In particular, it presents data on its successful use to prevent intimal hyperplasia when great arterial restenoses develop after angioplasty. Whether PDT may be used for the treatment and prevention of atherosclerosis, by taking into account the specific features of the development and cellular composition of atherosclerotic lesions is discussed.

Key words: restenosis, atherosclerosis, photosensitizer, low-energy laser radiation, active oxygen forms, phototoxic effect.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), основной которых является атеросклероз магистральных артерий, – основная причина смертности населения России и других экономически развитых стран. Атеросклеротические изменения артерий человека представляют собой морфологическую основу для формирования таких заболеваний сердечно-сосудистой системы, как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт. В последние десятилетия достигнуты впечатляющие успехи в создании лекарственных средств для лечения ССЗ. Однако медикаментозная терапия остается в основном симптоматической и не затрагивает клеточные механизмы развития атеросклеротических поражений сосудов. Создание фармакологических препаратов, предотвращающих развитие атеросклеротических поражений или вызывающих их реверсию, действующих при этом непосредственно на клеточные механизмы атерогенеза на уровне сосудистой стенки, до сих пор остается нерешенной задачей. Одним из наиболее перспективных методов, основанных на прямом воздействии на клет-

ки сосудистой стенки, является фотодинамическая терапия (ФДТ).

Фотодинамическая терапия – двухкомпонентный метод лечения, одним из компонентов которого является фотосенсибилизатор (ФС) – медикаментозный краситель, повышающий чувствительность биологических тканей к свету, другим – низкоинтенсивное лазерное излучение определенной длины волны. При взаимодействии ФС со светом определенной длины волны происходит химическая реакция, результатом которой является интенсивное образование активных форм кислорода. Это создает фототоксический эффект, приводящий к повреждению и гибели клеток, накопивших ФС. ФДТ была впервые описана в 70-х годах прошлого века и с тех пор активно применяется в медицинской практике, в основном для лечения онкологических заболеваний. При этом усиленное накопление ФС в опухолевых клетках за счет их более высокой метаболической активности, чем таковая окружающих здоровых клеток, обеспечивает преимущественную гибель опухолевых клеток. В свою очередь наличие погибших

клеток и их фрагментов индуцирует процесс естественной тканевой репарации, заключающейся в элиминации разрушенного клеточного материала. При этом опосредуется естественный биологический механизм, включающий все последовательные фазы воспалительной реакции и приводящий к формированию соединительно-тканного рубца. Отдельные элементы воспалительной реакции могут быть вовлечены и в формирование атеросклеротических поражений, создавая тем самым необходимые предпосылки для предотвращения дальнейшего развития атеросклеротического процесса в сосудистой стенке.

В настоящее время имеется недостаточно данных, полученных в основном в исследованиях с использованием экспериментальных моделей на животных, по успешному применению ФДТ для предотвращения или уменьшения интимальной гиперплазии [1–13]. Рестенозы значительно уменьшают долю успешных вмешательств при оперативном лечении патологий артерий, сопровождающихся развитием интимальной гиперплазии. Процесс формирования рестеноза, приводящий как к клеточным, так и соединительно-тканым перестройкам в артериях, – это комплексный репаративный ответ на повреждение сосуда. Этот процесс сходен с таковым при атеросклерозе и включает следующие патогенетические механизмы заболевания: повреждение эндотелия; увеличенную тромбогенность, уменьшенный сдвиговой стресс; увеличенную клеточную миграцию, пролиферацию и синтез компонентов матрикса (т.е. интимальную гиперплазию); воспалительную реакцию; адаптивные изменения молекулярной структуры сосудистой стенки; констриктивное ремоделирование сосудистой стенки; уменьшение эластичности сосуда.

Основная цель лечения при рестенозах – получить долговременное поддержание оптимального размера просвета сосуда путем модификации перечисленных выше факторов репаративного процесса с помощью ФДТ. Это включает элиминацию основных клеток, участвующих в развитии гиперплазии интимы при рестенозах, с помощью фотохимии. В настоящее время эффективное применение ФДТ в экспериментальных моделях атеросклероза и рестеноза в основном базируется на селективной элиминации гладкомышечных клеток (ГМК), и это понятно, поскольку гиперплазия интимы связана в первую очередь с пролиферацией ГМК и компонентов соединительно-тканного матрикса. При использовании ФДТ ряд модификаций в репаративном процессе в артериях может быть получен путем воздействия на клетку-мишень, компоненты внеклеточного матрикса или комбинированным воздействием на те и другие. Этот процесс сейчас активно изучается (в том числе и на экспериментальных моделях атеросклероза, где ключевыми мишенями являются липидное ядро и макрофаги [14]).

ФС воздействует как непосредственно на клетки, находящиеся в интимальном утолщении [4, 11, 12], так и на компоненты соединительно-тканного матрикса (коллаген, эластин, протеогликаны) [5, 8, 10]. Показано, что ФДТ после баллонной денудации сосуда замедляет пролиферацию ГМК при одновременном увеличении скорости реэпителизации поврежденных участков эндотелиального монослоя [15]. В экспериментах на крысах по применению внутрисосудистой ФДТ с целью подавления гиперплазии интимы и предупреждения развития рестеноза показано, что через 4 нед после ФДТ гиперплазия интимы оказа-

лась существенно менее выраженной, чем после хирургической операции денудации подвздошной артерии без применения ФДТ. Таким образом, внутрисосудистая ФДТ рассматривается как перспективный метод предотвращения рестеноза после баллонной ангиопластики и других операций на сосудах [15]. Эти исследования являются основой для применения ФДТ для предотвращения развития постангиопластического рестеноза магистральных артерий человека [1, 3–5, 8–13, 15–21]. Уже сейчас есть примеры успешного применения ФДТ в клинической практике, например для предотвращения развития рестенозов при повторной ангиопластике бедренных артерий человека [19]. Эти обнадеживающие результаты означают определенный прорыв в применении ФДТ для лечения таких заболеваний. Первые клинические исследования по лечению пациентов со стенозами периферических артерий с помощью липофильного ФС (тексафрин) проводятся сейчас в клиниках США [14].

К сожалению, данные по применению ФДТ для лечения и профилактики атеросклероза не столь многочисленны, как по ее применению при рестенозах. Это связано, по-видимому, с более сложным механизмом образования и более полиморфным клеточным составом атеросклеротических поражений по сравнению с таковым при рестенозах [7, 22–30]. Так, в работах K.W.Woodburn и соавт. в модельных опытах на кроликах с гиперхолестеринемией и рестенозом при использовании системного внутривенного и внутриартериального введения ФС было доказано селективное накопление ФС в атеросклеротических бляшках. ФДТ вызывала обратное развитие (реверсию) атеросклеротических бляшек, а также значительное подавление популяции макрофагов, участвующих в процессе развития окклюзии сосудов атеросклеротическими бляшками [27–29]. В исследовании M.Nayase и соавт. [3] также показано селективное накопление ФС в атеросклеротических поражениях бедренных артерий у кроликов. В этой же работе иммуноцитохимически продемонстрировано значительное уменьшение количества макрофагов и некоторое уменьшение размера атероматозного ядра без повреждения нормальной ткани сосуда после ФДТ. В экспериментах с атеросклерозом у кроликов установили, что при ФДТ с использованием импульсного лазера увеличение просвета торако-абдоминального отдела аорты животных было значительно больше, чем при применении непрерывного лазерного излучения. При этом имело место уменьшение гиперплазии интимы и средней оболочки сосудистой стенки без явлений воспаления. На основании данных сделано заключение, что вариант ФДТ с использованием импульсного лазера более эффективен для ликвидации атеросклеротических поражений [30].

Таким образом, применение ФДТ при экспериментальном атеросклерозе и рестенозах у животных и первые обнадеживающие клинические данные создают определенные предпосылки для успешного применения ФДТ при лечении сосудистых патологий у человека. Однако при этом необходимо учитывать различия в морфогенезе атеросклеротических поражений у человека и животных [31–34]. В настоящее время изучение клеточной биологии сосудистой стенки является одним из основных направлений в исследовании формирования и развития атеросклеротических поражений магистральных артерий человека. Современные представления о клеточном составе как в неповрежденных, так и в атеросклеротически

измененных участках сосудистой стенки основываются на гистологических [35–37] и электронно-микроскопических наблюдениях [38], а также на данных, полученных с использованием иммуноцитохимических методов [39–46]. С помощью моно- и поликлональных антител – маркеров различных типов клеток, находящихся во внутреннем (интимальном) слое артерий, непосредственно вовлеченном в атерогенез, были выявлены ГМК, моноциты, макрофаги, лимфоциты, тучные и перитопоподобные клетки. Морфогенез атеросклеротических поражений человека связан прежде всего со сложным взаимодействием различных типов клеток, как пришедших из кровеносного русла (моноциты-макрофаги, лимфоциты, тучные клетки и др.), так и представляющих собой конструктивный компонент сосудистой стенки (эндотелий, ГМК, фибробласты, перитциты). Очевидно, что при использовании ФДТ объектом воздействия будут все перечисленные выше типы клеток. Оптимизация протокола ФДТ идет рука об руку с пониманием механизмов репарации очагов поражений сосудистой стенки. Предстоит выяснить, какие клетки являются эффекторными при развитии сосудистых заболеваний, а какие – регуляторными, модифицирующими или опосредующими? Модуляция чего или комбинация каких модуляций даст нам желаемый эффект? В атеросклеротических поражениях нельзя однозначно указать, какие клетки будут мишенями для ФД-воздействия, поскольку одни и те же клетки в зависимости от фазы атеросклеротического процесса могут выполнять разнонаправленные функции. Так, например, одной из субпопуляций макрофагов могут быть первичные скэвенджер-клетки, основная функция которых заключается в элиминации продуктов распада из поражения. Макрофаги могут участвовать в регуляции сосудистого тонуса посредством секреции простаноидов, NO или вазоконстрикторов. Наконец, макрофаги могут быть вовлечены в структурную реорганизацию бляшки путем выработки и секреции цитокинов, стимулирующих синтез ГМК компонентов матрикса или секреции металлопротеиназы и их специфических ингибиторов. ГМК, составляющие основу клеточной популяции сосуда, обеспечивают тонус и эластичность артериальной стенки. Однако накопление липидов в тех же ГМК в атеросклеротических поражениях может приводить к увеличению размеров последних и ослаблению так называемой крышки бляшки, состоящей в основном из ГМК. С другой стороны, в отличие от опухолей при атеросклерозе или рестенозе не ставится задача полной элиминации какого-либо типа клеток, находящихся в очаге поражения. При этих патологиях достаточно воздействовать на процесс, например, путем увеличения фагоцитарной активности макрофагов или, напротив, снижения пролиферативной активности ГМК.

Гетерогенность клеточной популяции сосудистой стенки обуславливает необходимость проведения специальных исследований, связанных с адаптацией имеющихся ФС, а также разработкой ФС нового поколения, специально предназначенных для применения при патологии сосудов.

В настоящее время при разработке ФС не выявлено закономерностей между их структурой и тропностью к различным биологическим тканям и органам. Поэтому необходимо провести скрининг среди фталоцианиновых соединений и их аналогов с различными спектральными и гидрофильно-липофильными свойствами. Например,

некоторые недавно синтезированные конъюгаты фталоцианинов с натуральными соединениями – аминокислотами, аминосохарами, таурином, диаминами и др. могут быть протестированы относительно их тропности к различным клеточным и соединительно-тканым структурам сосудистой стенки.

Немаловажным фактором, определяющим успех ФДТ для лечения различных патологий, является также выбор адекватных для данной ткани или органа условий облучения. В отношении ФДТ заболеваний артерий в настоящее время ведется активный поиск оптимальных параметров взаимодействия ФС с клетками сосудистой стенки при минимуме побочных эффектов. В экспериментах *in vivo* интенсивное световое воздействие вело к увеличению гиперплазии интимы и необратимым изменениям клеточных и соединительно-тканых компонентов сосудистой стенки, в то время как низкая световая доза, напротив, приводила к предотвращению гиперплазии. J.Neskenkamp и соавт. [5] сообщали о зависимом от дозы эффекте при низких уровнях облучения. В работах ряда авторов указывается на необходимость учитывать фотообесцвечивание в оптимизации уровня светового воздействия и важность фракционирования световой дозы. При этом каждая из используемых длин волн красного, синего, зеленого или отфильтрованного белого света оказалась пригодной для применения с целью предупреждения развития гиперплазии интимы [47, 48]. Не было также обнаружено существенных различий при сравнении внешнего и внутреннего (эндоваскулярного) облучения [47]. Для достижения глубины воздействия при внешнем облучении необходимо смещение спектра поглощения в длинноволновую область излучения. Увеличение длины волны используемого света ведет к существенному увеличению глубины проникновения света в ткани и к предотвращению гиперплазии интимы, где повреждающее воздействие оказывает только световое облучение повышенной мощности. Кроме того, представляется возможным за счет резонансного взаимодействия с микроструктурой бляшки экспериментально подобрать параметры лазерного излучения, воздействующие на атеросклеротический субстрат, при которых исключена возможность ослабления и разрыва бляшки и повреждение стенки сосуда [49].

При внутреннем (эндоваскулярном) облучении необходима низкая световая доза для предупреждения повреждения форменных элементов крови. Так, применение резонансного импульсно-периодического режима модулированного воздействия и внутриимпульсной модуляции мощности лазерного излучения позволяет при внутрисосудистом применении ФДТ значительно уменьшить мощность излучения, чтобы исключить повреждение форменных элементов крови [49, 50].

Заключение

Таким образом, анализ данных литературы по применению ФДТ при сосудистых патологиях позволяет сделать следующие выводы:

- ФДТ во время и после ангиопластики подавляет процесс развития фиброзно-клеточной гиперплазии интимы артерий и тем самым предотвращает развитие рестеноза;
- ФДТ может играть важную роль в предупреждении развития и лечении рестеноза после коронарного шунтирования и других реконструктивных операций на сосудах, а также после эндартерэктомии и трансплантации сердца;

• имеются предварительные данные, позволяющие заключить, что ФДТ может быть использована для предупреждения и лечения атеросклеротических поражений сосудистой стенки;

• данные по применению лазерного излучения при воздействии на развитие гиперплазии интимы при рестенозе показывают, что длина волны не имеет значения, значимой является мощность светового потока. Напротив, для предупреждения и лечения атеросклеротических изменений в сосудистой стенке изменение длины волны и амплитудно-частотные характеристики лазерного излучения имеют существенное значение.

Важной особенностью новых методов лечения, таких как ионизирующая брахитерапия, криотерапия, термическая терапия, фотохимическая терапия и стентирование, является тот факт, что долговременные эффекты индуцируются путем сочетанного воздействия на комбинацию клеток, компонентов внеклеточного матрикса и внутренней/внешней среды, что ведет к непрерывным морфологическим и функциональным изменениям в очагах поражений. Это контрастирует с механизмом действия фармакологических препаратов, целью которого, как правило, является воздействие только на один из метаболических путей. Из-за комплексного взаимосвязанного механизма репаративного ответа трудно достичь долговременных эффектов при использовании одних только фармакологических средств, тогда как ФДТ может селективно воздействовать как на клетки, так и на компоненты внеклеточного матрикса, создавая тем самым базу для успешного лечения и профилактики сосудистых патологий.

Литература

1. Eton D, Colburn MD, Shim V et al. Inhibition of intimal hyperplasia by photodynamic therapy using photofrin. *J Surg Res* 1992; 53 (6): 558–62.
2. Grant WE, Speight PM, MacRobert AJ et al. Photodynamic therapy of normal rat arteries after photosensitization using disulphonated aluminium phthalocyanine and 5-aminolaevulinic acid. *Br J Cancer* 1994; 70 (1): 72–8.
3. Hayase M, Woodburn KW, Perrot J et al. Photoangioplasty with local motexafin lutetium delivery reduces macrophages in a rabbit post-balloon injury model. *Cardiovasc Res* 2001; 49 (2): 449–55.
4. Heckenkamp J, Adili F, Kisbimoto J et al. Local photodynamic action of methylene blue favorably modulates the postinterventional vascular wound healing response. *J Vasc Surg* 2000; 31: 1168–77.
5. Heckenkamp J, Leszczynski D, Schiereck J et al. Different effects of photodynamic therapy and gamma-irradiation on vascular smooth muscle cells and matrix: implications for inhibiting restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2154–61.
6. Mulvany MJ. A reduced elastic modulus of vascular wall components in hypertension? *Hypertension* 1992; 20 (1): 1–6.
7. Katob T, Asabara T, Naitoh Y et al. In vivo intravascular laser photodynamic therapy in rabbit atherosclerotic lesions using a lateral direction fiber. *Lasers Surg Med* 1997; 20 (4): 373–81.
8. LaMuraglia GM, Adili F, Karp SJ et al. Photodynamic therapy inactivates extracellular matrix-basic fibroblast growth factor: insights to its effect on the vascular wall. *J Vasc Surg* 1997; 26: 294–301.
9. Nagae T, Louie AY, Aizawa K et al. Selective targeting and photodynamic destruction of intimal hyperplasia by scavenger-receptor mediated protein-chlorin e6 conjugates. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39: 709–15.
10. Overhaus M, Heckenkamp J, Kossodo S et al. Photodynamic therapy generates a matrix barrier to invasive vascular cell migration. *Circ Res* 2000; 86: 334–40.
11. Stadius van Eps RG, Adili F, LaMuraglia GM. Photodynamic therapy inactivates cell-associated basic fibroblast growth factor: a silent way of vascular smooth muscle cell eradication. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 334–40.
12. Stadius van Eps RG, LaMuraglia GM. Photodynamic therapy inhibits transforming growth factor beta activity associated with vascular smooth muscle cell injury. *J Vasc Surg* 1997; 25: 1044–53.
13. Visonà A, Angelini A, Gobbo S et al. Local photodynamic therapy with Zn(II)-phthalocyanine in an experimental model of intimal hyperplasia. *J Photochem Photobiol B* 2000; 57: 94–101.
14. Rockson SG, Lorenz DE, Cheong WF, Woodburn KW. Photoangioplasty: An emerging clinical cardiovascular role for photodynamic therapy. *Circulation* 1999; 102: 591–6.
15. Adili F, Stadius van Eps RG, Karp SJ et al. Differential modulation of vascular endothelial and smooth muscle cell function by photodynamic therapy of extracellular matrix: novel insights into radical-mediated prevention of intimal hyperplasia. *J Vasc Surg* 1996; 23: 698–705.
16. Bauters C, Maurice T, Hamon M et al. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res* 1996; 31 (6): 835–46.

17. Gabeler EE, van Hillegersberg R, van Eps RG et al. Eudovascular Photodynamic therapy (PDT) inhibits intimal hyperplasia after PTA in the Rat. *SPIE's BIOS 2000*; 3907F-109; p. 25.
18. Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Mansfield R et al. Reduction in the response to coronary and iliac artery injury with photodynamic therapy using 5-aminolaevulinic acid. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 478–85.
19. Jenkins MP, Buonaccorsi GA, Raphael M et al. Clinical study of adjuvant photodynamic therapy to reduce restenosis following femoral angioplasty. *Br J Surg* 1999; 86: 1258–63.
20. Mc Caughan JS. Photodynamic therapy: a review. *Drugs Aging* 1999; 15 (1): 49–68.
21. Herrman JE, Hermans WR, Vos J, Serruys FW. Pharmacological approaches to the prevention of restenosis following angioplasty. The search for the Holy Grail? (Part I). *Drugs* 1993; 46: 18–52.
22. Hsiang YN, Crespo MT, Macban LS et al. Photodynamic therapy for atherosclerotic stenoses in Yucatan miniswine. *Can J Surg* 1994; 37 (2): 148–52.
23. Hsiang YN, Todd ME, Bower RD. Determining light dose for photodynamic therapy of atherosclerotic lesions in the Yucatan miniswine. *J Endovasc Surg* 1995; 2 (4): 365–71.
24. Litvack F, Grundfest WS, Forrester JS et al. Effects of hematoporphyrin derivative and photodynamic therapy on atherosclerotic rabbits. *Am J Cardiol* 1985; 56 (10): 667–71.
25. Saito T, Hayashi J, Sato H et al. Scanning electron microscopic analysis of acute photodynamic therapy for atherosclerotic plaques of rabbit aorta by using a pheophorbide derivative. *J Clin Laser Med Surg* 1996; 14 (1): 1–6.
26. Tang G, Hyman S, Schneider JH Jr, Giannotta SL. Application of photodynamic therapy to the treatment of atherosclerotic plaques. *Neurosurgery* 1993; 32 (3): 438–43.
27. Woodburn KW, Rodriguez S, Miller R et al. Cardiovascular indications using Autrin Photosensitization. *Proc. SPIE's BIOS 2000*; 3909–14.
28. Woodburn KW, Rodriguez S, Yamaguchi A et al. Motexafin lutetium in graft coronary artery disease. *Proc SPT's E BIOS 2000*; 3940–4.
29. Woodburn KW, Fan Q, Miller R et al. Preclinical Cardiovascular indications using Motexafin Lutetium. *Proc. SPIE's BIOS 2000*; 3907F–3989F.
30. Anemia T, Nakajima H, Katof T. Photodynamic therapy of atherosclerosis using YAG-oppo laser and Porfimer Sodium and comparison with using argon-dye laser. *Japan Circ S* 1999; 639 (94): 288–95.
31. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Kinetics of cellular proliferation after arterial injury. I. Smooth muscle growth in the absence of endothelium. *Lab Invest* 1983; 49 (3): 327–33.
32. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488–500.
33. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
34. Rosenfeld ME, Pestel E. Cellularity of atherosclerotic lesions. *Coronary Artery Dis* 1994; 5: 189–97.
35. Khavkin TN. Development of atherosclerotic changes in human aorta. *Arkhiv Patol* 1950; 12: 23–33.
36. Stary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462–78.
37. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Atherosclerosis* 1989; 9: 119–32.
38. Geer JC, Haust MD. Smooth muscle cells in atherosclerosis. *Basel, Karger*, 1972.
39. Emeson EE, Robertson AL. T lymphocytes in aortic and coronary intimas. Their potential role in atherogenesis. *Am J Pathol* 1988; 130: 369–76.
40. Gown AM, Tsukada T, Ross R. Human atherosclerosis. II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986; 125: 191–207.
41. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaque. *Am J Pathol* 1989; 135: 169–75.
42. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C et al. Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol* 1992; 140: 907–14.
43. Katsuda S, Coltrera MD, Ross R et al. Human atherosclerosis. IV. Immunocytochemical analysis of cell activation and proliferation in lesions of young adults. *Am J Pathol* 1993; 142: 1787–93.
44. Shiomi M, Ito T, Tsukada T et al. Cell compositions of coronary and aortic atherosclerotic lesions in WHHL rabbits differ: An immunohistochemical study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14 (6): 931–7.
45. Kaartinen M, Penttila A, Kovanen PT. Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1994; 14: 966–72.
46. van der Wal AC, Das PK, Bentz van de Berg D et al. Atherosclerotic lesions in humans. In situ immunophenotypic analysis suggesting an immune mediated response. *Lab Invest* 1989; 61 (2): 166–70.
47. de Bruijn HS, Robinson DJ, Star WM. Improvement of systemic 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy in vivo using light fractionation with a 75-minute interval. *Cancer Res* 1999; 59 (4): 901–4.
48. Robinson DJ, de Bruijn HS, van der Veen. Fluorescence photobleaching of ALA-induced protoporphyrin IX during photodynamic therapy of normal hairless mouse skin: the effect of light dose and irradiance and the resulting biological effect. *Photochem Photobiol* 1998; 67: 140–9.
49. Вовзиков И.Н., Кортуков Е.В. Физические и биофизические основы лазерной терапии. Действие лазерного излучения на биологические ткани. Учебно-методическое пособие для студентов и врачей. М.: Изд. МТМСУ, 2002; 38.
50. Вовзиков И.Н. Внутрисосудистая лазерная терапия больных в постинфарктном периоде. Материалы VI Международного форума "Новые технологии восстановительной медицины и курортологии". М., 1999; 24–6.

Об истинной причине смерти И.В.Сталина (по воспоминаниям А.Л.Мясникова)*

Осенью 1952 года в среде врачей разразилась настоящая катастрофа. В короткий срок был арестован ряд крупных профессоров, в том числе В.Н. Виноградов. Еще за две недели до того он выступал на собрании по поводу своего семидесятилетнего юбилея и публично благодарил Сталина. Одновременно с ним был арестован начальник Главсанупра Кремля П.И.Егоров, ряд других терапевтов, отоларингологов, невропатологов, в том числе Б.С.Преображенский (в будущем, как и В.Н.Виноградов, Герой Социалистического Труда), А.М.Гринштейн, его жена Н.А.Попова и многие другие.

Товарищ А.Л.Мясникова по университету, Мирон Семенович Вовси, талантливый клиницист, генерал медицинской службы, бывший главный терапевт Красной Армии во время Великой Отечественной войны, действительный член АМН СССР, редактор журнала "Клиническая медицина", преданный Родине человек, был также арестован. Далее последовали многочисленные аресты врачей в Москве и других городах, особенно врачей-евреев. Затем последовало официальное сообщение, охватившее всех ужасом. В нем от имени правительства сообщалось, что органами государственной безопасности раскрыта террористическая группа врачей-вредителей. Эта группа ставила своей целью путем вредительского лечения сократить жизнь политических деятелей Советского Союза. Следствием якобы было установлено, что "подлые убийцы" состояли на службе у иностранных разведок".

Чудовищный характер "дела врачей", "убийц в белых халатах" всех взбудоражил. Все понимали, что арестованных, скорее всего, ожидала смертная казнь. От их родственников отшатывались, как от зараженных чумой. Во всех медицинских учреждениях принимались резолюции, клеймившие позором вредителей, осквернивших священное звание науки. А.Л.Мясников на заседании Московского терапевтического общества, оставшийся его председателем, должен был также повторить газетное сообщение. Как Александр Леонидович сам впоследствии вспоминал, в душе он ни минуты не верил этому сообщению, но вынужден был зачитать газетные строки. И хотя он старался не высказать своего личного к ним отношения, все равно в душе считал себя трусом, если не подлец. Но ведь в ту минуту сказать, что все это — ложь, значило просто погибнуть.

Поздно вечером 2 марта 1953 года на квартиру к А.Л.Мясникову приехал сотрудник спецотдела Кремлевской больницы со словами, что его вызывают к "больному хозяину". Александр Леонидович на всякий случай простился с женой, прекрас-

но осознавая, что неизвестно, когда потом вернешься. Машина заехала на улицу Калинина, в нее сели невропатолог профессор Н.В.Коновалов и терапевт-нефролог профессор Е.М.Тареев, и оттуда помчалась на дачу Сталина в Кунцево. В молчании доехали до ворот дачи. Колючая проволока по обе стороны рва и забора, многочисленная офицерская охрана, собаки, процедура пропуска. Наконец, профессора в доме. В одной из комнат уже находились министр здравоохранения А.Ф.Третьяков, главный терапевт Минздрава профессор П.Е.Лукомский, невропатологи Р.А.Ткачев, И.Н.Иванов-Незнамов, терапевт Д.В.Филимонов. Министр довел до сведения собравшихся, что в ночь на 2 марта у Сталина произошло кровоизлияние в мозг с потерей сознания, речи, параличом правой руки и ноги.

Начавшийся консилиум был прерван появлением Л.П.Берии и Г.М.Маленкова. В дальнейшем, как вспоминал Александр Леонидович, они всегда приходили и уходили не иначе как вдвоем. Л.П.Берия обратился к профессорам со словами о постигшем партию и советский народ несчастье и выразил уверенность, что они сделают все, что в силах медицины и т.д. При этом он подчеркнул, что партия и правительство абсолютно доверяют консилиуму и все, что профессора сочтут нужным предпринять, со стороны руководства страны не встретит ничего, кроме полного согласия и помощи.

Вероятно, эти слова были сказаны в связи с тем, что в это время часть профессоров — "врачей-убийц" — сидела в тюрьме и ожидала смертной казни. На следующий день было опубликовано первое правительственное сообщение о болезни И.В.Сталина, где указывалось о "привлечении для лечения товарища Сталина лучших медицинских сил" с перечислением фамилий и званий. Упомянуто было также, что "лечение Сталина проводится под постоянным наблюдением Центрального Комитета КПСС и Советского правительства".

Как впоследствии вспоминал сам Александр Леонидович, Сталин лежал грузный и неподвижный. Он показался ему коротким и толстоватым. Лицо больного было перекошено, правые конечности лежали как плети. Определялась мерцательная аритмия. Артериальное давление находилось на уровне 210/110 мм рт. ст. Температура тела была выше 38°C. При перкуссии и аускультации сердца особых отклонений не отмечалось. Наблюдалось патологическое периодическое дыхание Чейна—Стокса. При физикальном обследовании органов и систем других патологических признаков не было выявлено. Количество лейкоцитов в крови достигало 17 000 в 1 микролитре. В анализах

* В последние годы в средствах массовой информации появилась "мода" на обсуждение возможных, так называемых неестественных, причин смерти И.В.Сталина. Наиболее часто пытаются писать (и говорить на телевидении) об отравлении. В одной из газет, выходящей большим тиражом, досужие размышления на эту тему, в том числе и о неизвестной медицине токсической зернистости лейкоцитов, сопровождались ссылками на сведения, полученные от анонимных, но знакомых автору, якобы информированных, медиков.

Редакционная коллегия журнала представляет читателям неоспоримые факты из тех событий, очевидцем и участником которых был крупный отечественный ученый и врач, академик АМН СССР А.Л.Мясников.

мочи определялось небольшое количество белка и эритроцитов.

Диагноз консилиуму представлялся достаточно ясным: кровоизлияние в левое полушарие головного мозга на почве артериальной гипертензии и атеросклероза. Сразу было назначено лечение: введение препаратов камфоры, кофеина, строфантина, глюкозы, вдыхание кислорода, пиявки и, для профилактики инфекционных осложнений, пенициллин. Порядок лечебных назначений поначалу был строго регламентирован, но вскоре он стал нарушаться из-за укорочения временных интервалов между инъекциями сердечных средств. В дальнейшем, когда "пульс стал падать", а расстройство дыхания стали угрожающими, инъекции производились каждый час, а то и чаще.

Весь состав консилиума решил остаться около больного на все время. Александр Леонидович предупредил свою жену по телефону о том, что он тоже пока домой не вернется. Профессора ночевали в соседнем доме. Каждый из них нес свои часы дежурства у постели больного. Постоянно находился при Сталине и кто-нибудь из членов Политбюро ЦК. Чаще всего это были К.Е.Ворошилов, Л.М.Каганович, Н.А.Булганин, А.И.Микоян.

Утром 3 марта консилиум должен был дать ответ на вопрос Маленкова о прогнозе. Ответ мог быть только отрицательным. По общему мнению, смерть Сталина была неизбежна. Г.М.Маленков дал понять профессуре, что он ожидал такого заключения, но тут же заявил, что он надеется, что медицинские мероприятия смогут если не сохранить жизнь вождя, то хотя бы продлить ее на определенный срок. Все поняли, что речь идет о необходимом сроке для подготовки организации новой власти, а вместе с тем и общественного мнения. Тут же силами консилиума был составлен первый бюллетень о состоянии здоровья И.В.Сталина (на 2 часа 4 марта). В нем имелась заключительная фраза: "Проводится ряд терапевтических мероприятий, направленных на восстановление жизненно важных функций организма". Тем самым как бы выражалась в осторожной форме некая надежда на "восстановление", т.е. расчет на некоторое успокоение страны. Тем временем всем членам ЦК и другим руководителям партии и советских органов был послан вызов, в котором было приказано срочно прибыть в Москву для обсуждения положения в связи с предстоящей смертью главы государства.

Как рассказал членам консилиума начальник Лечсанупра Кремля, в течение трех последних лет Сталин не обращался к врачам за медицинской помощью. Нескольким лет тому назад, живя на своей даче под Мацестой, Сталин заболел гриппом. По этому поводу его лечили тбилисский профессор Н.А.Кипшидзе и М.М.Шилов, работавший в Бальнеологическом институте в Сочи. По всем признакам он избегал представителей медицины, в первую очередь из-за своей недоверчивости. Так, на его большой даче в Кунцево не было даже аптечки с необходимыми средствами первой помощи. С каких пор у него существовала артериальная гипертензия, тоже никто не знал и, естественно, Сталин никогда по этому поводу не лечился. Александру Леонидовичу тогда вспомнились слова Сталина, сказанные им Г.Ф.Лангу, когда тот жил у больного Горького: "Врачи не умеют лечить. Вот у нас в Грузии много крепких столетних ста-

риков, они лечатся сухим вином и одевают теплую бурку".

Дочь Сталина Светлана Иосифовна приглашала профессоров к обеду и ужину и старалась своей простотой и сдержанной любезностью не вносить ни излишней натянутости, ни мрачного молчания. Обедал с ними также К.Е.Ворошилов, показавшийся Александру Леонидовичу симпатичным старым человеком, озабоченным болезнью своего близкого.

Как вспоминал А.Л.Мясников, Сталин все время находился в бессознательном состоянии, иногда постанывал. Только на один короткий миг окружавшим показалось, что он обвел их осмысленным взглядом. К.Е.Ворошилов сразу склонился над ним и сказал: "Товарищ Сталин, мы все здесь твои верные друзья и соратники. Как ты себя чувствуешь, дорогой?", – но взгляд больного уже ничего не выражал.

В ночь с 3 на 4 марта дежурившим профессорам много раз казалось, что больной умирает. Утром 4 марта кем-то была высказана идея, нет ли вдобавок ко всему у Сталина инфаркта миокарда. Из Кремлевской больницы быстро прибыла молодая врач, сняла электрокардиограмму и безапелляционно заявила, что у больного инфаркт. Это заявление вызвало у присутствовавших буквально шоковую реакцию. К этому времени в деле "врачей-убийц" уже фигурировало умышленное нераспознавание инфаркта миокарда у погубленных якобы ими руководителей государства.

Драматизм ситуации был понятен – ведь до сих пор в медицинских заключениях не указывалось на возможность наличия у больного инфаркта миокарда. А тексты заявлений уже были известны всему миру. Жаловаться на боли, столь характерный симптом инфаркта, Сталин, будучи без сознания, естественно, не мог. Лейкоцитоз и повышенная температура могли говорить о наличии инфаркта. Консилиум был в нерешительности. Александр Леонидович первый решил пойти ва-банк, заявив, что имеющиеся во всех отведениях электрокардиографические изменения не характерны для инфаркта миокарда. Он назвал это "мозговыми псевдоинфарктными электрокардиограммами", сославшись на то, что его сотрудники из ВММА получали аналогичные кривые в экспериментах с закрытой травмой черепа, и указал, что вполне возможно, что они могут быть и при инсультах. А.Л.Мясникова поддержали невропатологи, согласившись, что действительно данные изменения на ЭКГ могут иметь мозговое происхождение. Во всяком случае, основной диагноз – кровоизлияние в головной мозг – им был достаточно ясен. Несмотря на заявления врача-специалиста по электрокардиографии, консилиум не согласился с диагнозом инфаркта миокарда. В диагноз был, впрочем, внесен новый штрих о возможности очаговых кровоизлияний в миокард в связи с тяжелыми сосудодвигательными нарушениями на почве кровоизлияния в базальные отделы мозга.

В этой по-настоящему экстремальной ситуации Александр Леонидович проявил себя не только как блестящий диагност, опытный и широко мыслящий исследователь, но и продемонстрировал потрясающую силу характера и настоящую смелость. Видимо, совокупность именно таких качеств и позволила ему занять исключительное место в истории отечественной медицины.

Утром 5 марта у Сталина появилась кровавая рвота. На этом фоне произошло выраженное снижение артериального давления. Для поддержания артериального давления требовалось практически непрерывное введение кардиотонических средств. Как вспоминал Александр Леонидович, природа кровавой рвоты несколько озадачила профессоров. В тот период от ЦК дежурил Н.А.Булганин. Александр Леонидович заметил, что он стал посматривать на профессоров подозрительно и, пожалуй, даже враждебно. Стоя у дивана, на котором лежал Сталин, он спросил непосредственно у Александра Леонидовича о причине кровавой рвоты. На что тот ответил ему о возможности мелких множественных кровоизлияний в стенке желудка сосудистого характера в связи с артериальной гипертонией и мозговым инсультом, приведших к кровотечению. Предположительный характер ответа вызвал у Н.А.Булганина весьма неприязненную реакцию, после чего он с отпуском угрозы сам высказал мнение, что врачи пропенкают у Сталина диагноз рака желудка.

В течение всего дня 5 марта члены консилиума сами делали инъекции, писали дневник, составляли бюллетени. Тем временем на втором этаже собрались члены ЦК. Члены Политбюро подходили непосредственно к больному, люди рангом ниже смотрели через дверь, не решаясь подходить ближе к умирающему "хозяину", даже находящемуся в бессознательном состоянии. Как вспоминал Александр Леонидович, иерархия соблюдалась очень строго: "Ближе всех находились Г.М.Маленков и Л.П.Берия, далее К.Е.Ворошилов, потом Л.М.Каганович, затем Н.А.Булганин и А.И.Микоян. В.М.Молотов в то время сам был нездоров, болел пневмонией после гриппа, но он тоже 2–3 раза приезжал на короткий срок".

Объяснение желудочно-кишечных кровоизлияний в редакции А.Л.Мясникова было записано в дневнике и вошло в подробный эпикриз, составленный в конце дня, когда больной еще дышал, но смерть ожидалась уже с часу на час.

Наконец, она наступила – в 21 час 50 минут вечером 5 марта 1953 года.

Это был момент, как вспоминал Александр Леонидович, конечно, в высокой степени знаменательный. Как только было установлено, что пульс не прощупывается, дыхание и сердечная деятельность прекратились – в просторную комнату тихо вошли руководящие деятели партии и прави-

тельства, дочь Светлана, сын Василий и личная охрана. Все стояли неподвижно в торжественном молчании весьма долго, возможно около 30 минут или даже дольше.

Свершилось, несомненно, великое историческое событие. Ушел из жизни вождь, перед которым трепетала вся страна, а в сущности, в той или иной степени, и весь мир. Великий диктатор, еще недавно всесильный и недостижимый, умер. Стоя в молчании, все думали, вероятно, каждый свое, но Александру Леонидовичу казалось, что общее чувство было – ощущение перемен, которые должны, которые не могли не произойти в жизни государства, всего народа.

6 марта около 12 часов дня на улице Садовой-Триумфальной во флигеле во дворе здания, которое занимала кафедра биохимии 1 МОЛМИ, состоялось вскрытие тела Сталина. Присутствовали из состава консилиума только А.Л.Мясников и П.И.Лукомский. Вскрывал профессор 1 МОЛМИ А.И.Струков, присутствовал президент АМН СССР Н.Н.Аничков, биохимик профессор С.Р.Мордашев, который должен был бальзамировать труп, а также патологоанатомы профессора Скворцов, Мигунов, Русаков. Вокруг было довольно много охраны. Александр Леонидович вспоминал, что вместе с П.И.Лукомским по ходу вскрытия они весьма беспокоились. Больше всего волновали вопросы об инфаркте миокарда и причине кровавой рвоты. Однако весь посмертный диагноз подтвердился. Инфаркта миокарда не оказалось, были найдены лишь очаги кровоизлияний в сердечную мышцу. Вся слизистая желудка и кишечника была также покрыта мелкими геморрагиями. Очаг кровоизлияния в области подкорковых узлов левого полушария был величиной со сливу. Также были найдены очаги размягчения мозга очень давнего происхождения. Артерии головного мозга были сильно поражены атеросклерозом, просвет их был резко сужен.

"Результаты патологоанатомического исследования, – было сказано в заключении, – полностью подтверждают диагноз, поставленный профессорами-врачами, лечившими И.В.Сталина. Данные патологоанатомического исследования установили необратимый характер болезни И.В.Сталина с момента возникновения кровоизлияния в мозг. Поэтому принятые энергичные меры лечения не могли дать положительного результата и предотвратить роковой исход".

Календарь юбилейных дат истории кардиологии

Научно-медицинские открытия

75 лет – предложена ангиокардиография (W.Forssmann, 1931).
50 лет – описание постинфарктного синдрома с рецидивирующим перикардитом аутоиммунной природы (W.Dressler, 1956).

Выход в свет трудов

125 лет – "Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn" ("К вопросу о кровообращении в сосудах головного мозга человека", A.Mosso, 1881).
100 лет – "Лучи Рентгена и применение их для клинического исследования" (P.B.Венгловский, 1906).
50 лет – "Болезни сердечно-сосудистой системы" (В.Ф.Зеленин, 1956).

Юбилеи

28 июня – 125 лет со дня рождения Владимира Филипповича Зеленина (1881–1968, родился в селе Красное Курской губернии), российского терапевта, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки. В 1929–1952 гг. – заведующий кафедрой и госпитальной терапевтической клиникой II ММИ (ныне Российский государственный медицинский университет). Директор Института терапии АМН (1944–1949). Научные работы посвящены в ос-

новном вопросам экспериментальной и клинической кардиологии. Одним из первых в России разработал клиническую электрокардиографию, предложил свою теорию происхождения электрического феномена в сердце (теория бикардиограммы). Предложил широко применяемые капли для лечения функциональных нарушений деятельности сердца (капли Зеленина). Автор ряда учебников по терапии.

25 октября – 125 лет со дня смерти Жана Батиста Буйо (J.V.Bouillaud, 1796–1881), французского врача-клинициста, члена Парижской академии наук (1868). Наибольшую ценность представляют его труды о ревматизме. Впервые (независимо от ГИ.Сокольского) отметил связь поражения сердца с ревматизмом, доказал, что эта связь присуща острому ревматическому полиартриту. В 1835 г. исследовал воспалительные изменения на клапанах сердца. В 1836 г. установил связь между кардиовальвулитом и ревматизмом и ввел понятие "ревматизм сердца". Автор ценных трактатов о болезнях сердца и крупных сосудов (1824), о клинических проявлениях заболеваний сердца (1835). Его прогрессивные естественнонаучные взгляды наиболее полно изложены в монографии "О витализме и организме".

20 ноября – 80 лет со дня рождения Евгения Евгеньевича Гогина (1926, родился в Ленинграде), российского терапевта, члена-корреспондента РАМН, участника Великой Отечественной войны, генерал-майора медицинской службы, заслуженного деятеля науки. В 1957–1975 гг. – заместитель начальника кафедры военно-морской и госпитальной терапии Военно-медицинской академии. В 1975–1988 гг. – главный терапевт Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н.Бурденко. Одновременно в 1980–1988 гг. – заместитель начальника кафедры терапии военного факультета ЦИУ (ныне Российская академия последипломного медицинского образования). С 1988 г. – научный руководитель по терапии ЦКБ Медицинского центра Управления делами Президента РФ. Основные научные исследования посвящены проблемам артериальной гипертензии, перикардитов, инфекционного эндокардита. Ряд работ посвящен проблеме острых пневмоний. Внес вклад в изучение острой лучевой болезни при сочетанном радиационном поражении.

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

Юбилеи ученых Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Елисеев Олег Максимович – 80 лет



12 февраля 2006 г. ведущему научному сотруднику отдела планирования и координации научных исследований, кандидату медицинских наук Олегу Максимовичу Елисееву исполнилось 80 лет.

Он с отличием окончил II Московский медицинский институт (теперь Российский государственный медицинский университет). В 1961 г. пришел работать в Институт терапии (с 1967 г. Институт кардиологии) Академии медицинских наук СССР, который тогда возглавлял академик АМН А.Л.Мясников и продолжает работать до сих пор теперь уже в Россий-

ском кардиологическом научно-производственном комплексе. О.М.Елисеев в 1961–1969 гг. проводил пионерские исследования по изучению механизмов развития отеков при внутренних болезнях и поиску новых подходов к их устранению. Он предложил и осуществил идею создания "коллоидно-осмотического протеза" для устранения рефрактерных к существовавшим тогда методам и средствам лечения отеков. В 1965 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему "Механизмы действия новых диуретиков и полиглюкина при отеках различного проис-

хождения". В 1970 г. вышла в свет первая монография О.М.Елисеева "Отеки в клинике внутренних болезней. Патогенез и лечение", в которой он уже тогда обсуждал гипотезу о существовании (почти за 10 лет до его открытия) сольтергяющего гормона.

В последующие годы он начал работу по проблемам заболеваний сердца и сосудов при беременности и продолжает ее до сих пор. Труды его в этой области широко известны. В 1983 г. вышла в свет монография О.М.Елисеева "Сердечно-сосудистые заболевания у беременных" (2-е дополненное издание появилось в 1994 г.). В 1988 г. эта монография была переведена и издана за рубежом на английском языке. В 1997 г. было издано (совместно с М.М.Шехтманом) руководство для врачей "Беременность. Диагностика и лече-

ние болезней сердца, сосудов и почек".

В течение многих лет О.М.Елисеев был ученым секретарем Научного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям при Президиуме АМН СССР, а в 1966–1968 гг. – ученым секретарем Отделения клинической медицины АМН СССР.

О.М.Елисеев является составителем и научным редактором (а также и автором) двух четырехтомных "Руководств по кардиологии" и ряда других руководств и монографий по проблемам кардиологии. В 1968 г. он организовал во Всесоюзном кардиологическом центре АМН СССР службу научной медицинской информации, в 1987 г. участвовал в организации издания "Бюллетеня Всесоюзного кардиологического научного центра", стал ответственным секретарем ре-

дакционной коллегии и продолжает работу в возобновленном издании этого журнала, получившем название «Кардиологический вестник».

С 1973 г. Олег Максимович – член редакционной коллегии (с 1980 г. – ответственный секретарь) журнала "Терапевтический архив" и научный редактор его. Благодаря его активной деятельности журнал пользуется высокой степенью признания отечественных и зарубежных читателей. С 2000 г. О.М.Елисеев – член EASE (Европейской ассоциации научных редакторов).

О.М.Елисеев награжден медалью СССР "За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг." и медалями РФ "50 лет Победы в Великой Отечественной войне", "60 лет Победы в Великой Отечественной войне".

Акчурин Ренат Сулейманович – 60 лет



2 апреля 2006 г. академику РАМН и РАЕН, руководителю отдела сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Ренату Сулеймановичу Акчурину исполнилось 60 лет.

В 1971 г. он окончил Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова и работал в Реутовской городской больнице. В 1973 г. поступил в аспирантуру Всесоюзного научного центра хирургии АМН СССР, последовательно был младшим, а затем старшим научным сотрудником. В 1978 г. Р.С.Акчу-

рин защитил кандидатскую диссертацию на тему "Организация и показания к микрохирургической реплантации пальцев и кисти" и в 1985 г. докторскую диссертацию на тему "Реконструктивная микрохирургия беспалой кисти".

С 1984 г. Р.С.Акчурин работает в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе, руководит отделом сердечно-сосудистой хирургии и ангиологии института клинической медицины им. А.Л.Мясникова. Выполняет все виды операций на сердце и сосудах. Научные исследования и вклад Р.С.Акчурина в практическое здравоохранение связаны со становлением микрохирургии и развитием коронарной микрохирургии. Основные направления его теперешних исследований: реконструктивная микрохирургия коронарных артерий; хирургическое лечение ишемической болезни сердца, заболеваний аорты и ее ветвей, нарушений сердечного ритма; разработка восстановительных микрососудистых вмешательств на позвоночных, почечных и тибциальных сосудах; лазерная ангиопластика; разработка вопросов трансплантации сердца и комплекса "сердце – легкие"; разработка защиты миокарда;

разработка операций при прорастании опухолей в сердце и в магистральные сосуды.

Р.С.Акчурин является президентом Международного общества хирургов им. М.ДеБейки, членом исполкома Международного общества ангиологов, членом Президиума Российского научного общества сердечно-сосудистых хирургов. В 1997 г. Ренат Сулейманович был избран академиком АН Республики Башкортостан, в 1999 г. – академиком АН Республики Татарстан, в 2005 г. – иностранным членом НАН Республики Казахстан, в 2004 г. – почетным профессором Московского государственного университета.

В 1982 г. за работу по экстренной микрохирургии при травматической ампутации пальцев Р.С.Акчурин был удостоен Государственной премии СССР. За участие в создании отечественного стабилизатора миокарда для операций коронарного шунтирования на бьющемся сердце Ренат Сулейманович награжден премией Правительства РФ и премиями Гран-при на Всемирных выставках изобретений и новаций, проходивших в Цюрихе, Брюсселе и Сеуле. В 1996 г. награжден орденом "Знак почета", в 2001 г. – Государственной премией РФ.

II Всероссийская научно-практическая конференция «Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, нефролога, эндокринолога и кардиолога»

Москва, 1–2 марта 2006 г.

Хроника

1–2 марта 2006 г. на базе Российского кардиологического научно-производственного комплекса Росздрава в рамках выполнения Федеральной программы "Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации" проведена II Всероссийская научно-практическая конференция "Артериальная гипертензия в практике врача терапевта, невролога, эндокринолога и кардиолога". В ходе конференции состоялось совещание главных кардиологов и терапевтов субъектов РФ, на котором рассмотрен ход выполнения программы.

В работе конференции приняли участие более 700 специалистов из 87 городов различных областей, краев и округов РФ. Представителей научных и учебных медицинских учреждений было 117 человек, практикующих врачей – более 300, руководителей медицинских подразделений местного ранга (директора учреждений, главные врачи госпиталей, поликлиник, заведующие кафедрами, отделениями, лабораториями) – 121, главных специалистов регионов и руководителей управлений здравоохранения, включая Федеральное агентство и Министерство здравоохранения и социального развития РФ – 68. На конференции присутствовали коллеги из ближнего зарубежья (Украины, Казахстана, Киргизии, Беларуси, Грузии, Узбекистана). С докладами выступали ученые из зарубежных клиник Берлина, Будапешта, Мадрида.

Конференцию открыл академик РАМН и РАН Е.И.Чазов, который подчеркнул актуальность решения проблемы артериальной гипертензии (АГ) для нашей страны, учитывая все возрастающую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и подвел итоги двух лет работы по выполнению Федеральной программы по борьбе с АГ. Картину распространенности АГ в национальном масштабе раскрыл акад. РАМН Р.Г.Оганов, указав, что выборочные исследования, выполненные в последние годы в различных областях и городах страны, показали неизменность ситуации с этим заболеванием: АГ болеют 39% мужчин и 41% женщин. Пути профилактики, диагностики и лечения АГ обозначены в новых российских рекомендациях, с которыми познакомила аудиторию проф. И.Е.Чазова. Целевыми уровнями артериального давления (АД) при лечении АГ приняты значения менее 140/90 мм рт. ст. При сочетании АГ с сахарным диабетом или поражением почек рекомендуется уменьшать АД ниже 130/80 мм рт. ст. Индивидуальная тактика ведения пациента основывается на оценке сердечно-сосудистого риска. К наиболее значимым факторам риска сердечно-сосудистых осложнений следует относить возраст (мужчины старше 55 лет, женщины старше 65 лет), курение, дислипидемию, отягощенный семейный анамнез, избыточную массу тела и некоторые другие. По результатам исследований ГНИЦ ПМ рассчитаны таблицы суммарного риска смерти от ССЗ для населения России с учетом образовательного статуса, так как для нашей страны уровень образования является мощным фактором, определяющим различия в смертности.

На конференции подробно была обсуждена многогранность поражающего влияния АГ на органы и системы человека, в том числе роль АГ в нарушениях мозгового кровообращения (доклад проф. Е.В.Ощепковой, РКНПК член-корр. РАМН З.А.Суслина, НИИ неврологии), функции почек (акад. РАМН Н.А.Мухин, ММА им. И.М.Сеченова; проф. А.С.Галевич, Казанский мед. институт), сердца (проф. С.А.Бойцов, РКНПК), психических функций в результате органического поражения головного мозга (проф. О.Д.Остроумова, МГМСУ), метаболизма и поражения сосудов (проф. Д.В.Небиеридзе, ГНИЦПМ; проф. С.В.Недогода, Волгоград).

Ряд докладов был посвящен особенностям диагностики АГ и лечения различных континентов больных: у лиц разного возраста (проф. О.Д.Остроумова, МГМСУ), женщин (проф. М.Г.Глезер, ММА им. И.М.Сеченова), у подростков (проф. О.А.Кисляк, Москва), а также больных с часто встречающейся сочетанной патологией, а именно: с ишемической болезнью сердца (ИБС) (проф. Ю.А.Карпов, РКНПК) и хронической сердечной недостаточностью (проф. С.В.Шалаев, Тюмень), сахарным диабетом (проф. М.В.Шестакова, Эндокринологический научный центр).

Отдельная секция была посвящена проблеме профилактики АГ в различных регионах России и ближнего зарубежья (проф. А.Н.Закирова, Уфа; член-корр. РАМН И.В.Медведева, Тюмень; проф. И.Э.Адзерихо, Беларусь), были сделаны доклады о возможностях и методиках определения АД (проф. Ж.Д.Кобалава, УДН, Москва; проф. А.Н.Рогоза, РКНПК).

Во время конференции проводилась видеотрансляция заседаний в Санкт-Петербург, Астрахань и Ростов-на-Дону, что позволило расширить аудиторию слушателями на местах.

Доклады и дискуссии позволили всесторонне обсудить современные рекомендации по диагностике и лечению АГ.

Второй день работы конференции был целиком посвящен анализу выполнения Федеральной целевой программы (ФЦП) "Профилактика и лечение артериальной гипертензии". В докладе заместителя руководителя Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию акад. РАМН В.И.Сергиенко была дана оценка работы органов здравоохранения по выполнению ФЦП, отмечены недостатки в ее развертывании на уровне регионов и даны рекомендации по более эффективному выявлению больных с АГ и их диспансерного наблюдения. Подходы к решению проблемы АГ были освещены и в докладе главного кардиолога Минздравсоцразвития РФ акад. РАМН Р.Г.Оганова.

Конкретные данные о ходе реализации ФЦП по АГ в целом по России в 2005 г., о положительных и отрицательных тенденциях прозвучали в сообщении проф. Е.В.Ощепковой и проф. С.А.Шальной. Опыт проведения ФЦП в регионах поделились представитель Северо-Западного федерального округа член-корр. РАМН Е.В.Шляхто, проф. П.Я.Довгалевский (Саратовский НИИ кардиологии), главный терапевт Управления здравоохранения Красноярского края Л.И.Кононова.

Приоритетность в борьбе с АГ была отдана профилактическому направлению, поэтому особое внимание конференции было уделено работе школ здоровья для больных с АГ. О высокой эффективности такого вида сотрудничества с пациентами говорила проф. А.М.Калинина (ГНИЦПМ), о своем богатом опыте профилактической работы с больными АГ в Московской области сообщил главный кардиолог области проф. Ю.М.Поздняков. В выступлении с места д.м.н. С.С.Якушин (Рязань) сообщил об эффективности просвещения больных с АГ и хронической сердечной недостаточностью в амбулаторной практике и указал на необходимость развивать структуру профилактических доврачебных кабинетов.

Конференция приняла резолюцию с конкретными предложениями по усилению борьбы с артериальной гипертензией.

Принято предложение главного кардиолога Республики Татарстан проф. А.С.Галевича о проведении III Всероссийской конференции по артериальной гипертензии 1–2 марта 2007 г. в г. Казани.

Международные научные мероприятия

<p>Июнь</p> <p>1–3 Третий Всемирный форум по сердечно-сосудистым клиническим испытаниям Канны, Франция</p> <p>12–15 XVI Европейский съезд по гипертензии Мадрид, Испания</p> <p>15–17 Европейский междисциплинарный конгресс по эндovasкулярной терапии Канны, Франция</p>	<p>17–20 Сердечная недостаточность 2006 Хельсинки, Финляндия</p> <p>18–22 XIV Международный симпозиум по атеросклерозу Рим, Италия</p> <p>28–1.07 33-й Международный конгресс по электрокардиографии Кельн, Германия</p>	<p><i>по изучению артериальной гипертензии при беременности</i> Лиссабон, Португалия</p> <hr/> <p>Сентябрь</p> <p>2–6 Всемирный конгресс кардиологов 2006 Барселона, Испания</p> <hr/> <p>Октябрь</p> <p>15–19 21-я Научная конференция Международного общества артериальной гипертензии Фукуока, Япония</p>
<p>Июль</p> <p>2–5 15-й Всемирный конгресс Международного общества</p>		

Российские научные мероприятия

<p>Июнь</p> <p>1–2 Всероссийская научно-практическая конференция "Неотложные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях" Москва</p> <p>7–10 VIII Московский международный курс по рентгеноэндovasкулярной хирургии врожденных и приобретенных пороков сердца, коронарной и сосудистой патологии Москва</p> <p>21–23 Актуальные вопросы кардиохирургии. Юбилейная конференция, посвященная памяти акад. РАМН Е.Н.Мешалкина Новосибирск</p>	<p><i>в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний".</i> Российско-американско-израильский кардиологический саммит Москва</p> <p>14–15 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием "Некоронарогенные заболевания миокарда: диагностика, лечение, проблемы профилактики" Санкт-Петербург</p> <p>14–16 Всероссийская научно-практическая конференция "Успехи современной электрофизиологии в эксперименте и клинике" Казань</p>	<p>Октябрь</p> <p>10–12 Российский национальный конгресс кардиологов Москва</p> <hr/> <p>Ноябрь</p> <p>9–10 Российская научно-практическая конференция "Атеросклероз: проблемы и решение" Санкт-Петербург</p> <p>9–11 XIII Научно-практическая конференция с международным участием "Актуальные вопросы кардиологии" Тюмень</p>
<p>Сентябрь</p> <p>13–15 V Международный конгресс "Новейшие достижения"</p>	<p>24 Всемирный день сердца Томск</p>	<p>Декабрь</p> <p>6–8 Конференция ОССН "Сердечная недостаточность" Москва</p>

Патенты, полученные РКНПК в 2005 г.

№2187309 "Средство, влияющее на артериальное давление" – защищены новые фосфорсодержащие производные S-алкилизотиурония, обладающие выраженным длительным гипертензивным действием: возрастает периферическое сосудистое сопротивление, увеличивается ударный объем и центральный объем циркулирующей крови.

№2248206 "Лекарственный препарат для лечения хронической сердечной недостаточности" – у больных с легкой и умерен-

ной сердечной недостаточностью препарат "Проксадолол" вызывает снижение функционального класса сердечной недостаточности, улучшает качество жизни, расширен арсенал эффективных и безопасных отечественных средств для лечения хронической сердечной недостаточности.

№2260598 "Пептид, обладающий способностью ингибировать миграцию моноцитарных клеток, стимулированную белком MCP-1" – новый оригинальный пептид, проявляющий противвос-

палительные свойства, использование которого в кардиологии позволит предотвращать развитие острых коронарных состояний и рестенозов.

№2261446 "Способ диагностики миксомы сердца" – суть метода заключается в том, что при анализе опухоли сердца определяют уровень экспрессии набора генов – экспрессионных маркеров, отношение уровня экспрессии каждого гена и по значениям этого отношения диагностируют миксому.

торасемид
Диувер

*Петлевой диуретик
нового поколения*



Клинические преимущества:

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



PLIVA  **cardio**

 **PLIVA**

Представительство компании «ПЛИВА ХРВАТСКА д.о.о.», 117416, Москва, ул. Новочеремушкинская, д. 61
Тел. (495) 937-23-20; факс (495) 937-23-21; e-mail: moscow@pliva.ru; <http://www.pliva.ru>

Рег. уд. № ЛС-001027 от 18.12.2005

Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг №28

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



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



БЕРЛИН-ХЕИМ
МЕДФАРМ