

Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА



Том II (XIV)

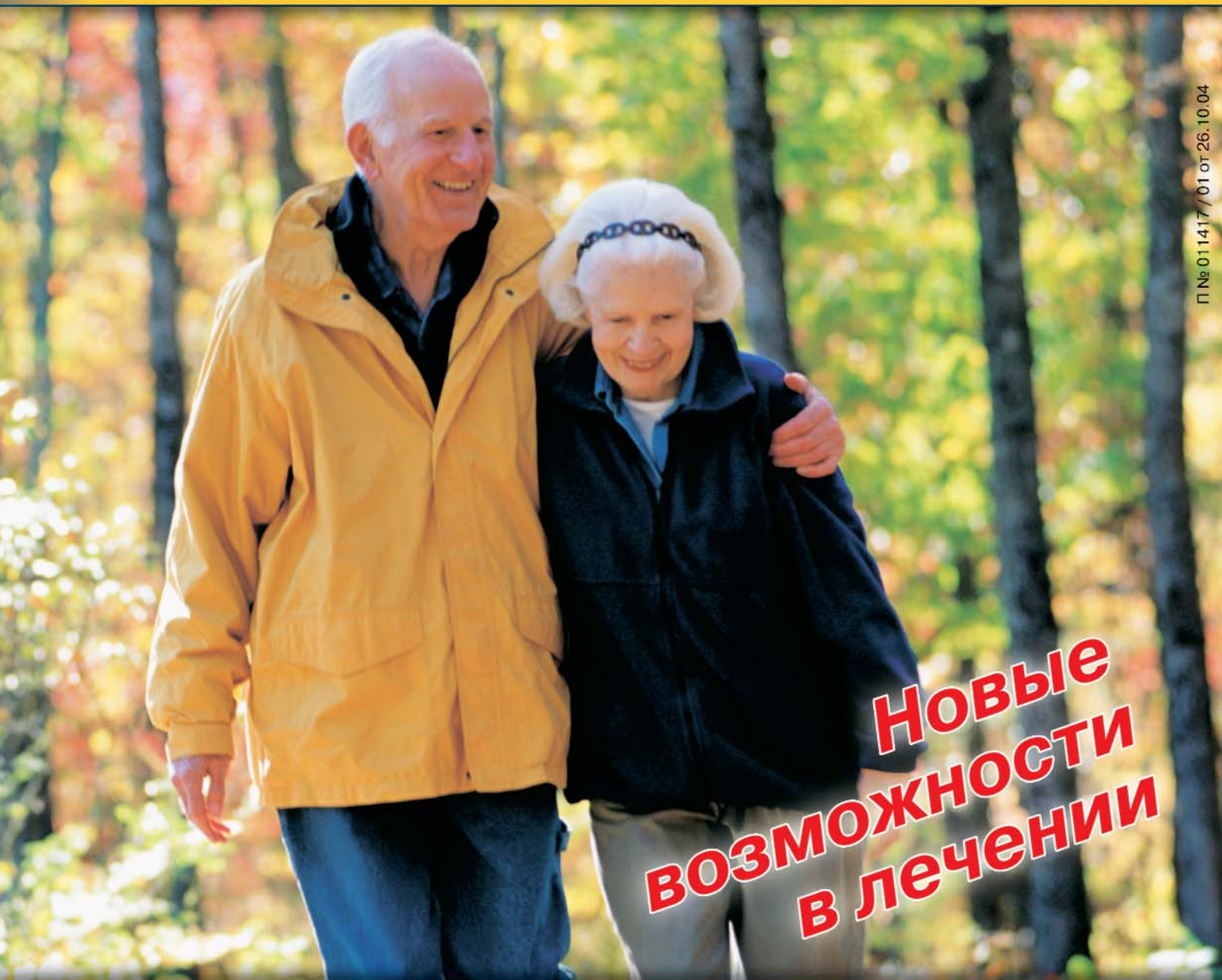
№ 1

2007

Небиволол, 5 мг № 14

Небилет

2,5—5 мг 1 раз в сутки



**НОВЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ
В ЛЕЧЕНИИ**

- ✦ Уникальный двойной механизм действия
- ✦ Единственный высокоселективный β_1 -адреноблокатор, восстанавливающий функцию эндотелия
- ✦ Доказанный ангио- и кардиопротективный эффект
- ✦ Непревзойденная безопасность у пациентов с сахарным диабетом и хроническими обструктивными заболеваниями легких



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

<http://www.berlin-chemie.ru>

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 II (XIV)
2007

Редакционная коллегия:

Главный редактор Е.И. Чазов

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

Зарегистрирован в Государственном Комитете Российской Федерации по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371
Тираж: 3000 экз.
©2007, «Медиа Медика»

Передовая статья

А.В.Тимофеева, Л.Е.Горюнова, Г.Л.Хаспеков, Д.А.Ковалевский, А.В.Скамров, О.С.Булкина, К.А.Талицкий, Ю.А.Карпов, Р.Ш.Бибилашвили. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертензией

Оригинальные статьи

О.И.Писаренко, В.С.Шулъженко, И.М.Студнева, А.А.Тимошин. Модифицированная реперфузия уменьшает повреждения изолированного сердца крысы после ишемии

Ф.Т.Агеев, Я.А.Орлова, Э.Ю.Нуралиев, О.Н.Балдина, Т.В.Фофанова, Е.Б.Ярочая. Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца

О.О.Фаворова, Т.Я.Николаева, С.А.Чугунова, М.Г.Парфенов, О.В.Кобылина, М.А.Судомойна, А.Б.Гехт, Е.И.Гусев. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертензии при разных типах инсульта у якутов

Г.Н.Соболева, С.Ю.Горельцева, В.И.Федорова, Т.Г.Пухальская, О.А.Погорелова, Н.В.Дробкова, В.С.Кудрин, П.М.Клодт, А.Н.Рогоза, Т.В.Балахонова, Г.В.Рябыкина, Л.Е.Самойленко, Ю.А.Карпов. Серотонин, психоvegetативный статус, перфузия миокарда и функциональное состояние эндотелия при кардиальном синдроме X

М.М.Салтыкова, Г.И.Хеймец, А.В.Певзнер, Л.Л.Кондратюк, А.Н.Рогоза. Динамика вольтажных показателей комплекса QRS при изменении положения тела

Обзоры

В.К.Лазуткина, Н.А.Миронова, С.П.Веселова, И.Е.Чазова. Легочный капиллярный гемангиоматоз (обзор литературы и описание случая)

А.В.Ваваев, Е.Г.Тищенко, Л.И.Бурячковская, В.Л.Голубых, А.В.Максименко. Сосудистая стенка: оксидативное поражение и внеклеточная защита антиоксидантными ферментами

И.С.Федотенков, Т.Н.Веселова, С.К.Терновой, В.Е.Синицын. Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике кальциноза коронарных артерий

Лекция

А.С.Сула, Г.В.Рябыкина, В.Г.Гришин. Дисперсионное картирование – новый метод анализа ЭКГ. Биофизические основы электродинамической модели биогенератора сердца

Исторические заметки

А.Л.Мясников о С.П.Боткине (из вступительной статьи к книге С.П.Боткина "Курс клиники внутренних болезней")

Юбилейные даты

Розенштраух Леонид Валентинович (к 70-летию со дня рождения)

Смирнов Владимир Николаевич (к 70-летию со дня рождения)

Хроника, информация, календарь проведения научных мероприятий

I Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность, 2006»
Календарь проведения научных мероприятий

Editorial

5 A.V. Timofeeva, L.E. Goryunova, G.L. Khaspekov, D.A. Kovalevsky, A.V. Skamrov, O.S. Bulkina, K.A. Talitsky, Yu.A. Karpov, R.Sh. Bibilashvili. Pharmacogenetics, pharmacogenomics in the light of essential hypertension-associated problems

Original Articles

13 O.I. Pisarenko, V.S. Shulzhenko, I.M. Studneva, A.A. Timoshin. Modified reperfusion alleviates isolated rat heart damage after ischemia

17 F.T. Ageev, Ya.A. Orlova, E.Yu. Nuraliev, O.N. Baldina, T.V. Fofanova, E.B. Yarovaya. Pulse wave velocity is a predictor of cardiovascular events in males with coronary heart disease

22 O.O. Favorova, T.Y. Nikolaeva, S.A. Cbugunova, M.G. Parfenov, O.V. Kobylina, M.A. Sudomoina, A.B. Guekbt, E.I. Gusev. Contribution of genetic factors in the development of arterial hypertension at the different types of stroke in yakuts

26 G.N. Soboleva, S.Yu. Goreltseva, V.I. Fedorova, T.G. Pukhalskaya, O.A. Pogorelova, N.V. Drobkova, V.S. Kudrin, P.M. Klodt, A.N. Rogoza, T.V. Balakhonova, G.V. Ryabykina, L.E. Samoilenko, Yu.A. Karpov. Serotonin, psychovegetative status, myocardial perfusion, and endothelial function in cardiac syndrome X

32 M.M. Saltykova, G.I. Kheimets, A.V. Pevzner, L.L. Kondratuk, A.N. Rogoza. Dynamics of QRS voltage in tilt test

Reviews

37 V.K. Lazutkina, N.A. Mironova, S.P. Veselova, I.Ye. Chazova. Pulmonary capillary hemangiomas (a review of literature and a case report)

41 A.V. Vavaev, E.G. Tishchenko, L.I. Buryachkovskaya, V.L. Golubykh, A.V. Maksimenko. The vascular wall: oxidative lesion and extracellular protection with antioxidative enzymes

45 I.S. Fedotenkou, T.N. Veselova, S.K. Ternovoy, V.E. Sinitsyn. Role of multislice computed tomography in the diagnosis of coronary arterial calcification.

Lecture

49 A.S. Sula, G.V. Ryabykina, V.G. Grisbin. Dispersion mapping is a new method for ECG analysis. Biophysical bases of an electrodynamic cardiac biogenerator model

Historical Essay

57 A.L. Myasnikov about S.P. Botkin (from the introductory article to the book "A course of internal medicine" by S.P. Botkin)

Anniversaries

63 L.V. Rozensbtraukh (on the occasion of his 70th birthday)

64 V.N. Smirnov (on the occasion of his 70th birthday)

Current Events, Information, Schedule of Scientific Measures

65 The First Congress of the Heart Failure Specialists "Heart Failure, 2006"

65 Schedule of Scientific Measures

*А.В.Тимофеева, Л.Е.Горюнова, Г.Л.Хаспеков, Д.А.Ковалевский, А.В.Скамров,
О.С.Булкина, К.А.Талицкий, Ю.А.Карпов, Р.Ш.Бибилашвили*

Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертонией

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

*A.V. Timofeeva, L.E. Goryunova, G.L. Khaspekov, D.A. Kovalevsky, A.V. Skamrov, O.S. Bulkina,
K.A. Talitsky, Yu.A. Karpov, R.Sh. Bibilashvili*

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

PHARMACOGENETICS, PHARMACOGENOMICS IN THE LIGHT OF ESSENTIAL HYPERTENSION-ASSOCIATED PROBLEMS

Несмотря на внушительный арсенал современных антигипертензивных препаратов (АГП), проблема повышения эффективности лечения артериальной гипертонии (АГ) – одна из наиболее актуальных в здравоохранении экономически развитых стран. Анализ медицинской практики в США показывает [1–6], что целевые уровни артериального давления (АД) достигаются не более чем у 30% больных АГ, получающих антигипертензивную терапию (АГТ) [7]. В последнее время появляется все больше данных о том, что причиной этого являются не только вопросы приверженности лечению и организации здравоохранения, но в значительной степени и индивидуальные особенности организма, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику АГП у конкретного больного. Это обстоятельство не учитывают в обычной клинической практике. Отклонения от средних фармакокинетических и фармакодинамических характеристик лекарств могут быть обусловлены индивидуальными свойствами лекарственных мишеней или ферментов, ответственных за транспорт и метаболизм лекарств. Помимо таких очевидных причин, как сопутствующие заболевания или лекарственные взаимодействия, эти отклонения могут быть детерминированы полиморфизмом генов, продукты которых являются мишенями для лекарства или участвуют в его метаболизме, соматическими мутациями (особенно связанными с утерей гетерозиготности в расселяющихся мультипотентных клетках), деметилированием или метилированием промоторов "молчащих" генов и др.

Успешное завершение в начале XXI века программы "Геном человека" создало предпосылки и необходимый молекулярно-биологический инструментарий для разработки индивидуальных средств лечения и диагностики. Можно упомянуть высокопроизводительные методы анализа полиморфизма генов (например, "НарМар") или кДНК'овые и олигонуклеидные матрицы (microarray) для анализа транскрипции генов и

SNP-генотипирования, быстро действующие автоматы для определения полимеразной цепной реакции – ПЦР (real time PCR) и пиросиквенса. Следует также упомянуть о быстро растущем арсенале белковых матриц, создаваемых на основе моноклональных антител, и аппаратов для быстрого определения аффинности с помощью плазмонного резонанса (Proteon, Biacore).

На основании этих и аналогичных молекулярно-биологических инструментов за последние 6 лет родились и бурно развиваются три новые дисциплины в фармакологии: токсикогеномика, фармакогеномика и фармакогенетика, данные которых наряду с данными классических фармакокинетики и фармакодинамики могут в скором времени стать обязательными для регистрации новых лекарств и новых их комбинаций. Формы соответствующей документации FDA в США уже обсуждаются [8–10].

Многочисленные примеры успешного применения этих методов для выбора (из нескольких вариантов) оптимальной для данного пациента терапии, отказа от заведомо бесполезного или высокотоксичного для данного больного препарата представлено в литературе уже немало [11–17]. Обсуждаются и причины медленного распространения этих методов в обычной клинической практике, несмотря на их высокую эффективность [18]. Для более широкого внедрения этих методов в практику представляется очевидной необходимость разработки специализированных для каждого заболевания упрощенных вариантов анализа как картины транскрипции, так и карты полиморфизма ограниченной выборки наиболее информативных для данной болезни генов. Отдельного рассмотрения заслуживает применение фармакогеномных подходов для поиска новых мишеней для терапии и предсказания отдаленных последствий продолжительного лечения [19–21].

Фармакогеномика для фармаколога, изучающего действие определенного препарата, или молекулярного биолога, занимающегося изуче-

нием определенного заболевания, и, наконец, для наблюдающего конкретного больного практикующего врача – несколько разные области знания, имеющие дело с различным спектром анализируемых генов. В отличие от фармакогенетического фармакогеномный подход предполагает анализ не одной определенной мишени (гена) на фоне в среднем одинаковой среды, а целого спектра индивидуально варьируемых мишеней.

Мы исследовали эти спектры применительно к гипертонической болезни (ГБ), или эссенциальной гипертензии.

При изучении причин индивидуальной неэффективности в среднем эффективных препаратов используют два основных подхода: исследование полиморфизма генов-кандидатов в геноме и влияния последних на фармакокинетику и фармакодинамику или измерение изменения транскрипции генов (по возможности непредвзятого списка всех аннотированных генов) при использовании данного лекарства или данного метода лечения.

Полиморфизм всех генов, продукты которых взаимодействуют с лекарствами, используемыми для лечения АГ, или определяют их биодоступность и время полувыведения, хорошо исследованы и описаны во многих обзорах [22–29], в том числе и на русском языке [30]. Наиболее полное описание влияния полиморфизма генов основных участников регуляции АД и ферментов метаболизма применяемых лекарств представлено в обзоре P.Mellen, D.Herrington [31]. Исходный список генов-кандидатов составляют на основе знания, накопленного за предыдущие годы исследований, обо всех участниках процесса регуляции АД (ангиотензин, эндотелины, вазопрессин, брадикинин, альдостерон, простагландины, натрийуретический фактор, адреналин и др.). В список включают все их рецепторы, ферменты, участвующие в их синтезе, деградации и секреции, передаче сигнала от их рецепторов к исполнительным механизмам, ионные насосы и др. Это молекулярно-биологический список. Он включает 75–150 генов [32]. Отдельно по каждому классу лекарств составляют список генов-кандидатов, обеспечивающих процессинг лекарства, его транспортировку и деградацию и/или выведение. Для каждого класса лекарств таких генов 5–10, а всего для АГП набирается 30–40 генов. Это фармацевтический список, так называемые предвзятые (supervised, biased) списки.

Непредвзятые списки (nonbiased) получают из сравнения картин экспрессии всех генов у нормальных и имеющих АГ лабораторных животных. Но такие сравнения должны проводиться отдельно для каждого органа или ткани и могут включать дополнительные гены (избыточный список генов), активность которых меняется из-за изменения активности генов, непосредственно реагирующих на стимул (например, на лекарство или бессолевую диету). Такие избыточные списки включают обычно 1500–3000 генов. Причины возникающей избыточности хорошо проиллюстрированы в работе В.Джое и соавт. [33].

Из 75–150 генов-кандидатов, экспрессия которых определяет гомеостаз АД, только для 12–15 генов частота выявления функционального по-

лиморфизма превышает уровень 2–5% для минорного аллеля [32]. Это уровень, который может иметь значение в практической медицине, для того чтобы вместо метода проб и ошибок при выборе терапии врач мог исключить заведомо неэффективную для данного пациента схему лечения. Число генов и полиморфизмов в этом списке достаточно ограничено, чтобы стать применимым в практических целях. Это список для практикующего врача. Можно ожидать появления диагностических наборов на его основе. Ни один из этих часто встречающихся полиморфизмов не коррелирует с АГ и встречается одинаково часто как в популяции людей с нормальным АД, так и в популяции лиц с АГ. При этом многие из этих полиморфизмов влияют на квазистационарную концентрацию продуктов этих генов или эффективность их взаимодействия с партнерами, а также оказывают влияние на рефрактерность больного к тому или иному лекарству или использованию бессолевой диеты. К сожалению, однако, в большинстве случаев разные авторы по не очень понятным причинам в исследованиях получают разные результаты. Причиной может быть отсутствие в каждом из исследований данных полиморфизма по полному списку этих генов или отсутствие в современной модели гомеостаза АД существенных элементов.

Транскрипция генов с помощью микроэрейной технологии (матриц для транскрипции) измеряется не только для составления списка генов-кандидатов для анализа полиморфизма. Эта технология используется и для прямого изучения индивидуальной чувствительности к АГП и диетам. Она основана на измерении активности генов (транскрипции) и изменения их активности при лечении или в доклиническом исследовании препарата на экспериментальных животных. Как уже упоминалось, такие сравнения должны проводиться отдельно для каждого органа или ткани, и для человека они практически ограничиваются только анализом активности генов в клетках крови. Надо отметить, что опубликованных данных об исследованиях по этому направлению при ГБ очень мало.

Следует отметить работы по изучению индукции транскрипции генов с помощью солевой диеты у крыс с нормальным АД и крыс со спонтанной АГ, чувствительных к солевой диете, и специально "сконструированных" для этих экспериментов конгенных линий крыс, имеющих замещения в участках хромосом, потенциально ответственных за АГ и переносящих этот признак вместе с переносом участка хромосомы от донора к реципиенту. Всего таких зон у крыс 16. Успешный перенос этого фенотипического признака вместе с переносом части хромосомы может свидетельствовать о существовании наследуемых форм заболевания в отличие от наследуемого фактора риска заболевания.

Две независимые группы исследователей обнаружили соответственно 2470 и 1560 генов, изменявших свою транскрипцию в сравниваемых группах конгенных крыс в ответ на изменение солевой диеты, сопровождающееся изменением АД. Из них только 7 и 14 генов, соответственно, были локализованы в затронутых зонах первой хромосомы BP_SS1b и BP_SS1a чувствительной к

соли линии, и ни один из них не входит в список 75–150 генов-кандидатов, определяющих гомеостаз АД [33, 34].

Подход, использованный в таких исследованиях по всем 16 зонам, увеличивает список генов-кандидатов в качестве генов-участников процессов регуляции АД до 265, но, к сожалению, в основном за счет генов с неизвестной функцией. В аналогичном исследовании, но с заменой целой 13-й хромосомы, обнаруживали изменения в транскрипции 60 генов в медуллярной зоне почки, 45 из которых имеют определенную функцию и локализацию в геноме, но только один из них кодируется замененной хромосомой и не входит в список 150 генов-кандидатов, влияющих на регуляцию АД [35].

Здесь необходимо отметить, что полный список генов (около 3000), транскрипция которых изменяется под действием солевой диеты и/или в результате замещения части хромосомы, включает в себя гены, входящие в список 75–150 функциональных генов-кандидатов, влияющих на регуляцию АД. Однако мутированные гены, определяющие наследуемый признак зависимой от соли АГ, кодируемые в переносимых участках хромосом, всегда оказываются вне этого списка. Интересно, что обратное для этих генов тоже верно. Мутации и функциональные полиморфизмы, влияющие на свойства или продукцию кодируемых ими белков, не коррелируют с АГ и, соответственно, встречаются одинаково часто у здоровых людей и больных АГ.

Это, вероятно, свидетельствует о том, что даже основные гены, продукты которых несомненно участвуют в процессах регуляции АД, еще не до конца выявлены. Хорошей иллюстрацией этого утверждения является анализ активности и полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), одного из ключевых звеньев системы регуляции АД и одной из наиболее популярных в течение последних десятилетий мишеней для лекарственной терапии АГ. Интересно, что другой фермент, в той же мере участвующий в метаболизме ангиотензина – АПФ2 (он же рецептор вируса атипичной пневмонии), – до последних лет вообще не рассматривался в качестве участника в системе регуляции АД. Для АПФ2, так же как и для АПФ, субстратом являются ангиотензин I и дополнительно еще desArg брадикинин и ангиотензин II, так что суммарный эффект от АПФ2, в противоположность действию АПФ, сводится к снижению АД [36]. В той же степени недооцененными оказались гены факторов транскрипции и факторов, обеспечивающих межклеточную коммуникацию, и их рецепторов. То же самое относится и к металлопротеиназам и сериновым протеазам. Именно эти гены изменяют экспрессию в ответ на солевую диету или применение диуретиков в экспериментах на животных.

Наконец, следует отметить, что у трансгенных мышей, не имевших активного гена урокиназы, АД неожиданно оказалось сниженным. Находка, которая может привести к неизвестному еще механизму регуляции АД, возможно, связанному со способностью тканевого активатора плазминогена расщеплять NMDA-рецептор.

Другая причина несовпадения списка генов, кодирующих наследуемую чувствительную к со-

ли АГ, и списка генов, участвующих в регуляции АД, но не определяющих наследования АГ как болезни, возможно, заключается в том, что последние относятся к генам, кодирующим исполнительные механизмы, обеспечивающие поддержание АД, и их малоэффективная работа может быть компенсирована увеличением концентрации продуктов этих генов.

В свете проведенного за последние годы широкого скрининга генов-кандидатов на непосредственное участие в регуляции АД и значительного расширения этого списка следует ожидать смещения интереса исследователей, занимающихся изучением полиморфизма генов и разработкой новых лекарственных средств, от исполнительных механизмов к регуляторным. Ранее исследования были сосредоточены вокруг ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, адренергической системы, системы ионных каналов, кинин-калликреиновой и фибриногеновой систем. Новыми мишенями, вероятно, станут наряду с другими и ферментные системы метаболизма триптофана, определяющие синтез серотонина, мелатонина, глицина, глутаминовой кислоты и кинуреновой кислоты (кинурената) и связанных с ними рецепторов – никотиновых, серотониновых и глутаматных.

Транскриптом клеток крови. Особняком стоят исследования изменения картины экспрессии генов в лейкоцитах крови больных АГ. Таких работ в связи с ГБ пока опубликовано только две. Это работа H.Chon и соавт. [37] и наше недавнее сообщение [38]. Основная задача, которая решалась в этих работах, не связана напрямую с проблемой персонализации лечения, а скорее с вопросом, в какой степени изменения в экспрессии генов в лейкоцитах периферической крови больных АГ являются обратимыми в результате лечения, а также могут ли такие изменения служить маркерами заболевания и средством мониторинга хода лечения болезни.

Каким образом транскриптом клеток крови может быть связан с АГ? В патогенезе поражения органов-мишеней при АГ большую роль играют клеточные механизмы. Гемодинамическое воздействие повышенного АД на сосудистую стенку запускает внутриклеточные сигнальные пути, в норме предназначенные для проведения сигналов от рецепторов ростовых факторов [39–43]. В результате активируются такие клеточные реакции, как воспаление, пролиферация и апоптоз [44]. Недавно было показано, что аналогичные изменения в ответ на механические стимулы происходят не только в сосудистой стенке, но и в клетках крови [45–47], что приводит к активации лейкоцитов, продукции ими активных форм кислорода и инициации неспецифического воспаления в сосудистой стенке с повреждением ее эндотелия [48]. Показано, что лейкоциты, выделенные из крови больных АГ, активнее продуцируют супероксид-анион, чем лейкоциты, взятые из крови здоровых лиц; в то же время уровень восстановленного глутатиона в крови у первых в 2 раза выше, чем у вторых, что свидетельствует о наличии системного окислительного стресса [49]. Большинство внутриклеточных сигнальных путей влияет на экспрессию определенных генов. Поэтому анализ экспрессионной активности этих генов в лейкоцитах может указать на осо-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=20)

Номер образца*	Стадия ГБ	Возраст, лет	Пол	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ОХС, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л	Лейкоциты, $\times 10^9/л$	ПОМ и АКС	Терапия на момент взятия крови
H1	II	61	Ж	160	100	5,0	5,9	79	5,1	ПА, ГЛЖ	Валсартан
H2	III	69	М	130	90	4,2	4,3	107	5,3	ОНМК	Амлодипин
H3	II	59	М	180	100	6,2	6,3↑	108	6,0	ГЛЖ, НТГ	Валсартан
H4	III	68	Ж	160	100	6,6↑	6,3↑	89	6,1	ТИА, ПА, НТГ	Валсартан
H5	III	66	М	124	80	5,0	4,1	94	4,1	ИБС, ДЭ, ПА, ГЛЖ	Амлодипин
H6	III	68	М	140	80	6,1	4,5	103	4,6	ТИА, ГЛЖ	Амлодипин
H7	III	64	М	150	90	4,4	4,5	124↑	7,0	ИБС, ДЭ, ПА	Амлодипин
H8	III	66	М	140	80	7,6↑	5,3	118↑	5,4	ИБС, ПИКС, ДЭ, ТИА, ПА, ГЛЖ	Амлодипин
H9	III	70	Ж	140	80	5,5	6,7↑	104	6,1	ИБС, ПА, СД	Валсартан
H10	III	69	М	140	90	5,1	5,5	101	5,4	ИБС, ДЭ, ПА	Валсартан
H11	III	62	Ж	130	70	6,8↑	6,1	79	6,1	ИБС, ДЭ ТИА, ГЛЖ, НТГ	Амлодипин
H12	III	67	М	170	100	8,8↑	5,6	103	6,2	ИБС, ПА	Валсартан
H13	II	65	М	140	80	7,4↑	4,7	107	4,9	ГАС (II)	Валсартан
H14	I	63	М	180	100	4,1	5,8	80	4,9	Нет	–
H15	II	53	М	150	100	6,1	5,9	82	4,1	ПА, ГЛЖ	–
H16	II	60	М	180	100	7,9↑	5,7	124↑	5,1	ПА	–
H17	I	47	Ж	160	100	6,1	5,9	95	5,5	Нет	–
H18	III	57	Ж	170	110	6,8↑	6,5↑	92	5	ИБС, НТГ	–
H19	II	39	Ж	170	100	5,9	5,4	74	5	ГАС (II)	–
H20	II	61	М	170	90	7,8↑	6,5↑	104	4,9	ПА, НТГ	–

Примечание. Ж – женщины, М – мужчины;

САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД на момент взятия крови;

ОХС – общий холестерин;

ПОМ – поражения органов-мишеней, АКС – ассоциированные клинические состояния (в соответствии с рекомендациями ВНОК по АГ);

ГЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка;

ГАС – гипертоническая ангиопатия сетчатки (в скобках – степень по Salus);

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз;

ТИА – транзиторные ишемические атаки;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия;

ПА – периферический атеросклероз (гемодинамически значимое – более 50% – стенозирование сонных артерий и/или артерий нижних конечностей);

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, СД – сахарный диабет.

В соответствующих графах указано содержание лейкоцитов, а также значения уровней глюкозы, креатинина, ОХС, креатинина в сыворотке крови натощак на момент взятия крови.

бенности лейкоцитарного микроокружения. Наконец, какова бы ни была причина возникновения устойчивой АГ, наличие ее всегда коррелирует с возникновением и усугублением структурных изменений сосудистой стенки – атерогенезом, который в свою очередь, замыкая петлю обратной связи, становится независимым от первичной причины источником развития АГ. При этом реализация такого механизма усугубления патологии может привести к рефрактерности больного к первоначально эффективным лекарствам.

Одной из причин возникновения структурных изменений сосудов при АГ является воспалительная инфильтрация сосудистой стенки активированными клетками крови, приводящая к снижению эластических свойств сосудов, ускорению атерогенеза, активации свертывающей системы, и, следовательно, к увеличению риска сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

Очевидно также, что клетки крови должны реагировать и на лекарственную терапию. Эти обстоятельства и определяют выбор лейкоцитов периферической крови в качестве объекта исследования при АГ и реакции организма на АГТ. Хотя лейкоциты и не могут сами по себе быть ответственными за развитие АГ, но изменение их транскриптома может служить, с одной стороны, показателем эффективности лекарственной терапии, а с другой – ее объектом, так как целью терапии должно быть не только снижение АГ, но и восстановление нормального, не "воспаленного" статуса лимфоцитов периферической крови.

Для выявления у больных АГ генов с измененной экспрессионной активностью (по сравнению с их активностью у здоровых доноров) в обоих случаях был применен метод транскрипционных матриц, позволяющий анализировать экспрессию нескольких тысяч генов одновременно. Обе работы носят характер пилотного исследования с числом пациентов в группах не более 7. Нашей задачей было выявление общих для всех больных АГ изменений активности генов, не зависящих от стадии болезни и проводимого лечения, поэтому мы не применяли жесткие критерии при отборе пациентов. H.Chon и соавт. исключали данные больных, у которых в результате лечения не нормализовался уровень АД и имелись признаки повреждения органов и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы или почечной недостаточности и метаболического синдрома. Было отмечено изменение активности 680 генов, большая часть из которых показывала корреляцию с полом. После лечения ингибиторами АПФ (3 человека) или β -блокаторами (3 человека) уровень экспрессии почти всех генов нормализовался. Изменения активности 10 цитокиновых генов, 4 генов рецепторов серотонина, гена рецептора ангиотензина II и гена эндотелинпревращающего фермента были подтверждены сопряженной реакцией обратной транскрипции и ПЦР (ОТ-ПЦР). Авторы отметили сходство наблюдаемых изменений в экспрессии генов с таковыми при атеросклерозе. К сожалению, разброс результатов по отдельным больным и здоровым донорам

Таблица 2. Список 25 транскриптов, дифференциально экспрессирующихся в двух группах пациентов ("Н+Т" – все "леченые" пациенты, "Н" – все "нелеченые" больные ГБ).

Символ гена	Имя гена, свойства	Н+Т		Н	
		К	p	К	p
I. Цитокины и рецепторы, регуляция воспалительного процесса					
CX3CR1	Рецептор 1 хемокина группы CX3C (Cx3CL1), атерогенез	3,8↑	0,00025	5,4↑	0,00091
CXCR4	Рецептор 4 хемокина группы CXС (CxCL12,SDF1), корецептор вируса HIV	2,1↓	0,00025	2,6↓	0,00063
CAGC	S100A12, кальцийсвязывающий белок	1,8↑	0,0092	1,7↑	0,054
OSM	Онкостатин М, калгранулин С, цитокин, воспалительный фактор	1,2↓	0,1	2,6↓	0,00041
II. Апоптоз					
P53	Белок p53, регулятор апоптоза и транскрипции	1,4↑	0,003	1,8↑	0,0084
CASP4	Каспаза 4, цистеиновая протеаза	3,6↑	0,0036	4,1↑	0,0063
CASP2	Каспаза 2, цистеиновая протеаза	1,7↑	0,0013	1,9↑	0,00091
CASP8	Каспаза 8, цистеиновая протеаза	3,9↑	0,00017	6,1↑	0,00021
III. Регуляция транскрипции					
EGR1	Транскрипционный фактор, онкосупрессор, регулятор генов системы активного кислорода и Na/K-насоса	4,9↓	0,00006	1,4↓	0,064
FLI1	Транскрипционный фактор, фактор интеграции вируса лейкемии Френда, регулятор генов гемостаза и гематопоза	1,3↑	0,042	1,6↑	0,0012
UBID4	DPF2. Zn-зависимый фактор транскрипции, ответственный за ускорение пролиферации и апоптоза гемопозитических клеток. Партнер RelB-фактора транскрипции	1,8↑	0,00052	1,8↑	0,0025
MNDA	Транскрипционный фактор, специфичный для миелоидной гранулоцит-макрофагальной линии клеток крови, чувствителен к интерферонам, локализован в ядре	2,4↑	0,012	3,0↑	0,0012
IV. Регуляция MAP-киназного сигнального пути					
PYST1	DUSP6, МКР3. Фосфатаза двойной специфичности, тип 6. Ингибитор ERK2-, ERK1-зависимых ветвей MAP-киназного сигнального пути регулирования апоптоза, пролиферации, дифференцировки и воспаления, усиливает апоптоз. Локализуется в цитоплазме. Активируется ангиотензином II	2,9↑	0,0019	4,2↑	0,00064
PAC1	DUSP2, Фосфатаза двойной специфичности, тип 2, инактивирует ERK1 & ERK2, JNK, p38, ослабляет, вероятно, апоптоз и воспалительный ответ. Локализуется в ядре. Специфичен для гемопозитической линии клеток	4,1↓	2E-06	4,4↓	0,0001
RAFБ1	Гомолог В1 онкогена V-RAF	1,6↑	0,012	1,5↑	0,0097
RAF1	Гомолог 1 онкогена V-RAF	1,6↑	0,0065	1,6↑	0,0046
V. Укладка белков, везикулярный транспорт и стрессорный отклик					
HSPA8	Шаперон А8, белок теплового шока 70kD, тип А8	2,6↑	0,021	4,5↑	0,0012
HSP40	Шаперон 1, белок теплового шока 40kD, тип 1	1,7↓	0,00005	2,0↓	0,0001
GDI1	Регулятор везикулярного транспорта белков	1,3↑	0,018	1,4↑	0,025
GDI2	Регулятор везикулярного транспорта белков	2,8↑	0,0036	3,5↑	0,0084
IGF2R	CD222. Внутриклеточный и внеклеточный рецептор инсулиноподобного фактора 2 и манозо-6-фосфата, направляющий дефектные белки из аппарата Гольджи и внеклеточной жидкости в лизосомы	1,6↑	0,03	1,4↑	0,043
VI. Поддержание окислительно-восстановительного потенциала					
GLRX	Глютаредоксин	4,0↑	0,0008	4,6↑	0,0009
VII. Регуляция трансляции и биосинтеза белков					
NAT1	EIF4G2, Фактор инициации трансляции	1,4↑	0,03	1,9↑	0,0025
Fte-1	Рибосомальный белок S3а	2,7↑	0,008	3,7↑	0,088
VIII. Катаболизм гликозаминогликанов					
G6S	N-ацетил глюкозамина-6-сульфатаза	1,9↑	0,003	1,7↑	0,015

Примечание. Кратность (К) изменения уровня экспрессии гена для данной группы по отношению к контрольной группе доноров. Стрелка вверх (↑) означает усиление экспрессии, вниз (↓) – ее ослабление. Достоверность отличий от контроля охарактеризована стандартной величиной p-уровня. Более полное функциональное описание генов может быть получено в базах данных GOA <http://www.ebi.ac.uk/GOA/>, HPDR <http://www.hpdr.org/>, GENE locus <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>

не может быть оценен, так как авторы не привели в статье оригинальных данных по каждому пациенту.

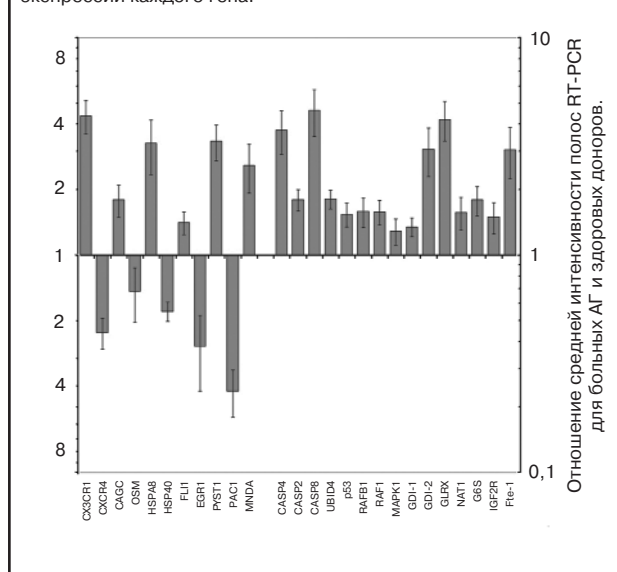
В нашем исследовании мы обнаружили у больных АГ около 80 генов (из 2500 исследованных) с достоверно измененной транскрипцией, т.е. примерно ту же долю (около 3%), что и H.Chon и соавт. [37], хотя в нашей выборке больных только двое соответствовали выборке в их работе (ГБ I стадии).

Для анализа профиля экспрессии генов мы использовали РНК, выделенную из лейкоцитарной фракции крови больных ГБ. У 2 больных АГ носила транзитный характер (ГБ I стадии), у 7 была II стадия ГБ, у 11 больных – III стадия ГБ. На момент взятия крови 7 больных не получали АГТ, остальные 13 принимали либо валсартан – блокатор рецепторов ангиотензина II, либо амлодипин – блокатор кальциевых каналов (табл. 1). Всех включенных в исследование разделили на 3 группы: больные АГ, не получавшие лечения до момента взятия крови (1), больные АГ, получавшие лечение (2), здоровые доноры (3). Образцы РНК от испытуемых каждой группы смешивали в равных пропорциях. Полученные смеси индиви-

дуальных образцов РНК, характеризующие каждую группу в целом, анализировали в дальнейшем методом транскрипционных матриц. Полученные результаты подвергали статистической обработке с целью выявить гены, уровень экспрессии которых у больных АГ достоверно отличался бы от уровня у здоровых лиц независимо от наличия или отсутствия лечения. Таким образом выявили 80 генов с измененной экспрессией, из которых для дальнейшего изучения выбрали 40 (экспрессия 31 гена усилена, 9 ослаблена по сравнению с их экспрессией у здоровых). Экспрессию каждого из генов, выявленных в пулированных образцах крови, в дальнейшем исследовали методом ОТ-ПЦР в индивидуальных образцах РНК. Результаты, отражающие содержание мРНК каждого гена у конкретного пациента, усредняли для каждой группы. Эти данные сопоставляли с результатами, полученными с помощью гибридизации на транскрипционных матрицах. Совпадение результатов, полученных двумя методами, отмечено для 25 генов. В табл. 2 приводятся результаты для этих 25 генов.

Анализ результатов, приведенных на рис. 1, показывает, что по сравнению с нормой актив-

Рис. 1. Гистограмма усредненных значений экспрессии генов в лейкоцитах крови пациентов с АГ по отношению к тем же величинам у здоровых лиц. Гистограмма дана в логарифмической шкале и выражена как кратность изменения уровня экспрессии каждого гена.



ность системы генов, ответственных за апоптоз, воспалительный ответ, пролиферацию, внутриклеточный транспорт, клеточный стресс, поддержание окислительно-восстановительного равновесия в клетке, увеличена. Это может служить указанием на общее усиление метаболических процессов и активности клеток крови при АГ. Противоположно направленное изменение экспрессии внутри пар генов хемокиновых рецепторов CXCR4 и CX3CR1 и фосфатаз PAC-1 и PYST-1 может свидетельствовать об ослаблении процессов дифференцировки поступающих в кровь незрелых клеток и усилении воспалительных процессов и апоптоза.

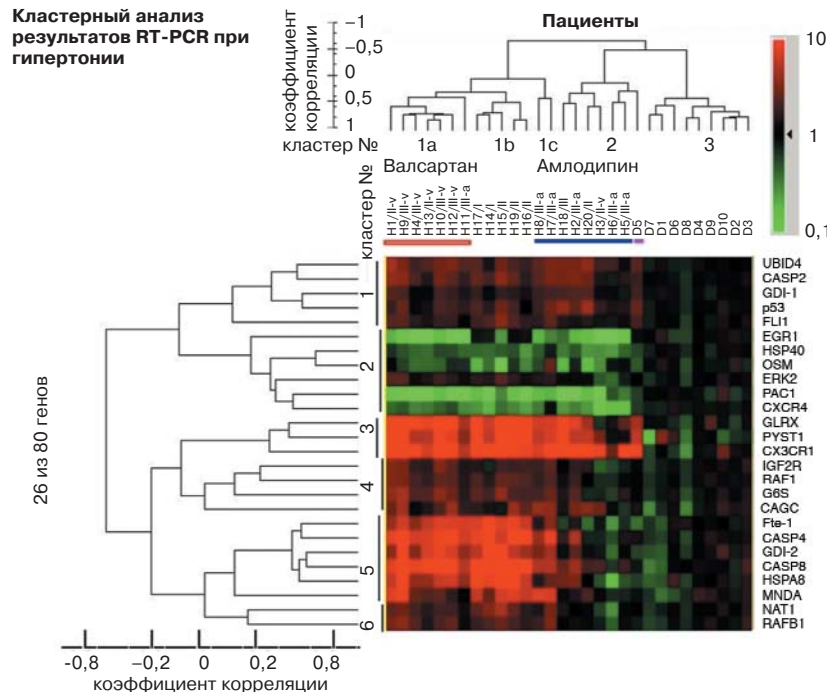
Учитывая важную роль в патогенезе АГ процессов неспецифического воспаления сосудистой стенки, у больных АГ прежде всего обращает на себя внимание усиление экспрессии генов, вовлеченных в воспалительный ответ. К их числу относится, например, ген CAGC, продукт которого – связывающий кальций белок S100A12 – непосредственно вызывает активацию эндотелиальных клеток, моноцитов и лимфоцитов, что индуцирует экспрессию ими ряда провоспалительных цитокинов (IL-1b, TNF- α) и молекул адгезии. Кроме того, обнаружено разнонаправленное изменение экспрессии генов рецепторов хемокинов CXCR4 (ослабление) и CX3CR1 (усиление). Рецептор CXCR4 широко представлен на поверхности моноцитов, В-лимфоцитов и большинства субпопуляций Т-лимфоцитов и лишь изредка обнаруживается на поверхности НК-клеток (естественных киллеров). В то же время CX3CR1 в основном локализуется на мембране естественных киллеров, макрофагов и цитотоксических Т-лимфоцитов. В отличие от CXCR4 и других хемокиновых рецепторов связь CX3CR1 со своим лигандом осуществляется без участия интегринов, что обеспечивает захват лейкоцитов сосудистой стенкой даже при высоких скоростях кровотока. Таким образом, у больных АГ увеличение экспрессии в лейкоцитах CX3CR1 и ослабление CXCR4 может обеспечивать усиленную адгезию к эндотелию и миграцию в сосудис-

тую стенку естественных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов, что является одним из ключевых механизмов повреждения сосудистой стенки при АГ.

Процессы ремоделирования тканей при АГ в значительной степени связаны с такими клеточными реакциями, как пролиферация, дифференцировка и апоптоз, в регуляции которых важнейшую роль играет внутриклеточный сигнальный каскад MAP-киназ. Нами у больных АГ было выявлено изменение активности генов, кодирующих два основных ингибитора MAP-киназ – PAC-1 и PYST-1. Продукты экспрессии этих генов специфически инактивируют определенные ферменты MAP-киназного каскада. Белок PYST-1 (DUSP6) инактивирует MAP-киназы ERK-1 и ERK-2, однако не действует на такие компоненты каскада, как JNK/SAPK и p38, которые специфически инактивируются другими ферментами – PAC-1 (DUSP2) и DUSP1. В лейкоцитах, взятых от больных АГ, мы обнаружили значительное усиление экспрессии PYST-1, что может приводить к подавлению активности MAP-киназ ERK1/2 (MAPK1, MAPK3), отвечающих за проведение сигналов от рецепторов ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию и дифференцировку клеток. Уровень же экспрессии PAC-1 был, напротив, снижен, несмотря на увеличение экспрессии p53, активирующего транскрипцию PAC1. Это может способствовать усилению активности MAP-киназ JNK/SAPK и p38, которые активируются стрессом и контролируют продукцию провоспалительных цитокинов и вступление клетки в апоптоз. Такая особенность экспрессии генов PYST-1 и PAC-1 у больных АГ, приводящая к смещению баланса внутриклеточных сигнальных каскадов и в конечном счете к изменению поведения клетки, может лежать в основе процессов, ответственных за поражение органов-мишеней при АГ. Нами также было обнаружено усиление экспрессии генов, кодирующих ферменты апоптотического каскада (каспазы 2, 4, и 8, белок p53 и др.), что подтверждает наши предположения об усилении апоптотических процессов в лейкоцитах при АГ, в том числе вследствие изменения активности генов PYST-1 и PAC-1.

Причиной усиленного апоптоза лейкоцитов при АГ могут быть и нарушения системы белков теплового шока. Относящиеся к этой группе белки Hsp70 и Hsp40 отвечают за правильное формирование третичной структуры большинства цитозольных белков. Нарушение функции этой системы приводит к накоплению в клетке белков со структурными дефектами, которые часто способны к спонтанной агрегации, токсичны для клетки и могут приводить к клеточной гибели. С другой стороны, известна роль Hsp70 как важного фермента антиоксидантной защиты. В лейкоцитах у больных АГ нами было выявлено снижение экспрессии Hsp40 и увеличение экспрессии Hsp70, что наряду с усилением экспрессии гена глутатион-пероксидазы – ключевого фермента антиоксидантной защиты клетки – может отражать компенсаторные изменения, направленные на противодействие оксидативному стрессу, роль которого в патогенезе АГ также хорошо известна. В частности, процессы свободнорадикального окисления инактивируют

Рис. 2. Двухмерное кластерирование данных по экспрессии 26 генов в лейкоцитах крови 20 пациентов с АГ и 10 здоровых лиц. Кластерированию подвергался весь набор логарифмированных по основанию 2 данных ОТ-ПЦР, нормированных по генно на усредненную величину интенсивности полос ОТ-ПЦР данного гена для всех доноров. Никакой последующей центровки или нормировки данных не производилось. Для расчета меры несходства узлов дерева использовалось эвклидово расстояние и коэффициент корреляции Пирсона. Цветовая шкала, приведенная на врезке, соответствует отношению уровня экспрессии данного гена и данного индивида к среднему для всех доноров по данному гену. Красные квадраты соответствуют увеличению экспрессии в 10 раз и более по сравнению с нормой, зеленые – уменьшению ее в 10 раз и более по сравнению с нормой. Гены обозначены символами в соответствии с табл. 2, пациенты – в соответствии с табл. 1. Индекс "v" – соответствует пациентам, принимавшим валсартан; индекс "a" – амлодипин. Отсутствие индекса означает отсутствие лечения на момент взятия крови. Римские цифры соответствуют стадиям ГБ. Шкалы коэффициентов корреляции генов и пациентов отвечают корреляции для узлов дерева.



продуцируемый эндотелием оксид азота и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Индивидуальная реакция больных на использованную терапию может быть прослежена по данным, представленным на рис. 2.

Видно, что разброс уровня экспрессии генов у здоровых лиц значительно меньше, чем у больных. Все пациенты четко разделяются на пять кластеров в соответствии с наличием или отсутствием заболевания и способом лечения. Здоровые лица относятся к кластеру 3 (кроме № 5). Нелеченные пациенты – к кластеру 1b, леченные валсартаном – к кластеру 1a, а леченные амлодипином – к кластерам 1c и 2. Все гены, принадлежащие кластеру 2, независимо от лечения характеризуются пониженной экспрессией у больных АГ, тогда как гены, принадлежащие кластеру 3, – повышенной экспрессией. Экспрессия генов кластеров 4, 5 и 6, повышенная у больных АГ, имеет тенденцию к снижению при лечении амлодипином, но не меняется при лечении валсартаном.

На основании результатов, полученных в этих двух пилотных исследованиях, можно заключить, что изучение транскриптома клеток крови при ГБ полезно для мониторингирования течения болезни. Может быть выбран ограниченный набор генов, наиболее информативных для такого мониторингирования. Для этого требуются дополнительные исследования с более тщательным подбором больных и более широким выбором средств лечения.

Литература

1. Sbastry BS. Genetic diversity and new therapeutic concepts. *J Hum Genet* 2005; 50: 321–8.
2. Ament PW, Bertolino JG, Iliszewski JL. Clinically significant drug interactions. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1745–54.
3. Gandbi TK, Weingart SN, Borus J et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556–64.
4. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: the economic impact. *J Intern Med* 2004; 255: 653–63.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200–5.
6. Muehlberger N, Schneeweiss S, Hasford J. Adverse drug reaction monitoring cost and benefit consideration: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997; 6: S71–7.
7. Sadee W, Dai Z. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Human Molecular Genetics* 2005; 14: R207–14.
8. Freeman K. Toxicogenomics data: the road to acceptance. *Environ Health Perspect* 2004; 112: A678–85.
9. Leighton JK, Broun P, Ellis A et al. Workgroup report: review of genomics data based on experience with mock submissions-view of the CDER pharmacology toxicology nonclinical pharmacogenomics subcommittee. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 573–8.
10. Hayes KR, Vollrath AL, Zastrow GM et al. EDGE: A centralized resource for the comparison, analysis, and distribution of toxicogenomic information. *Mol Pharmacol* 2005; 67: 1360–8.
11. Yamayoshi Y, Iida E, Tanigawara Y. Cancer pharmacogenomics: international trends. *Int J Clin Oncol* 2005; 10: 5–13.
12. Lee W, Lockhart AC, Kim RB, Rotenberg ML. Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug discovery. *Oncologist* 2005; 10: 104–11.
13. Kajinami K, Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ. Pharmacogenomics of statin responsiveness. *Am J Cardiol* 2005; 96: 65K–70K.
14. Liljedahl U, Kahan T, Mahmqvist K et al. Single nucleotide polymorphisms predict the change in left ventricular mass in

- response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2004; 22: 2321–8.
15. Shab R, Darne B, Atar D et al. Pharmacogenomics in cardiovascular clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 705–8.
16. Siest G, Jeanmesson E, Berrahmoune H et al. Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 779–802.
17. Winkelmann BR, Marz W, Boehm BO et al. Rationale and design of the LURIC study—a resource for functional genomics, pharmacogenomics and long-term prognosis of cardiovascular disease. *Pharmacogenomics* 2001; 2: S1–73.
18. Shab J. Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ* 2004; 328: 1482–6.
19. Mehraban F, Tomlinson JE. Application of industrial scale genomics to discovery of therapeutic targets in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 641–50.
20. Schelleman H, Stricker BH, De Boer A et al. Drug-gene interactions between genetic polymorphisms and antihypertensive therapy. *Drugs* 2004; 64: 1801–16.
21. Le Bouter S, El Harabi A, Marionneau C et al. Long-term amiodarone administration remodels expression of ion channel transcripts in the mouse heart. *Circulation* 2004; 110: 3028–35.
22. Trotta R, Donati MB, Iacoviello L. Trends in pharmacogenomics of drugs acting on hypertension. *Pharmacol Res* 2004; 49: 351–6.
23. Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 107–18.
24. Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug into the right patient. *J Hypertens* 2001; 19: 1–11.
25. Cadman PE, O'Connor DT. Pharmacogenomics of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 61–70.
26. Schelleman H, Stricker BH, Verschuren WM et al. Interactions between five candidate genes and antihypertensive drug therapy on blood pressure. *Pharmacogenomics J* 2006; 6: 22–6.
27. Filigheddu F, Troffa C, Glorioso N. Pharmacogenomics of essential hypertension: are we going the right way? *Cardiovascular Hematological Agents Med Chemist* 2006; 4: 7–15.
28. Mein CA, Caulfield MJ, Dobson RJ, Munroe PB. Genetics of essential hypertension. *Human Molecular Genetics* 2004; 13: R169–75.
29. Arnett DK, Davis BR, Ford CE et al. Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) Study relation to antihypertensive treatment: the genetics of insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme. *Circulation* 2005; 111: 3374–83.
30. Минушкина Л.О., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты. *Кардиология*. 2005; 7: 58–65.
31. Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311–25.
32. Halushka MK, Fan JB, Bentley K et al. Patterns of single-nucleotide polymorphisms in candidate genes for blood-pressure homeostasis. *Nature Genetics* 1999; 22: 239–47.
33. Joe B, Letwin NE, Garrett MR, Dbindaw S et al. Transcriptional profiling with a blood pressure QTL interval-specific oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2005; 23: 318–26.
34. Yagil C, Hubner N, Monti J et al. Identification of hypertension-related genes through an integrated genomic-transcriptomic approach. *Circ Res* 2005; 96: 617–25.
35. Mingyu L, Yuan B, Rute E et al. Renal medullary genes in salt-sensitive hypertension: a chromosomal substitution and cDNA microarray study. *Physiol Genomics* 2002; 8: 139–49.
36. Danilczyk U, Eriksson U, Crackower MA, Penninger JM. A story of two ACEs. *J Mol Med* 2003; 81: 227–34.
37. Chon H, Gaillard CAJM, van der Meijden BB et al. Broadly altered gene expression in blood leukocytes in essential hypertension is absent during treatment. *Hypertension* 2004; 43: 947–51.
38. Timofeeva AV, Goryunova LE, Khaspekov GL et al. Altered gene expression pattern in peripheral blood leukocytes from patients with arterial hypertension. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1091: 319–35.
39. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104: 545–56.
40. Olsen MH, Wachtell K, Hermann KL et al. Is cardiovascular remodeling in patients with essential hypertension related to more than high blood pressure? *Am Heart J* 2002; 144: 530–7.
41. Plante GE. Vascular response to stress in health and disease. *Metabolism* 2002; 51: 25–30.
42. Dao HH, Martens FM, Lariviere R et al. Transient involvement of endothelin in hypertrophic remodeling of small arteries. *J Hypertens* 2001; 19: 1801–12.
43. Van Zuieten PA. The role of angiotensin II receptors and their antagonists in hypertension. *Ann Ital Med Int* 2000; 15: 85–91.
44. Shaw A, Xu Q. Biomechanical stress-induced signaling in smooth muscle cells: an update. *Curr Vasc Pharmacol* 2003; 1: 41–58.
45. Stevenson JR, Westermann J, Liebmann PM et al. Prolonged alpha-adrenergic stimulation causes changes in leukocyte distribution and lymphocyte apoptosis in the rat. *J Neuroimmunol* 2001; 120: 50–7.
46. Habn AW, Jonas U, Bublter FR, Resink TJ. Activation of human peripheral monocytes by angiotensin II. *FEBS Lett* 1994; 347: 178–80.
47. Obiki R, Yamamoto K, Mano H et al. Identification of mechanically induced genes in human monocytic cells by DNA microarrays. *J Hypertens* 2002; 20: 685–91.
48. Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA et al. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. *J Clin Invest* 1986; 77: 1233–43.
49. Kristal B, Sburtz-Swirski R, Chezar J et al. Participation of peripheral polymorphonuclear leukocytes in the oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 921–8.

* —————

О.И.Писаренко, В.С.Шульженко, И.М.Студнева, А.А.Тимошин

Модифицированная реперфузия уменьшает повреждения изолированного сердца крысы после ишемии

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

Цель. Изучить на стадии ранней реперфузии влияние модифицированного перфузата, содержащего L-аспарагиновую кислоту (Асп), D-глюкозу, D-маннит и трисамин, на снижение выраженности повреждений мембран и нарушений в метаболизме постischemических кардиомиоцитов.

Материал и методы. Использовали модель изолированного работающего сердца крысы, подвергнутого нормотермической тотальной ишемии и реперфузии. Определение метаболитов и активности лактатдегидрогеназы проводили энзиматическими методами. Образование активных форм кислорода оценивали методом ЭПР с применением спиновой ловушки.

Результаты. Оптимизация состава, pH и осмолярности реперфузионного раствора обеспечивала значительное улучшение восстановления насосной и сократительной функции сердца. Это сочеталось со снижением выведения в миокардиальный отток лактатдегидрогеназы и систем, генерирующих короткоживущие активные формы кислорода, а также с более эффективным восстановлением аэробного обмена, уменьшением потерь общего креатина и сохранением содержания аспарагиновой и глутаминовой кислот.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности эффективной коррекции постischemических функциональных и метаболических нарушений сердца с помощью контролируемой стадии ранней реперфузии.

Ключевые слова: реперфузия сердца, макроэргические фосфаты, аминокислоты, активные формы кислорода, мембраны кардиомиоцитов.

O.I. Pisarenko, V.S. Shulzhenko, I.M. Studneva, A.A. Timosbin

AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

MODIFIED REPERFUSION ALLEVIATES ISOLATED RAT HEART DAMAGE AFTER ISCHEMIA

Aim. To evaluate the effect of a modified perfusate containing L-aspartic acid, D-glucose, D-mannitol, and trisamine on the amelioration of membranous damages and postischemic cardiomyocytic metabolic disturbances at the stage of early reperfusion.

Materials and methods. A model of the isolated working rat heart subjected to normothermic total ischemia and reperfusion was used. Metabolites and lactate dehydrogenase activity were determined by enzyme assays. The formation of active oxygen forms was assessed by the electron spin resonance.

Results. The optimization of the composition, pH, and osmolarity of a reperfusion solution has significantly improved the recovery of cardiac pump and contractile function. This is accompanied by a lower release of lactate dehydrogenase and short-lived active oxygen forms-generating systems into myocardial outflow, as well as by a more effective restoration of aerobic metabolism, a decrease in the loss of total creatine and in the levels of aspartic and glutamic acids.

Conclusion. The findings suggest that postischemic cardiac functional and metabolic disorders can be effectively corrected by the controlled stage of early reperfusion.

Key words: cardiac reperfusion, energy-rich phosphates, amino acids, active oxygen forms, cardiomyocytic membranes.

Изменения в энергетическом обеспечении кардиомиоцитов, нарушения внутриклеточного ионного гомеостаза и генерация активных форм кислорода (АФК) являются основными факторами повреждения миокарда на стадии ранней реперфузии. Их воздействие на ишемизированный миокард способно ухудшать восстановление окислительного фосфорилирования, повреждать структуру митохондриальных и плазматических мембран, вызывать контрактуру миофибрилл, быть причиной возникновения феномена "no-reflow" и в конечном итоге гибели миокардиальных клеток [1–3]. В настоящее время в различных лабораториях ведется поиск кардиопротекторов, обладающих свойствами стабилизаторов клеточных мембран,

антиоксидантов и метаболических корректоров. Исследования последних лет по оптимизации составов реперфузионных средств привели к заключению, что они должны содержать низкие концентрации ионов кальция, включать метаболиты, обеспечивающие образование энергии, и обладать высокой буферной емкостью для снижения закисления внутриклеточного pH [4–6].

Недавно нами было показано, что внутривенное введение крысам раствора L-аспарагиновой кислоты (Асп) с D-глюкозой и D-маннитом, забуференного трисамином, после окклюзии коронарной артерии уменьшает размеры инфаркта миокарда у крыс [7]. **Целью** настоящей работы было изучение защитного действия этих соединений при репер-

фузии изолированного сердца крысы, подвергнутого тотальной ишемии. Мы предположили, что d-глюкоза и l-Асп, включающиеся в анаэробное и аэробное образование АТФ и ГТФ в цитозоле и митохондриях, способны улучшать энергетическое состояние реперфузированного сердца; d-маннит, являясь сквенджером свободных радикалов кислорода, – уменьшать генерацию АФК; а регулятор тканевого pH трисамин – предотвращать развитие тканевого ацидоза. В данной работе восстановление сократительной и насосной функции сердца при реперфузии было сопоставлено с маркерами образования АФК и повреждения сарколеммы миоцитов, а также с миокардиальными пулами субстратов энергетического и азотистого обмена.

Материалы и методы

Экспериментальный протокол. Опыты выполняли на изолированных сердцах крыс Wistar массой 350±5 г. У наркотизированных уретаном животных (1,25 мг/г массы тела в/б) извлекали сердца и помещали в охлажденный раствор Krebsa (PK) на 30–40 с до полной остановки сокращений. Их ретроградно перфузировали в течение 10–15 мин PK, насыщенным карбогеном (95% O₂+5% CO₂) при 37°C и постоянном перфузионном давлении 60 мм рт. ст. Состав PK был следующим (в мМ): NaCl – 118,0; KCl – 4,7; CaCl₂ – 3,0; MgSO₄ – 1,2; KH₂PO₄ – 1,2; Na₂ЭДТА – 0,5; NaHCO₃ – 25,0; d-глюкоза – 11,0; pH 7,4±0,1 при 37°C; осмолярность – 280 мОсм/л. Затем в левое предсердие вводили канюлю и переходили к антероградной перфузии по Neely при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт. ст. и среднем перфузионном давлении в аорте 60 мм рт. ст. После стабилизации функции левого желудочка (ЛЖ) в течение 20 мин (исходное состояние) сердца подвергали 30-минутной нормотермической (37°C) тотальной ишемии [7].

Сердца контрольной группы крыс реперфузировали в течение 5 мин ретроградно с постоянной скоростью 3,1±0,1 мл/мин PK неаэрируемым карбогеном (pH 7,5±0,1) при 22°C, а затем стандартным оксигенированным PK в течение 25 мин антеградно по Neely при постоянном давлении наполнения левого предсердия 15 мм рт. ст., перфузионном давлении в аорте 60 мм рт. ст. при 37°C. Сердца опытной группы крыс реперфузировали первые 5 мин ретроградно со скоростью 3,1±0,1 мл/мин модифицированным перфузатом (МП) при 22°C. Состав МП был следующим (в мМ): Na⁺ – 144,0; K⁺ – 4,7; Ca²⁺ – 1,2; Mg²⁺ – 1,2; l-Асп – 20,0; d-глюкоза – 20,0; d-маннит – 36,0; трисамин – 10,0; pH 7,5±0,1; осмолярность – 340 мОсм/л. Последующие 25 мин сердца опытной группы крыс реперфузировали антеградно оксигенированным PK при 37°C в тех же условиях, что и сердца контрольной группы.

Давление в аорте, полости ЛЖ и частоту сокращений сердца (ЧСС) регистрировали при помощи тензометрических датчиков P 50, монитора SP 1405 и регистратора SP 2010 Gould Statham. Интенсивность сократительной функции ЛЖ характеризовали произведением развиваемого давления (разности между систолическим и диастолическим давлением) и ЧСС. Насосную функцию ЛЖ оценивали по внешней работе (произведению минутного объема на перфузионное давление) и ударному объему сердца (отношению минутного объема к ЧСС). Минутный объем сердца определяли по сумме коронарного потока и аортального объема. Коронарное сопротивление рассчитывали из отношения среднего перфузионного давления в аорте к коронарному потоку.

Оценка метаболического состояния сердца. В отдельных сериях опытов по окончании исходного состояния, периода тотальной ишемии или реперфузии сердца за-

мораживали щипцами Волленбергера, охлажденными в жидком азоте. Замороженную ткань гомогенизировали в холодной 6% HClO₄ (10 мл/г ткани) с помощью гомогенизатора Ultra-Turrax T-25 («IKA-Labortechnik», Германия). Белки осаждали центрифугированием при 3000 g и 4°C в течение 10 мин. Супернатанты нейтрализовали 5 М K₂CO₃ до pH 7,4. Осадок KClO₄ отделяли центрифугированием в тех же условиях. Безбелковые экстракты хранили при -20°C до определения метаболитов. Сухую массу образцов определяли взвешиванием части ткани после экстракции HClO₄ и высушивания при 110°C в течение ночи [8]. АТФ, и фосфокреатин (ФКр) в тканевых экстрактах определяли спектрофотометрически, используя глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу, гексокиназу и креатинкиназу [9]. Для определения креатина (Кр) использовали сопряженные реакции с креатинкиназой, пируваткиназой и лактатдегидрогеназой [10]. Общий креатин рассчитывали как ΣКр=ФКр+Кр. Лактат определяли с помощью лактатдегидрогеназы [11]; глутаминовую кислоту (Глу) – с помощью глутаматдегидрогеназы [12]; аспарагиновую кислоту (Асп) – с использованием аспартаминотрансферазы и малатдегидрогеназы [13]. Содержание метаболитов выражали в мкмоль/г сухой массы.

Регистрация АФК в перфузате. Оттекающий от сердца перфузат собирали в течение 1, 3, 5 и 10-й минуты реперфузии в охлажденные льдом пробирки. После добавления к аликватам перфузатов спиновой ловушки 5,5-диметил-1-пирролин-N-оксид (ДМПО) до конечной концентрации 100 мМ их замораживали и хранили в жидком азоте до регистрации спектров ЭПР. Спектры ЭПР регистрировали на спектрометре X-диапазона типа E-109E фирмы "Varian" (США) на уровне СВЧ-мощности 10 МВт; частота СВЧ-поля спектрометра составляла 9,15 ГГц [8].

Определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в миокардиальном оттоке. Перфузат собирали последовательными фракциями по 5 мин в течение первых 10 мин реперфузии в охлажденные льдом пробирки. Активность ЛДГ во фракциях немедленно после их получения определяли на спектрофотометре YanaKO UO-2000, используя в качестве субстрата пируват, по ранее описанному методу [14].

Статистическая обработка. Использовали t-критерий Стьюдента; различия считали достоверными при p<0,05.

Результаты

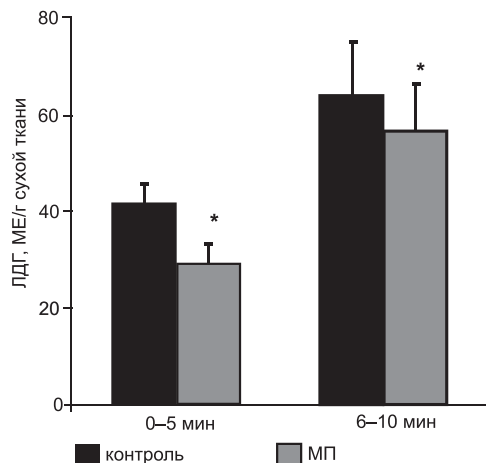
Сократительная и насосная функции сердца. Средние значения показателей сократительной и насосной функции сердца в исходном состоянии для обеих групп и влияние МП на их восстановление после 10 и 30-й минуты реперфузии представлены в табл. 1. Применение МП в течение первых 5 мин реперфузии значительно улучшало восстановление функции сердца на этой ступени реперфузии. Этот эффект сохранялся до окончания реперфузии.

Выведение ЛДГ в перфузат во время реперфузии. Активность цитоплазматической ЛДГ в оттекающем от сердца перфузате, собранном за первые 5 мин реперфузии, была в 1,4 раза ниже при введении МП, чем в контроле (рис. 1). Тенденция к снижению активности ЛДГ в миокардиальном оттоке группы сердец, защищенных МП, сохранялась в течение последующих 5 мин реперфузии. В результате общий выход ЛДГ за первые 10 мин реперфузии был снижен под влиянием МП до 83,6±7,1 по сравнению с 106,0±9,2 МЕ/г сухой ткани в контроле (p=0,057).

Коронарный поток (КП) в течение первых 5 мин реперфузии в ретроградном режиме составлял в

Рис. 1. Снижение выведения активности ЛДГ из изолированного сердца крысы на стадии ранней реперфузии под действием МП.

Данные представлены как $M \pm m$ для серии из 10 опытов. * – достоверно отличается от контроля ($p < 0,05$).



среднем $3,1 \pm 0,1$ мл/мин в обеих группах сердец, однако при переходе к реперфузии по Neely восстанавливался более эффективно в опытной группе. Так, с 6-й по 10-ю минуту реперфузии КП в группе сердец, реперфузированных МП, составил $19,5 \pm 1,2$ мл/мин, а в контроле – $7,7 \pm 0,3$ мл/мин ($p < 0,01$). В то же время под влиянием увеличенного в 2,5 раза КП активность ЛДГ в перфузате не возрастала, что свидетельствовало о меньшей степени повреждения мембран постишемических кардиомиоцитов под влиянием МП.

Образование АФК на ранней реперфузии. В спектрах ЭПР перфузатов регистрировали появление четырех узких эквидистантных компонентов с соотношением интенсивностей, равным 1:2:2:1, соответствующих спиновому аддукту ДМПО-ОН, образующемуся при взаимодействии молекул ДМПО и короткоживущих токсичных гидроксильных радикалов. Кроме того, ДМПО-ОН мог быть образован в перфузате при спонтанном распаде нестабильного аддукта ДМПО-ООН, образующегося в результате взаимодействия ДМПО и супероксидных радикалов [15]. Интенсивность выхода в перфузат систем, генерирующих АФК, из сердец была ниже при введении МП, чем в контроле, причем достоверно меньше на 5-й минуте реперфузии (рис. 2). На 10-й минуте реперфузии в антероградном режиме по Neely этот показатель в основной группе был также ниже, чем в контроле, несмотря на лучшее восстановление коронарного потока. Эти данные свидетельствуют о снижении активности систем, генерирующих АФК в перфузат, постишемического сердца под действием МП.

Метаболическое состояние сердца. Содержание макроэргических фосфатов, лактата, Глу и Асп в исходном состоянии соответствовало обычно приводимым в литературе значениям для изолированного перфузируемого сердца крысы (табл. 2) [5, 8]. Тотальная ишемия приводила к распаду 80 и 42% ФКр и АТФ соответственно, значительному накоплению лактата и снижению содержания Асп до 74% от исходного уровня.

В контрольной группе сердец восстановление аэробного обмена при последующей реперфузии было низким. Несмотря на увеличение содержания ФКр до 75% от исходного уровня, восстановления АТФ не происходило, а уровень лактата оставался в

Рис. 2. Влияние МП на выход систем, генерирующих АФК, в перфузат из изолированного сердца крысы на ранней реперфузии.

Выход систем оценивали произведением концентрации ДМПО-ОН в перфузате на величину КП и нормировали на 1 г влажной массы сердца. Данные представлены как $M \pm m$ для серии из 5 опытов. * – достоверно отличается от исходного состояния ($p < 0,05$).

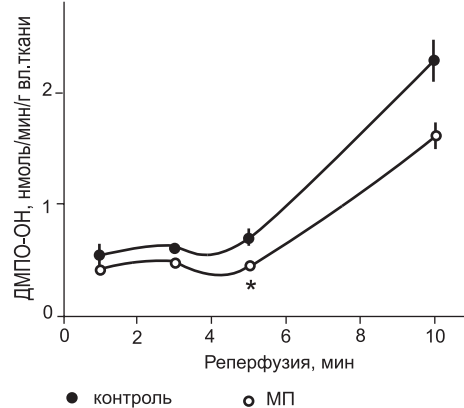
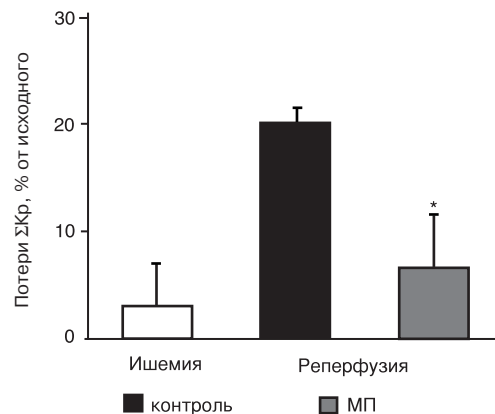


Рис. 3. Потери ΣКр (в %) к его исходному содержанию в сердце после тотальной ишемии и в конце реперфузии.

Данные представлены как $M \pm m$ для серии из 10–12 опытов. * – достоверно отличается от контроля ($p < 0,05$).



6 раз выше исходного. Реперфузия вызывала дальнейшее снижение фонда Асп и Глу – до 53,6 и 83,7% от исходных значений соответственно. К концу реперфузии содержание Кр и ΣКр в этой группе было достоверно ниже исходного. Как известно, сарколемма интактных миоцитов непроницаема для ФКр и Кр, поэтому снижение внутриклеточного содержания ΣКр является показателем повреждения сарколеммы кардиомиоцитов [16]. В период тотальной ишемии потерь ΣКр не происходило (рис. 3). В то же время к концу реперфузии они составили $20,2 \pm 1,3\%$ от исходного содержания, что указывает на увеличение проницаемости клеточных мембран, вызванное реперфузионным повреждением.

Введение МП в течение первых 5 мин реперфузии достоверно улучшало восстановление энергетического обмена в реперфузированных сердцах (см. табл. 2). К концу реперфузии в сердцах группы МП содержание ФКр и лактата соответствовало практически исходным значениям. Под влиянием МП снижения содержания Асп во время реперфузии не происходило. Уровень этой аминокислоты в конце реперфузии был в 1,6 раза выше, чем в контроле. Общее содержание Асп и Глу в сердце не отличалось от исходного после использования МП, в то время как в контроле было достоверно снижено на 26,6% ($p < 0,05$). Достоверных потерь ΣКр в опыт-

Таблица 1. Влияние введения МП на восстановление показателей сократительной и насосной функции ишемизированного сердца крысы при реперфузии

Исходное состояние	10 мин реперфузии, % к исходному		30 мин реперфузии, % к исходному	
	контроль	МП	контроль	МП
Систолическое давление, 109±1 мм рт. ст.	44±1	86±1*	65±1	77±1*
Диастолическое давление, -5±1 мм рт. ст.	445±16	230±8*	365±19	301±11*
Развиваемое давление, 113±1 мм рт. ст.	28±1	82±1*	53±1	69±1*
ЧСС, 278±2 уд/мин	62±2	103±2*	83±3	85±2
Интенсивность сократительной функции, 30266±396 мм рт. ст./мин	16±1	88±3*	49±2	60±2*
Коронарный поток, 15±1 мл/мин	96±2	100±1*	89±2	90±2
Минутный объем, 43±1 мл/мин	0	78±1*	34±5	63±1*

Примечание. Данные представлены как М±m для серий из 20 опытов; выражены в абсолютных единицах для исходного состояния и в % к исходному значению для реперфузии. Достоверно отличается от контроля: * – $p < 0,05$.

Таблица 2. Содержание макроэргических фосфатов, лактата и аминокислот в изолированном перфузируемом сердце крысы на различных стадиях опыта

Метаболит	Исходное состояние	25 мин ишемии	30 мин реперфузии	
			контроль	МП
АТФ	23,93±1,84	14,06±2,39*	12,65±1,59*	14,93±0,98*
ФКр	24,30±3,00	5,02±0,79*	18,37±1,65	22,81±1,37**
Кр	35,49±2,13	52,74±2,30*	29,08±1,79*	32,92±2,22
Лактат	1,53±0,93	76,61±6,91*	9,02±3,68*	3,42±0,90
Асп	12,70±1,00	9,34±0,74*	6,81±0,81*	10,80±1,31**
Глу	19,07±2,08	18,95±0,71	16,52±0,43	17,86±1,01

Примечание. Данные представлены как М±m для серий из 10 опытов и выражены в мкмоль/г сухой массы. Достоверно отличается ($p < 0,05$) от: * – исходного состояния; ** – реперфузии в контроле.

ной группе сердец к концу реперфузии обнаружено не было (см. рис. 3). Это предполагает лучшее сохранение сарколеммы под действием МП.

Обсуждение

Полученные нами результаты убедительно демонстрируют кардиопротекторное действие МП на модели изолированного ишемизированного сердца крысы. Это действие проявляется в уменьшении контрактуры миокарда, снижении коронарного сопротивления и в более полном восстановлении практически всех показателей сократительной и насосной функций сердца при реперфузии (см. табл. 1). Ранее нами было показано, что введение в состав реперфузионных растворов l-Асп и d-маннита значительно улучшает восстановление функций изолированного сердца крысы, подвергнутого кардиоплегической остановке и последующей тотальной ишемии [6]. Данные, полученные в настоящей работе, позволили выявить кардиозащитный эффект МП и без предварительной кардиоплегии. В этом случае степень восстановления внешней работы и интенсивности сократительной функции была в среднем на 15–20% ниже, чем при совместном введении кардиоплегического раствора и реперфузионного раствора, обогащенного этими субстратами. Однако восстановление функций сердец, защищенных только МП, происходило быстрее и сохранялось в течение всего времени реперфузии.

Ощутимый кардиопротекторный эффект кратковременного использования МП обусловлен его составом и физико-химическими свойствами. Наличие l-Асп и d-глюкозы стимулирует анаэробное образование энергии при низких концентрациях кислорода в миокардиальных клетках на ранней стадии реперфузии. При этом сопряжение метаболизма l-Асп и d-глюкозы обеспечивает максимальную продукцию АТФ и ГТФ в цитозоле и митохондриях [5, 17]. Подтверждением улучшения энергетического состояния реперфузированных сердец под действием МП является не только более высокое содер-

жание АТФ и ФКр, но и отсутствие снижения тканевого фонда Глу и Асп (см. табл. 2). Последнее указывает на снижение скорости катаболизма этих ключевых аминокислот сердца, обычно происходящем в условиях энергетического дефицита [18].

Следует отметить, что образование гликолитического АТФ из d-глюкозы способствует сохранению структуры сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов, что отмечено ранее другими исследователями [19]. Полученные нами данные указывают на меньшие потери ΣКр в ткани сердца к концу периода реперфузии (см. табл. 2; рис. 3). Можно предполагать, что этот факт отражает снижение выхода внутриклеточного Кр и ФКр в миокардиальный отток и, следовательно, уменьшение повреждения клеточных мембран [16]. Это предположение подтверждается более низкой величиной активности цитоплазматической ЛДГ в оттекающем от сердца перфузате на ранней стадии реперфузии (см. рис. 1).

Хорошо известно, что активацию перекисного окисления фосфолипидов клеточных мембран инициирует образование АФК на стадии ранней реперфузии [1, 2]. Поэтому в состав МП был включен d-маннит, обеспечивающий не только необходимую осмолярность раствора, но и обладающий свойствами сквенджера свободных радикалов кислорода [20]. Снижение выведения из кардиомиоцитов источников, продуцирующих АФК, подтвержденное с помощью спиновой ловушки ДМПО, предполагает антиоксидантную активность МП и принципиально согласуется с данными об уменьшении дефектов сарколеммы.

Таким образом, механизмы защитного действия МП прямо связаны с коррекцией метаболизма и уменьшением повреждения мембран ишемизированных кардиомиоцитов. Полученные результаты обосновывают необходимость оптимизации реперфузионных сред, использующихся на ранней реперфузии, для снижения постишемической дисфункции сердца.

Данная работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 05-04-48524 и № 05-04-49751).

Литература

- Verma S, Fedak PWM, Eisele RD. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 2332–6.
- Piper HM, Garcia-Dorado D. The cellular basis of immediate lethal reperfusion injury. In: *Ischemia-Reperfusion Injury in Cardiac Surgery*, Georgetown, Landes Bioscience, 2001; 28–40.
- Kao RL, Magovern GL. Prevention of reperfusion damage from ischemic myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 106–14.
- Host N, Peubkurinen K, Haunso S, Hassinen I. Evaluation of reperfusion strategy for globally ischemic rat heart. Recovery of function and energy metabolism. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 501–7.
- Pisarenko OI. Metabolic and antioxidant support with amino acids. In: *Ischemia-reperfusion injury in cardiac surgery*. Landes Bioscience, Georgetown, 2001; 90–6.
- Писаренко ОИ, Шульженко В.С., Студнева ИМ. Контролируемая реперфузия улучшает метаболическое и функциональное восстановление изолированного сердца крысы после тотальной ишемии. *Кардиология*. 2006; 46: 34–8.
- Писаренко ОИ, Серебрякова ЛИ, Студнева ИМ, Цкитишвили ОВ. Метаболическая коррекция снижает размеры острого ишемического инфаркта миокарда у крыс. *Бюлл. эксп. биол. мед.* 2006; 141: 267–9.
- Писаренко ОИ, Шульженко В.С., Студнева ИМ, Тимошин АА. Влияние ингибитора Na^+/H^+ обмена на метаболизм зоны риска и размеры инфаркта миокарда у собак. *Кардиология*. 2004; 43: 65–70.
- Lamprecht W, Trautschold I. Adenosine-5'-triphosphate. Determination with HK and G6P-DH. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 2101–10.
- Bernt E, Bergmeyer HU, Mollering H. Creatine. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 1772–6.
- Gutman I, Wahlenfeld AWL. L-(+)-Lactate. Determination with LDH and NAD. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 1464–7.
- Bernt E, Bergmeyer HU. L-Glutamate. UV-Assay with GDH and NAD. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 1704–8.
- Bergmeyer HU, Bernt E, Mollering H, Pfeleiderer G. L-Aspartate and L-Asparagine. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 1696–700.
- Bergmeyer HU, Bernt E. Lactate Dehydrogenase. UV-Assay with Pyruvate and NADH. In: *Methods of enzymatic analysis*, Academic Press, NY, 1974; 574–8.
- Pisarenko OI, Tskitishvili OV, Studneva IM et al. Metabolic and antioxidant effects of R(+)-N6-(2-phenylisopropyl)-adenosine following regional ischemia and reperfusion in canine myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1361: 295–303.
- Jennings RB, Schaper J, Hill ML. Effect of reperfusion in the late phase of reversible ischemic injury: changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ Res* 1985; 56: 262–8.
- Snaitch ChD, Wright G, Lofkin M. The effects of aspartate and 2-oxoglutarate upon glycolytic energy metabolites and mechanical recovery following global ischemia in isolated rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24: 305–15.
- Pisarenko OI, Solomatina ES, Studneva IM. The role of amino acid catabolism in the formation of the tricarboxylic acid cycle intermediates and ammonia in anoxic rat heart. *Biochim Biophys Acta* 1986; 885: 154–61.
- Pierce GN, Philipson KD. Binding of glycolytic enzymes to cardiac sarcolemmal and sarcoplasmic reticular membranes. *J Biol Chem* 1985; 260: 6862–70.
- Ouriel K, Ginsburg ME, Patti CS. Preservation of myocardial function with mannitol reperfusate. *Circulation* 1985; 72 (suppl. II): 254–8.

Ф.Т.Агеев, Я.А.Орлова, Э.Ю.Нуралиев, О.Н.Балдина, Т.В. Фофанова,
Е.Б.Яровая

Скорость пульсовой волны – предиктор развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с ишемической болезнью сердца

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

Цель. Оценка возможности определения скорости пульсовой волны (СПВ) для предсказания развития сердечно-сосудистых осложнений у мужчин, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы. В проспективное исследование включили 178 мужчин в возрасте 39–72 лет с подтвержденной ИБС. Продолжительность наблюдения – три года. Всем пациентам проводили общее клиническое обследование, рассчитывали индекс массы тела, измеряли уровни в крови глюкозы и общего холестерина, для оценки жесткости артерий выполняли объемную сфигмографию. Скорость пульсовой волны определяли «плечелодыжечным» способом (СПВпл).

Результаты. За период наблюдения развилось 38 сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Пациенты без ССО (1-я группа) были сопоставимы с пациентами, имевшими ССО (2-я группа), по возрасту, фракции выброса левого желудочка, наличию основных факторов риска. Группы также не различались по уровню артериального давления и большинству других изучавшихся параметров. Значимые отличия имелись только по СПВпл. Пациенты, у которых за период наблюдения развились ССО, имели достоверно большую жесткость магистральных сосудов, чем пациенты со стабильным течением ИБС. Проведенный однофакторный анализ подтвердил достоверную связь развития ССО только со СПВпл – пациенты со СПВпл, превышающей 13,35 м/с, имели в 2,3 раза больший шанс развития ССО, чем пациенты со СПВпл 13,35 м/с и менее. Остальные параметры, включая возраст, не оказали в данной когорте пациентов значимого влияния на прогноз.

Заключение. Полученные данные позволяют рассматривать СПВпл как самостоятельный предиктор риска развития ССО у мужчин с ИБС. При этом СПВпл, превышающая 13,35 м/с, может стать основанием для выбора лечебных подходов, направленных на снижение жесткости артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, мужчины, сердечно-сосудистые осложнения, предикторы, скорость пульсовой волны.

F.T. Ageev, Ya.A. Orlova, E.Yu. Nuraliev, O.N. Baldina, E.B. Yarovaya
 AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

PULSE WAVE VELOCITY IS A PREDICTOR OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN MALES WITH CORONARY HEART DISEASE

Aim. To assess the possibility of determining pulse wave velocity (PWV) for the prediction of cardiovascular events in males with coronary heart disease (CHD).

Subjects and methods. The prospective study covered 178 males aged 39–72 years who had verified CHD. The follow-up lasted 3 years. In all the patients, physical studies were performed, body mass index was calculated, blood glucose and total cholesterol levels were measured, and, for estimation of arterial stiffness, three-dimensional sphygmography was made. PWV was determined by the humeromalleolar procedure (PWVbm).

Results. Thirty-eight cardiovascular events (CVE) occurred during a follow-up. The patients without CVE (Group 1) matched those with CVE (Group 2) in age, left ventricular ejection fraction, and major risk factors. The groups were also similar in blood pressures and the majority of other study parameters. There was only a significant difference in PWVbm. The patients who developed CVE during a follow-up had a significantly higher stiffness of the great vessels than those with the stable course of CHD. The univariate analysis confirmed the significant association of the development of CVE only with PWVbm – the patients with a PWVbm of above 13.35 m/sec had a 2.3-fold increase in the risk of CVE than those with a PWVbm of 13.35 m/sec or less. Other indices, including age, did not significantly affect prognosis in this cohort of patients.

Conclusion. The findings make it possible to regard PWVbm as an independent predictor of the development of CVE in males with CHD. Moreover, the PWVbm of greater than 13.35 m/sec can serve as a guide for choosing therapeutic approaches to reducing arterial stiffness.

Key words: coronary heart disease, males, cardiovascular events, predictors, pulse wave velocity.

Одна из основных задач современной кардиологии – снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Среди стратегий ее решения – выявление групп высокого риска для проведения профилактических медикаментозных и немедикаментозных вмешательств. В качестве инструмента для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) широко используют различные шкалы (SCORE, Фрамингемская шкала и др.). Однако практически все они предназначены для общей популяции и не могут быть использованы для пациентов с уже манифестировавшими ССЗ.

Возможность предсказания развития повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) может способствовать формированию эффективной стратегии ведения этой когорты больных. Поиск надежных способов оценки прогноза продолжается. Роттердамское исследование показало высокую связь повышенной скорости пульсовой волны (СПВ) – как маркера жесткости артерий – с наличием атеросклероза [1]. Это стало предпосылкой к изучению данного параметра как предиктора прогноза для пациентов с ИБС.

Целью настоящего исследования являлась оценка величины СПВ для прогнозирования развития ССО у мужчин, страдающих ИБС.

Материалы и методы

В проспективное исследование включили 178 мужчин в возрасте 39–72 лет, страдавших ИБС. Продолжительность наблюдения составила три года. Больных отбирали в течение 2003 г. в амбулаторных условиях на базе научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова. Наблюдение продолжали до сентября 2006 г. Пациенты ранее были госпитализированы в клинику НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, где у них был подтвержден диагноз ИБС. У 121 (67,6%) больного была выполнена коронароангиография, выявившая наличие атеросклероза венечных артерий. У остальных 57 (32,1%) пациентов достаточным свидетельством наличия ИБС считали ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), подтвержденный изменениями данных элект-

рокардиографии (ЭКГ) и динамикой активности кардиоспецифических ферментов. В исследование не включали пациентов, перенесших острый ИМ (ОИМ) в предшествующие 3 мес; страдавших хронической сердечной недостаточностью II функционального класса и более по NYHA; с мерцательной аритмией (из-за невозможности проведения сфигмографии) и пациентов с сопутствующими заболеваниями, отрицательно влияющими на прогноз. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Конечными точками в исследовании были ОИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, реваскуляризация миокарда, включавшая аортокоронарное шунтирование и ангиопластику со стентированием, смерть от любых причин и госпитализация по поводу нестабильной стенокардии.

Пациентам при включении в исследование проводили общеклиническое обследование, измеряли окружность талии (ОТ), массу тела и рост, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Лабораторное исследование включало определение в крови уровней глюкозы и общего холестерина (ХС). Для оценки жесткости артерий выполняли объемную сфигмографию на приборе "Vasera VS-1000" («Fukuda Denshi», Япония). Скорость пульсовой волны (СПВ) определяли плечелодыжеч-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов (возраст 54,5±8,4 года; ФВ – 57,5±8,2%)

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
ОИМ в анамнезе	84	45,4
Факторы риска		
АГ	114	61,6
ГЛП	147	79,4
курение	71	38,3
СД типа 2	15	8,1
Лечение		
аспирин/клопидрогрел	160	86,5
нитраты	30	16,2
β-блокаторы	149	80,5
блокаторы кальциевых каналов	27	14,6
ИАПФ+БРА	92	49,7
статины	139	75,1

Примечание. ФВ – фракция выброса; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина.

Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от развития ССО (медиана, верхняя и нижняя квартили)

Показатель	Пациенты, не имевшие ССО (n=140)	Пациенты, имевшие ССО (n=38)	p
СПВпл, м/с	12,9 (12,0; 14,6)	13,7 (12,8; 15,3)	0,023
Возраст, годы	54,0±7,7	56,6±7,2	НД
САД, мм рт. ст.	133 (123; 146,5)	126 (126; 146)	НД
ДАД, мм рт. ст.	86 (80; 95,5)	88,5 (80; 98)	НД
ПАД, мм рт. ст.	46 (39; 53)	47,9 (41; 54)	НД
ОТ, см	96 (86; 101,5)	90,5 (82; 100)	НД
ИМТ, кг/м ²	27,4 (25,3; 30,1)	26,3 (25,2; 30,3)	НД
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2; 6)	5,5 (5,3; 6,2)	НД
Общий ХС, ммоль/л	4,8 (4,2; 5,7)	4,9 (4,3; 5,7)	НД
ЛПИ	1,1 (1,04; 1,16)	1,11 (1,6; 1,16)	НД
AI _b	1,05 (0,97; 1,18)	1,08 (0,99; 1,18)	НД
CAVI	8,1 (7,4; 9,1)	8,15 (7,50; 9,2)	НД

Примечание. НД – недостоверно.

ным" способом (СПВпл) [2]. В основу методики положена регистрация сфигмограмм на четырех конечностях. СПВпл рассчитывается автоматически по формуле:

$$\text{СПВпл} = (\text{АЛ} - \text{АП}) / \Delta T,$$

где АЛ – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на лодыжку,

АП – расстояние от начала аорты до места наложения манжеты на плечо,

ΔT – время между началом пульсовой волны, регистрируемой на плече, и началом пульсовой волны, регистрируемой на голени.

Дополнительно объемная сфигмография позволяет автоматически определять еще три параметра:

- индекс прироста на плечевой артерии (brachial augmentation index=AI_b), характеризующий параметры отраженной волны. AI_b рассчитывают как отношение амплитуды позднего систолического пика (P2) к амплитуде раннего систолического пика (P1) [3];

- кардиолодыжечный сосудистый индекс – CAVI (cardio-ankle vascular index). Этот параметр, являясь производной от СПВпл, позволяет судить об истинной жесткости артерий, сводя к минимуму влияние артериального давления (АД) [4].

- лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), отражающий степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей при атеросклеротическом поражении.

ЛПИ вычисляют по формуле: ЛПИ систолического АД (САД) на лодыжке/САД на плече.

Методы статистического анализа. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0 и STATISTICA 6.0.

Для каждой из непрерывных величин приведены среднее (M) и стандартное отклонение (SD) или медиана и квартили распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Гипотезу о нормальном распределении изучаемого показателя проверяли с использованием критерия Шапиро–Вилка. При сравнении группы пациентов с развившимися ССО в ходе 3-летнего наблюдения и группы пациентов без ССО по основным показателям, полученным при включении в исследование, в зависимости от характера распределений использовали t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна–Уитни. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли точный двусторонний критерий Фишера.

В представленной работе отношение шансов (ОШ) представляет собой отношение вероятности развития ССО при повышенном уровне исследуемого показателя к вероятности развития ССО при нормальном или сниженном уровне этого показателя за 3-летний период наблюдения. Для построения 95% доверительных интервалов (ДИ) и точечной оценки ОШ для каждого из исследуемых показателей применяли модель бинарной логисти-

ческой регрессии. Уровень значимости регрессии (p) оценивали с помощью метода максимального правдоподобия.

Чтобы установить точку разделения по СПВпл, использовали характеристическую кривую (receiver operating characteristic curve, ROC-curve), т.е. кривую взаимной зависимости вероятностей ложноположительных и истинноположительных результатов.

В качестве точки разделения (cutoff) для данного исследования рассматривали значение СПВ, при котором чувствительность = 1 – специфичность.

Для выборки пациентов с ИБС провели анализ выживаемости за 3 года наблюдений. Для сравнения кривых дожития (построенных с помощью метода Каплана–Мейера) в зависимости от значения СПВпл (принятого как точка разделения) применяли лог-ранговый тест.

Результаты

За период наблюдения у пациентов развилось 38 ССО: у 1 – внезапная смерть, у 5 – ИМ, у 19 – ухудшение состояния, потребовавшее аортокоронарного шунтирования и ангиопластики со стентированием, 13 человек с клинической нестабильной стенокардией были госпитализированы.

Пациенты без ССО (1-я группа) были сопоставимы с пациентами, имевшими ССО (2-я группа), по возрасту, фракции выброса левого желудочка, наличию основных факторов риска – артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемии (ГЛП), курения. Единственным отличием было достоверно меньшее число пациентов с сахарным диабетом (СД) в группе с ССО – 2,6 против 9,5%.

Основные результаты обследования пациентов в обеих группах представлены в табл. 2. На момент включения в исследование у 63% пациентов, страдавших АГ, благодаря проводимому лечению были достигнуты целевые уровни АД, только 29,2% пациентов имели абдоминальное ожирение (ОТ > 102 см) и 28,6% – ИМТ > 30 кг/м². У всех пациентов с СД была достигнута его компенсация при соблюдении диеты и/или приема пероральных сахароснижающих препаратов.

Группы не различались ни по возрасту, ни по уровню АД, ни по большинству других изучаемых параметров (см. табл.). Значимые отличия имелись только по СПВпл. Пациенты, у которых за период наблюдения развились ССО, имели достоверно большую жесткость магистральных сосудов в сравнении с пациентами со стабильным течением ИБС.

При проведении однофакторного анализа уровнем разделения для большинства параметров (САД, диастолическое АД – ДАД, пульсового АД – ПАД, ИМТ, ОТ, общего ХС, глюкоза в крови) стало значение верхней границы общепринятой нормы. Для

Таблица 3. Результаты однофакторного анализа ОШ развития ССО

Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, ≥50 лет	1,96 (0,83–4,63)	0,109
СПВ>13,35 м/с	2,30 (1,10–4,81)	0,024
ИМТ>30 кг/м ²	1,03 (0,45–2,35)	0,940
ОТ>10 см	0,69 (0,26–1,181)	0,431
Общий ХС>5,0 ммоль/л	1,50 (0,73–3,10)	0,270
Глюкоза в крови >5,0 ммоль/л	1,83 (0,51–6,61)	0,324
САД>140 мм рт. ст.	1,14 (0,51–6,61)	0,323
ДАД>90 мм рт. ст.	1,14 (0,54–2,39)	0,731
ПАД>50 мм рт. ст.	0,97 (0,45–2,07)	0,928
САVI (>8,1)	1,26 (0,61–2,59)	0,531
AI _b (>1,06)	1,49 (0,66–3,37)	0,321

AI_b и САVI использовали разделение по медиане. В крупных исследованиях было показано, что прогностическое значение имеет уровень ЛПИ<0,9 [5]. В выполненной нами работе не было пациентов со значимым поражением периферических сосудов, только у двоих из них ЛПИ был меньше порогового значения. Поэтому ЛПИ не был включен в дальнейший анализ.

Для нахождения точки разделения СПВпл была использована характеристическая кривая (ROC-curve). СПВпл в 13,35 м/с оказалась оптимальной для предсказания развития будущих ССО – площадь под кривой=0,62 (рис. 1).

Однофакторный анализ с использованием бинарной логистической регрессионной модели выявил достоверную связь развития ССО только со СПВ (табл.3). Остальные параметры, включая возраст, не оказали в данной когорте пациентов значимого влияния на прогноз.

Таким образом, пациенты со СПВпл, превышающей 13,35 м/с, имели в 2,3 раза больший риск развития ССО, чем пациенты со СПВпл≤13,35 м/с.

Для пациентов со СПВпл≤13,35 м/с (n=99) и СПВпл>13,35 м/с (n=79) были построены кривые Каплана–Мейера (рис. 2). Сравнение кривых выживаемости с использованием лог-рангового критерия выявило достоверные различия (p<0,032).

Обсуждение

В консенсусном документе Европейской рабочей группы по неинвазивному изучению крупных артерий [6] говорится, что накоплено достаточно данных, подтверждающих высокую прогностическую ценность жесткости артерий в отношении пациентов с риском развития ССО при отсутствии клинических проявлений окклюзирующего атеросклероза. Однако остается неясным значение ригидности магистральных сосудов при доказанном заболевании артерий. В исследовании SMART показано, что только у пациентов с клинически выраженным поражением артерий, исходно имеющих низкий уровень АД, выявляется влияние жесткости артерий на прогноз [7]. В то же время у пациентов с повышенным уровнем АД после поправки на классические факторы риска достоверной связи между эластическими свойствами артерий и риском ССО не обнаружено. Эти данные получены при оценке функции каротидных артерий посредством ультразвукового исследования.

Во многих работах показано, что состояние сонных артерий строго коррелирует с развитием цереброваскулярных осложнений, тогда как жесткость аорты, оцененная по СПВ, определяет и все кардиоваскулярные риски и общую смертность. Нельзя исключить, что отличия в результатах ис-

Рис. 1. Определение оптимальной "точки разделения" по СПВпл.

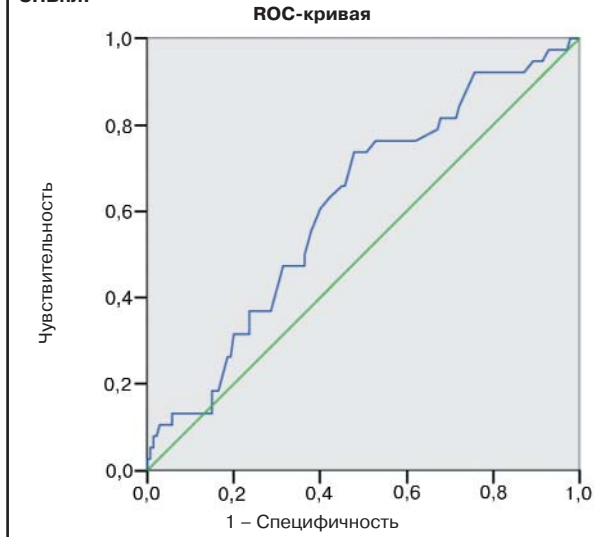
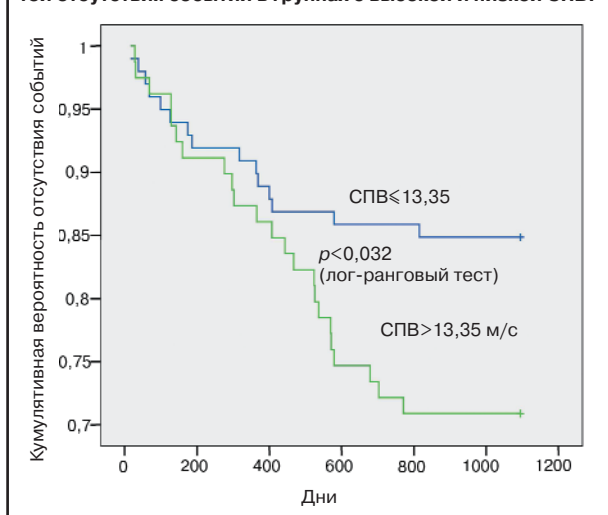


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера кумулятивных вероятностей отсутствия событий в группах с высокой и низкой СПВ.



следования SMART от большинства опубликованных ранее данных сопряжены именно с различием использованных методов оценки жесткости артерий. К сожалению, в этой работе параллельно не определяли СПВ.

В 2002 г. стала применяться новая "плечелодыжечная" методика оценки СПВ (СПВпл) [8]. Ее отличают от классической "каротидно-фemorальной" высокая воспроизводимость и простота использования. За четыре года использования методики было доказано, что СПВпл является независимым предиктором развития ССО у пожилых лиц [9], у пациентов с хронической почечной недостаточностью [10] и с острым коронарным синдромом (ОКС) [11].

Н.Тomiуата и соавт. [11] впервые показали, что у пациентов с ИБС СПВпл, измеренная при поступлении в клинику с диагнозом ОКС, является независимым предиктором развития ССО в госпитальный период. В нашей работе СПВпл существенно влияла на прогноз у пациентов с хроническим течением ИБС.

Обращает на себя внимание то, что в нашей работе ни один из изучаемых классических факторов риска – АД, уровни глюкозы, ХС в крови и др. – не предопределял развитие ССО. Вероятно, это связано с тем, что к моменту включения в исследование

Предсказуемый антикоагулянтный эффект



АРИКСТРА® фондапаринукс

лечение острого
коронарного
синдрома

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АРИКСТРА / ARIXTRA

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

П N-015462/01-12.03.07

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА:

Арикстра

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

фондапаринукс натрия

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:

раствор для подкожного введения

СОСТАВ:

каждый предварительно наполненный шприц (0,5 мл) содержит:

• активное вещество: Фондапаринукс натрия 2,5 мг

• вспомогательные вещества: Натрия хлорид, кислота хлористоводородная, натрия гидроксид, вода для инъекций

ОПИСАНИЕ:

прозрачная бесцветная жидкость без видимых механических включений

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

антитромботическое средство. (Антикоагулянт непрямой)

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

Механизм действия: Фондапаринукс является синтетическим и селективным ингибитором активированного фактора X (Xa). Антитромботическая активность фондапаринукса является результатом селективного угнетения фактора Xa, опосредованного антитромбином III (AT III). Избирательно связываясь с AT III, фондапаринукс потенцирует (примерно в 300 раз) исходную нейтрализацию фактора Xa AT III. Нейтрализация фактора Xa прерывает коагуляционный каскад и ингибирует как образование тромбина, так и формирование тромбов. Фондапаринукс не ингибирует тромбин (активированный фактор IIa) и не обладает действием на тромбоциты.

ПОКАЗАНИЯ

Лечение острого коронарного синдрома, выраженного как:

- нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, с целью предотвращения сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или рефрактерной ишемии
- инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST с целью предотвращения смерти, повторного инфаркта миокарда у пациентов, получивших тромболитическую терапию или пациентов, первоначально не получивших реперфузионной терапии

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к фондапаринуксу или любому компоненту препарата
- активное, клинически значимое кровотечение
- острый бактериальный эндокардит
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг подкожно, однократно в сутки. Лечение следует начинать как можно раньше после установления диагноза и продолжать в течение 8 дней или до выписки пациента.

Местами подкожного введения должны быть попеременно левая и правая переднелатеральная и левая и правая заднелатеральная стенка живота. Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. Игла должна вводиться во всю длину перпендикулярно в складку кожи, зажатую между

большим и указательным пальцами; складку кожи не разжимают в течение всего введения.

Арикстра предназначена только для использования под контролем врача. Пациенту разрешается самостоятельно проводить подкожные инъекции, только если врач посчитает это необходимым, с обязательным последующим наблюдением у врача и только после соответствующего обучения технике проведения подкожной инъекции. Внутривенное введение (первая доза только у пациентов при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST). Вводится в катетер прямо или с разведением в небольших объемах с 0,9% раствором натрия хлорида (25 или 50 мл). Во избежание потери препарата не следует удалять пузырьки воздуха из предварительного шприца перед инъекцией. После инъекции катетер промывать достаточным количеством физиологического раствора для обеспечения доставки полной дозы препарата. При введении с использованием мини-контейнеров инфузия должна проводиться 1–2 минуты.

СРОК ГОДНОСТИ 3 года.

Не используйте препарат по истечению срока годности, указанного на упаковке.

Информацию по фармакодинамике, другим показаниям, способу применения и дозам, применению с осторожностью, применению при беременности и кормлении грудью, применению у пожилых и детей, побочным эффектам, взаимодействиям, передозировке, особые указания смотрите в полной инструкции по медицинскому применению препарата Арикстра.

пациенты находились под строгим амбулаторным наблюдением, получали адекватную гиполипидемическую и антигипертензивную терапию, соблюдали рекомендации по коррекции образа жизни. Уровни АД, глюкозы и ХС в крови могут довольно быстро меняться при эффективной терапии и маскировать истинные риски, в то время как СПВ, отражая степень поражения артериальной стенки, является более стабильным предиктором развития ССО. Влияние возраста, возможно, нивелировалось однородностью группы.

По данным литературы, хроническая ригидность аорты приводит к смещению отраженной пульсовой волны из диастолы в позднюю систолу, повышению САД и центрального ПАД, увеличению после нагрузки на левый желудочек. Это в свою очередь ведет к росту потребности миокарда в кислороде, снижает трансмуральную перфузию и усиливает субэндокардиальную ишемию [12]. Помимо этого, высказываются предположения, что СПВ, являясь маркером поражения артериальной стенки, косвенно может отражать изменения коронарных артерий.

D.Fukuda и соавт. [13] на 192 пациентах с ИБС выявили корреляционную СПВпл с количеством пораженных коронарных артерий (по данным коронарографии). Они показали, что СПВпл является независимым фактором, определяющим коронарный резерв.

Наше исследование имеет ограничения, связанные с относительно небольшим числом включенных в него пациентов и непродолжительным сроком наблюдения. Малое количество развившихся сердечно-сосудистых осложнений не дало возможности оценить значимость СПВпл как предиктора прогноза при проведении поправок на классические факторы риска. Решение этой задачи требует продолжения наблюдения за данной когортой пациентов.

Выводы

1. СПВпл может использоваться для определения риска развития ССО у пациентов мужского пола с ИБС.

2. СПВпл, превышающая 13,35 м/с, может стать основанием для выбора терапевтических техно-

логий, максимально снижающих жесткость артерий.

Литература

1. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. *Stroke* 2001; 32 (2): 454–60.
2. Милягин ВА, Милягина ИВ, Грекова МВ. и др. Новый автоматизированный метод определения скорости распространения пульсовой волны. *Функцион. диагностика*. 2004; 1: 33–9.
3. Агеев Ф.Т., Орлова ЯА, Кулев БД. и др. Клинические и сосудистые эффекты бетаксалолола у больных с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2006; 11: 38–43.
4. Yoshizawa Y, Yamaguchi MS, Konno S, Kuwayama N. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother* 2004; 58 (Suppl.): 95–8.
5. Lamina C, Meisinger C, Heid IM et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13 years of follow-up. *Eur Heart J* 2006; 27 (21): 2580–7.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. on behalf of European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588–605.
7. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. *The SMART study*. *Eur Heart J* 2005; 26 (12): 1213–20.
8. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K. Validity, reproducibility and clinical significance brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002; 25 (3): 359–64.
9. Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S et al. Arterial stiffness independently predicts cardiovascular events in an elderly community. *Longitudinal investigation for the Longevity and Aging in Hokkaido County (LILAC) study*. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (Suppl. 1): S40–4.
10. Ono K, Tsuchida A, Kawai H et al. Nojima for the GUNMA Dialysis and ASO Study Group. Ankle-brachial blood pressure index predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis Patients. *Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1591–8.
11. Tomiyama H, Koj Y, Yambe M et al. Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2005; 69: 815–22.
12. Watanabe H, Obtsuka S, Kakibana M, Ugisbita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Col Cardiol* 1993; 21: 1497–506.
13. Fukuda D, Yoshizawa M, Shimada K et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart* 2006; 92 (6): 759–62.

^{1,3}О.О.Фаворова, ²Т.Я.Николаева, ²С.А.Чугунова, ¹М.Г.Парфенов,
³О.В.Кобылина, ^{1,3}М.А.Судомоина, ³А.Б.Гехт, ³Е.И.Гусев

Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертензии при разных типах инсульта у якутов

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

²ГОУ ВПО Якутский государственный университет им. М.К.Аммосова, Якутск;

³ГОУ ВПО "Российский государственный медицинский университет" Росздрава, Москва

Цель исследования. Анализ связи аллелей ряда полиморфных участков генов аполипопротеина Е (APOE), β-фибриногена (FGB), α-фибриногена (FGA) и химазы (CMAI) с наличием или отсутствием артериальной гипертензии (АГ) у якутов, перенесших ишемический (ИИ) или геморрагический инсульт (ГИ).

Материалы и методы. Обследовали 110 и 77 неродственных больных якутской этнической принадлежности с ИИ и ГИ соответственно. В зависимости от среднего уровня артериального давления (АД) больных разделяли на группы согласно рекомендациям 2003 ESH/ESC: группу с нормальным АД и группу с АГ (30 и 80 пациентов с ИИ, 14 и 63 пациентов с ГИ соответственно). Анализ полиморфных участков ϵ -, A-491T и T-427C APOE; G-455A и C-249T FGB; A4250G (Thr312Ala) FGA и G-1903A CMA1 проводили методами, основанными на полимеразной цепной реакции. Статистическую обработку проводили с использованием оригинального программного обеспечения "APSampler" и статистического пакета GraphPad InStat.

Результаты. Выявлены достоверная положительная ассоциация с АГ аллеля -491A APOE ($p=0,048$, относительный риск – OR=5,64, 95% доверительный интервал – ДИ – 1,005–31,67) у якутов с ИИ и достоверная отрицательная ассоциация частоты аллеля $\epsilon 3$ и генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ APOE у якутов с ГИ ($p_{\text{corr}}=0,036$, OR=0,21, 95% ДИ 0,048–0,94 и $p_{\text{corr}}=0,031$, OR=0,09, 95% ДИ 0,011–0,73 соответственно). Для других аллелей и генотипов рассматриваемых полиморфных участков достоверных ассоциаций с АГ при обоих типах инсульта не обнаружено.

Заключение. В развитии АГ у якутов вовлекаются аллели гена APOE, причем в зависимости от типа инсульта выявляются ассоциации с разными полиморфными участками этого гена.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, артериальная гипертензия, апо-литопропротеин E, α -фибриноген, β -фибриноген, химаза, полиморфизм, аллель, генотип.

O.O.Favorova, T.Y.Nikolaeva, S.A.Cbugunova, M.G.Parfenov, O.V.Kobylyina, M.A.Sudomoina, A.B.Guekht, E.I.Gusev

CONTRIBUTION OF GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION AT THE DIFFERENT TYPES OF STROKE IN YAKUTS

Aim. Association analysis of the allelic polymorphism of the genes encoding apolipoprotein E (APOE), fibrinogen beta (FGB), fibrinogen alpha (FGA) and chymase (CMA1) with presence or absence of arterial hypertension (AH) in the ischemic stroke (IS) or haemorrhagic stroke (HS) patients of Yakut descent.

Materials and Methods. We examined 110 and 77 unrelated patients of Yakut ethnicity with IS or HS, respectively. Depending on mean blood pressure level patients were divided according to 2003 ESH/ESC guidelines [10] into normotensive groups and groups with AH (30 and 80 individuals among IS patients and 14 and 63 individuals among HS patients). Analysis of the allelic polymorphisms of ϵ -, A-491T and T-427C APOE; G-455A and C-249T FGB; A4250G (Thr312Ala) FGA and G-1903A CMA1 was performed by methods based on polymerase chain reaction. For statistical analysis we used an original software "APSampler" and GraphPad InStat software package.

Results. We revealed the significant positive association with AH of allele -491A APOE ($p=0,048$, OR=5,64, 95% CI 1,005–31,67) in Yakuts with IS and the significant negative associations of allele $\epsilon 3$ and genotype $\epsilon 3/\epsilon 3$ APOE frequencies in Yakuts with HS ($p_{\text{corr}}=0,036$, OR=0,21, 95% CI 0,048–0,94 and $p_{\text{corr}}=0,031$, OR=0,09, 95% CI 0,011–0,73, respectively). No reliable associations of other alleles and genotypes of studied polymorphisms with AH at both stroke types were found.

Conclusion. Alleles of APOE gene are involved in the development of AH in Yakuts, whereby associations with different polymorphisms of this gene were revealed depending on particular stroke type.

Key words: Ischaemic stroke, Haemorrhagic stroke, Arterial hypertension, Apolipoprotein E, Fibrinogen alpha, Fibrinogen beta, Chymase, Polymorphism, Allele, Genotype.

Одной из составляющих современной кардиологии становится область медицины, изучающая заболевания человека на уровне его геномов, транскриптомов и протеомов. Важным направлением этих исследований является анализ вклада аллельного полиморфизма генов, выбранных исходя из функции их продуктов, в развитие распространенных заболеваний высокой социальной значимости.

Геморрагический (ГИ) и ишемический (ИИ) инсульты являются широко распространенными полигенными сердечно-сосудистыми заболеваниями [1]. Эти заболевания представляют собой основные формы острых нарушений мозгового кровообращения, составляют 21,4% в структуре общей смертности в РФ и занимают первое место среди всех причин первичной инвалидизации [2]. Одним из важнейших факторов риска развития инсульта является артериальная гипертензия (АГ) [3]. Повышение артериального давления (АД) может приводить к развитию ИИ или ГИ, и оно же может быть адаптивной реакцией, на-

правленной на увеличение мозгового кровотока в зоне церебральной ишемии [3]. В то же время АГ, будучи самым распространенным хроническим заболеванием человека, представляет собой многофакторное полигенное заболевание, развивающееся как нарушение процессов адаптации человека к условиям окружающей среды вследствие генетически предопределенных нарушений регуляции АД [4].

Развитие полигенных заболеваний обусловлено вкладом многих независимо действующих и/или взаимодействующих полиморфных генов. Поэтому одним из основных путей установления природы генетической предрасположенности к таким заболеваниям, как ИИ, ГИ и АГ, становится сочетанный анализ ассоциации с заболеванием аллелей и генотипов различных генов, полиморфизм каждого из которых исследован у одних и тех же индивидов. Недавно специально для решения этой сложной задачи был разработан новый подход, основанный на методе МСМС (Markov chain Monte Carlo) [5].

В последнее время становится общепризнанным, что этнические различия популяций вносят свой вклад в генетическую предрасположенность к многофакторным заболеваниям вследствие различной генетической структуры [6]; кроме того, различия в образе жизни, пищевых привычках и условиях внешней среды разных этносов могут по-разному сказываться на фоне разных генотипов [7]. Как следствие в разных этнических группах отличается значимость АГ как одного из факторов риска возникновения ИИ и ГИ [8].

Настоящая работа является частью комплексного исследования факторов генетической предрасположенности к ИИ и ГИ, проводимого нами методом "случай-контроль" для якутов, проживающих в Республике Саха (Якутия). Якутский этнос представляет собой популяцию с эффектом основателя, или генетический изолят [9], и является уникальной моделью для изучения генетической предрасположенности к многофакторным заболеваниям. Анализировали связь аллелей полиморфных участ-

ков нескольких генов, белковые продукты которых вовлекаются в развитие сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием АГ у индивидов, перенесших ИИ или ГИ.

Материалы и методы

В исследование включили 110 и 77 неродственных больных с ИИ и ГИ соответственно, поступивших в невро-сосудистое отделение Центра экстренной медицинской помощи Якутска в период с 2000 по 2005 г. (с ИИ – 74 мужчины, средний возраст $55,9 \pm 12,4$ года и 36 женщин, средний возраст $62,7 \pm 8,1$ года; с ГИ – 44 мужчины, средний возраст $55,2 \pm 8,3$ года и 33 женщины, средний возраст $58,7 \pm 10,5$ года соответственно). Для включения в исследование у всех пациентов получено информированное согласие. ДНК выделяли стандартным методом с применением экстракции смесью фенол/хлороформ. С помощью метода анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов или метода аллелеспецифических праймеров (оба на основе полимеразной цепной реакции – ПЦР) проводили генотипирование 9 полиморфных участков в

Таблица 1. Частоты аллелей исследуемых полиморфных участков генов APOE, FGB, FGA и CMA1 у якутов, перенесших ИИ или ГИ, при наличии или отсутствии АГ

Аллели	ИИ				ГИ			
	отсутствие АГ (n=30)		АГ (n=80)		отсутствие АГ (n=14)		АГ (n=63)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ε2 APOE	4	6,7	6	3,8	1	3,6	11	8,7
ε3 APOE	47	78,3	119	74,4	26	92,9*	94	74,6*
ε4 APOE	9	15,0	35	21,8	1	3,6	23	18,3
-491A APOE	56	93,3**	158	98,7**	26	92,9	118	93,7
-491T APOE	4	6,7	2	1,3	2	7,1	8	6,3
-427T APOE	56	93,3	154	96,2	27	96,4	119	94,4
-427C APOE	4	6,7	6	3,8	1	3,6	7	5,6
-455G FGB	59	98,3	152	95,0	27	96,4	118	93,7
-455A FGB	1	1,7	8	5,0	1	3,6	8	6,3
-249C FGB	19	31,7	50	31,3	11	39,3	50	39,7
-249T FGB	41	68,3	110	68,7	17	60,7	76	60,3
312Ala FGA	37	61,7	98	61,3	13	46,4	56	44,4
312Thr FGA	23	38,3	62	38,7	15	53,6	70	55,6
-1903A CMA1	14	23,3	36	22,5	8	28,6	30	23,8
-1903G CMA1	46	76,7	124	77,5	20	71,4	96	76,2

Примечание. *, ** – достоверно различающиеся частоты аллелей.

Таблица 2. Частоты генотипов исследуемых полиморфных участков генов APOE, FGB, FGA и CMA1 у якутов, перенесших ИИ или ГИ, при наличии или отсутствии АГ*

Генотипы	ИИ				ГИ			
	отсутствие АГ (n=30)		АГ (n=80)		отсутствие АГ (n=14)		АГ (n=63)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ε2/ε2 APOE	1	3,3	1	1,3	0	0,0	0	0,0
ε2/ε3 APOE	2	6,7	3	3,8	1	7,1	11	17,5
ε3/ε3 APOE	18	60,0	45	56,3	12	85,7**	32	50,8**
ε3/ε4 APOE	9	30,0	26	32,5	1	7,1	19	30,2
ε4/ε4 APOE	0	0,0	4	5,0	0	0,0	2	3,2
ε2/ε4 APOE	0	0,0	1	1,3	0	0,0	0	0,0
-491A/A APOE	26	86,7	78	97,5	12	85,7	55	87,3
-491A/T APOE	4	13,3	2	2,5	2	14,3	8	12,7
-427T/T APOE	27	90,0	75	93,8	13	92,9	56	88,9
-427T/C APOE	2	6,7	4	5,0	1	7,1	7	11,1
-427C/C APOE	1	3,3	1	1,3	0	0,0	0	0,0
-455G/G FGB	29	96,7	72	90,0	13	92,9	55	87,3
-455G/A FGB	1	3,3	8	10,0	1	7,1	8	12,7
-249C/C FGB	3	10,0	7	8,8	3	21,4	15	23,8
-249C/T FGB	13	43,3	36	45,0	5	35,7	20	31,7
-249T/T FGB	14	46,7	37	46,3	6	42,9	28	44,4
312Ala/Ala FGA	11	36,7	33	41,3	3	21,4	12	19,0
312Ala/Thr FGA	15	50,0	32	40,0	7	50,0	32	50,8
312Thr/Thr FGA	4	13,3	15	18,8	4	28,6	19	30,2
-1903A/A CMA1	0,0	0,0	45,0	56,3	17,1	122,9	34,8	55,2
-1903A/G CMA1	14	46,7	28	35,0	6	42,9	24	38,1
-1903G/G CMA1	16	53,3	48	60,0	7	50,0	36	57,1

Примечание. * – частоты генотипов, отличные от нуля; ** – обозначены достоверно различающиеся частоты генотипов.

6 генах: ϵ -, A-491T и T-427C гена аполипопротеина E (APOE); G-455A и C-249T гена β -фибриногена (FGB); A4250G (Thr312Ala) в гене α -фибриногена (FGA) и G-1903A в гене химазы (CMA1). Больных разделили на две группы в зависимости от среднего уровня АД согласно рекомендациям 2003 ESH/ESC [10]: группу с нормальным АД и группу с АГ. Для выявления аллелей и генотипов, достоверно связанных с АГ, использовали оригинальное программное обеспечение "APSampler" для исследования методом МСМС, использующим Байесовскую непараметрическую статистику [5]. Достоверность выявленных этой программой ассоциаций отдельных аллелей и генотипов с АГ верифицировали с помощью точного критерия Фишера, применяя программное обеспечение GraphPad InStat. Силу ассоциаций выражали в значениях относительного риска (ОР), принимая значение доверительного интервала (ДИ) равным 95%. Достоверным считали различие сравниваемых частот при значении p (и величины p_{corr} с коррекцией на число сравнений) $< 0,05$.

Результаты

В табл. 1, 2 представлены частоты аллелей и генотипов исследуемых полиморфных участков. Выявлены достоверная положительная ассоциация с АГ аллеля -491A APOE ($p=0,048$, ОР=5,64, 95% ДИ 1,005–31,67) у якутов, перенесших ИИ, и достоверная отрицательная ассоциация частоты аллеля $\epsilon 3$ и генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ APOE у якутов, перенесших ГИ ($p_{\text{corr}}=0,036$, ОР=0,21, 95% ДИ 0,048–0,94 и $p_{\text{corr}}=0,031$, ОР=0,09, 95% ДИ 0,011–0,73 соответственно). Для других аллелей и генотипов рассматриваемых полиморфных участков APOE достоверных ассоциаций с АГ при обоих типах инсульта не обнаружено. Для полиморфных участков генов FGB, FGA и CMA1 связи с АГ при ИИ и ГИ не нашли. При объединении групп индивидов с ИИ и ГИ в общую группу больных с инсультом мы не наблюдали достоверных различий в частотах аллелей и генотипов всех анализируемых участков в зависимости от наличия/отсутствия АГ.

Обсуждение

Полученные в нашей работе данные о связи с развитием АГ у якутов, перенесших ИИ, носительства аллеля -491A полиморфизма A-491T в промоторном участке APOE согласуются с данными литературы. Так, T.Katsuya и соавт. [11] при изучении японской популяции, относящейся наравне с якутами к монголоидной расе, показали, что среднее диастолическое АД у индивидов с генотипом -491 A/A было значительно выше в сравнении с таковым у индивидов с генотипом -491 A/T. Предрасполагающая роль аллеля -491A может определяться тем, что у индивидов с генотипом -491 A/A выявляется повышенный уровень белка apoE в плазме крови [12]. Об этом же могут свидетельствовать данные, что аллель -491A связан со значительно более высокой активностью промотора APOE [13, 14]. В то же время известно, что повышенное содержание apoE в плазме крови может служить фактором риска развития различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных патологий.

Полученные в нашей работе данные о том, что носительство генотипа $\epsilon 3/\epsilon 3$ и аллеля $\epsilon 3$ APOE являются протективными в отношении развития АГ у перенесших ГИ якутских больных, может найти свое объяснение, исходя из сообщений литературы о роли различных изоформ белка apoE в липидном метаболизме, а следовательно, в развитии

сердечно-сосудистых заболеваний. Так, известно, что ϵ -полиморфизм APOE ответствен за 5–8% различий в уровне общего холестерина [15]. Вариант $\epsilon 3$ принято считать нормальной изоформой белка apoE, для которой в отличие от форм $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$, не выявлено вклада в повышенный риск развития дислипидемий и сердечно-сосудистых заболеваний [16]. В сравнении с носителями аллеля $\epsilon 4$, второго по распространенности после $\epsilon 3$, у гомозигот $\epsilon 3/\epsilon 3$ наблюдали более низкий уровень общего холестерина в сыворотке крови, что приводит к снижению риска развития цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний, в частности инсульта и АГ [17]. Кроме того, у индивидов с генотипом $\epsilon 3/\epsilon 3$ APOE наблюдали более низкий уровень С-реактивного белка, чем у носителей других аллелей [18]. При этом в ряде исследований была показана связь повышенного уровня С-реактивного белка с развитием ишемической болезни сердца, инсульта и АГ [19–21].

Данные о генетической предрасположенности якутского этноса к сердечно-сосудистым заболеваниям довольно ограничены. Ранее мы анализировали влияние генетических факторов на тяжесть АГ у якутов с ИИ [22]. Нами также была исследована роль генов APOE и LPL в развитии ИИ и показана ассоциация с этим заболеванием некоторых аллелей и/или генотипов анализируемых в настоящей работе полиморфных участков гена APOE, однако ни аллель -491A, ни генотип $\epsilon 3/\epsilon 3$ не вносили вклада в восприимчивость к ИИ [23]. Недавно исследовали полиморфные участки генов ACE, NO-синтетазы (NOS3) и эндотелина-1 (EDN1) у больных АГ якутов и выявили ассоциацию аллелей генов NOS3 и EDN1 с особенностями структуры и функции миокарда левого желудочка [24]. Учитывая гомогенность, географическую изолированность и достаточную численность якутской популяции, очевидно, что исследование факторов генетической предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям для якутского этноса должны развиваться далее.

Выводы

Основной вывод из проведенного нами исследования заключается в том, что в развитие АГ у якутов вовлекаются аллели гена APOE, причем в зависимости от типа инсульта выявляются ассоциации с разными полиморфными участками. В свете полученных результатов значительный интерес представляет анализ ассоциаций развития АГ у якутов, неотягощенных другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, который проводится нами в настоящее время.

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ № 06-04-08189-офи и 05-04-48982-а.

Литература

- Hassan A, Markus HS. Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123: 1784–812.
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Церебральный инсульт: проблемы и решения. *Вестник РГМУ*. 2006; 4 (51): 28–32.
- Парфенов В.А. Повышение артериального давления и гипотензивная терапия при инсульте. *Системные гипертензии*. 2004; 6. (www.consilium-medicum.com/media/system/04_01/12.shtm)
- Бойцов С.А. Что мы знаем о патогенезе артериальной гипертензии. *Consilium medicum* 2004; 5 (6).

- (http://www.consiliummedicum.com/media/consilium/04_05/315sbtml)
5. Favorov AV, Andreevski TV, Sudomoina MA et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics* 2005; 171: 2113–21.
 6. Lohmueller KE, Wong IJ, Maumey MM et al. Patterns of genetic variation in the hypertension candidate gene GRK4: ethnic variation and haplotype structure. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 27–41.
 7. Young JH, Chang YP, Kim JD et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet* 2005; 1: e82.
 8. Hajat C, Tilling K, Stewart JA et al. Ethnic differences in risk factors for ischemic stroke: a European case-control study. *Stroke* 2004; 35: 1562–7.
 9. Федорова Е.Н., Железнова Г.А. Миграция населения Якутии: прошлое и настоящее. Новосибирск: Наука, 2003.
 10. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
 11. Katsuya T, Sato N, Asai T et al. Association of polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein E gene with diastolic blood pressure in normotensive Japanese. *Hypertens Res* 2000; 23 (3): 271–5.
 12. Scacchi R, Gambina G, Martini MC et al. Polymorphisms of the apolipoprotein E gene regulatory region and of the LDL receptor gene in late-onset Alzheimer's disease in relation to the plasma lipidic pattern. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12 (2): 63–8.
 13. Artiga MJ, Bullido MJ, Frank A et al. Risk for Alzheimer's disease correlates with transcriptional activity of the APOE gene. *Hum Mol Genet* 1998; 7 (12): 1887–92.
 14. Artiga MJ, Bullido MJ, Sastre I et al. Allelic polymorphisms in the transcriptional regulatory region of apolipoprotein E gene. *FEBS Lett* 1998; 421 (2): 105–8.
 15. Kaprio J, Ferrell RE, Kottke BA et al. Effects of polymorphisms in apolipoproteins E, A-IV, and H on quantitative traits related to risk for cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11 (5): 1330–48.
 16. Gregg RE, Zech LA, Schaefer EJ et al. Abnormal in vivo metabolism of apolipoprotein E4 in humans. *J Clin Invest* 1986; 78 (3): 815–21.
 17. Nickerson DA, Taylor SL, Fullerton SM et al. Sequence diversity and large-scale typing of SNPs in the human apolipoprotein E gene. *Genome Res* 2000; 10 (10): 1532–45.
 18. Austin MA, Zhang C, Humphries SE et al. Heritability of C-reactive protein and association with apolipoprotein E genotypes in Japanese Americans. *Ann Hum Genet* 2004; 68 (3): 179–88.
 19. Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein in healthy and in sick populations. *Eur Heart J* 2000; 21 (19): 1564–5.
 20. Gussekloo J, Schaap MC, Frolich M et al. C-reactive protein is a strong but nonspecific risk factor of fatal stroke in elderly persons. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (4): 1047–51.
 21. Koenig W, Wamner C. C-reactive protein and coronary artery disease – what is the link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (12): 2798–800.
 22. Судомойна МА, Николаева ТЯ, Парфенов М.Г. и др. Генетическая компонента развития артериальной гипертонии (на выборке якутов, перенесших ишемический инсульт); Доклады Академии наук. 2006; 410: 324–6.
 23. Parfenov MG, Nikolaeva TY, Sudomoina MA et al. Polymorphism of apolipoprotein E (AE) and lipoprotein lipase (LPL) genes and ischemic stroke in individuals of Yakut ethnicity. *J Neurol Sci* (2007), doi:10.1016/j.jns.2007.01.068
 24. Минушкина Л.О., Петрова И.Р., Романова Т.А. и др. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии. *Кардиология*. 2005; 45 (1): 41–4.

Г.Н.Соболева¹, С.Ю.Горельцева¹, В.И.Федорова¹, Т.Г.Пухальская³,
О.А.Погорелова¹, Н.В.Дробкова¹, В.С.Кудрин³, П.М.Клогт³,
А.Н.Рогоза¹, Т.В.Балахонова¹, Г.В.Рябыкина¹, Л.Е.Самойленко¹,
Ю.А.Карпов¹

Серотонин, психовегетативный статус, перфузия миокарда и функциональное состояние эндотелия при кардиальном синдроме X

¹Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова, ²Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, ³Институт фармакологии РАМН, Москва

Цель. Определение возможного значения серотонина, дисфункции эндотелия, нарушений перфузии миокарда и психовегетативного статуса больных в патогенезе кардиального синдрома X (КСХ).

Материалы и методы. В исследование включили 42 больных с диагнозом КСХ со стенокардией, у которых, по данным ангиографии, выявлены интактные коронарные артерии, а при проведении нагрузочной велоэргометрической пробы или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) – ишемия миокарда, в виде снижения сегмента ST более чем на 1 мм. Определяли в крови и тромбоцитах содержание серотонина и его метаболита, перфузию миокарда (по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), вазомоторную функцию эндотелия в пробе с реактивной гиперемией (по данным ультразвука высокого разрешения), психовегетативное состояние (по данным опросников).

Результаты. Группа больных с КСХ в среднем отличается повышенным содержанием серотонина в плазме и тромбоцитах, снижением вазомоторной функции эндотелия по сравнению со здоровыми

людьми. У 71% больных КСХ выявлялись различной степени выраженности нарушения перфузии миокарда. При более выраженных изменениях перфузии отмечены более значимые нарушения и повышенный уровень серотонина в крови. Отмечается высокий уровень тревожности и различной степени выраженности депрессивный синдром у всех больных с КСХ.

Ключевые слова: кардиальный синдром X, серотонин, функции эндотелия, перфузия миокарда.

G.N. Soboleva*, S.Yu. Goreltseva*, V.I. Fedorova*, T.G. Pukhalskaya***, O.A. Pogorelova*,
N.V. Drobkova*, V.S. Kudrin***, P.M. Klodt***, A.N. Rogoza*, T.V. Balakhonova*,
G.V. Ryabykina*, L.E. Samoilenko*, Yu.A. Karpov*

*AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

**I.M. Sechenov Moscow Medical Academy,

***Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

SEROTONIN, PSYCHOVEGETATIVE STATUS, MYOCARDIAL PERFUSION, AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN CARDIAC SYNDROME X

Aim. To define the possible implication of serotonin, endothelial dysfunction, myocardial perfusion disorders and psychovegetative status in the pathogenesis of cardiac syndrome X (CSX).

Materials and methods. The study included 42 patients diagnosed as having CSX concurrent with angina pectoris, who were found to have intact coronary arteries, as evidenced by angiography, and myocardial ischemia as a more than 1-mm ST-segment depression, as shown by exercise bicycle ergometry test or 24-hour Holter ECG monitoring. The authors determined the blood and platelet levels of serotonin and its metabolite, myocardial perfusion (according to the data of single-photon emission computer tomoscintigraphy), endothelial vasomotor function in the reactive hyperemia test from the high-resolution ultrasonographic data, and a psychovegetative state (by questionnaire data).

Results. The group of patients with CSX is, on the average, characterized by elevated plasma and platelet serotonin levels, diminished endothelial vasomotor function as compared with healthy individuals. Varying myocardial perfusion disorders were detectable in 71% of the patients with CSX. With more pronounced perfusion changes, there are more significant disorders and elevated blood serotonin levels. There is a high level of anxiety and varying depressive syndrome in all the patients with CSX.

Key words: cardiac syndrome X, serotonin, endothelial functions, myocardial perfusion.

Для больных с кардиальным синдромом X (КСХ) характерным считают наличие приступов стенокардии и положительных нагрузочных проб на выявление ишемии миокарда при ангиографически неизмененных коронарных артериях (КА) [1]. У этих больных чаще, чем у пациентов с ИБС, обусловленной атеросклерозом КА, встречаются тревожно-депрессивные расстройства [2–4]. Причины развития ишемии миокарда, которая проявляется не только болью в груди, но также снижением сегмента ST на ЭКГ и нарушениями перфузии миокарда, у больных с нормальными КА неясны. В качестве одной из причин ишемии миокарда у пациентов с КСХ предполагается повышение тонуса КА вследствие дисфункции эндотелия, возникающее на фоне тревожно-депрессивных расстройств. Основанием для такого предположения явились результаты исследований, показавшие, что изменения уровня серотонина в крови, обусловленные эмоциональным стрессом, оказывают влияние на регуляцию сосудистого тонуса [5].

Целью настоящего исследования было изучение изменений уровней серотонина в крови и вазомоторной функции эндотелия, нарушений перфузии миокарда и психоvegetативного состояния больных с КСХ.

Материалы и методы

В исследование включали больных ИБС со стенокардией, у которых, по данным ангиографии, имелись интактные КА, а при проведении велоэргометрической пробы (ВЭМП) или суточного мониторинга ЭКГ по Холтеру (ХМ-ЭКГ) выявлялись признаки ишемии миокарда в виде снижения сегмента ST более чем на 1 мм. В исследование не включали больных со стабильной артериальной гипертензией, выраженной ги-

перлипидемией, нарушениями углеводного обмена, сложными нарушениями ритма и проводимости сердца, сердечной недостаточностью, с перенесенным в течение предшествовавших 6 мес инфарктом миокарда, а также больных с продуцирующими серотонин образованиями.

Психическое состояние пациентов оценивали с использованием тестов Спилберга (уровень тревоги), Бека (уровень депрессии), ММПИ (Миннесотского многофакторного личностного опросника), модифицированного Ф.Б.Березиным (особенности личности). Вегетативные расстройства определяли с помощью баллированных анкет: вегетативных изменений, гипервентиляционных нарушений, индекса типичности вегетативных кризов [6].

Для изучения перфузии миокарда проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томосцинтиграфию (ОЭКТ) миокарда на двухдетекторной ротационной гамма-камере "E.SAM" ("Siemens", Германия). Исследование выполняли через 1 ч после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) ^{99m}Tc-МИБИ активностью 370 МБк. ОЭКТ выполняли по двухдневному протоколу: первый день в покое, второй день в сочетании с ВЭМП. Пробу проводили на велоэргометре MAC 1200 ST ("General Electric", "Medical Systems", Германия) по методике, рекомендованной ВОЗ (1975 г.). При достижении критериев прекращения нагрузки, по данным ВЭМП, внутривенно вводили РФП, после чего пациент выполнял нагрузку еще в течение 1 мин. Обработку результатов исследования осуществляли на компьютере ICON (Power Macintosh 8600/300) с применением программ "Autoperfusion" и "SEqual 3.0". Помимо выявления нарушений перфузии и определения их локализации и характера изменений оценивали размер дефекта перфузии (ДП) в процентах от площади изображения миокарда в системе полярных координат (%) и глубину ДП,

характеризующую выраженность нарушения перфузии в единицах стандартного отклонения (Std) от базы нормальных данных.

Содержание серотонина и метаболита, 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в плазме крови (пл) и тромбоцитах (тр) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Это исследование проводили у больных с КСХ и в контрольной группе из 19 здоровых добровольцев в возрасте 30–45 лет, показатели которых были приняты за нормальные значения.

Вызванную потоком зависимую от эндотелия вазодилатацию (ЗЭВД) плечевой артерии (ПА) определяли во время реактивной гиперемии (РГ) после окклюзии ПА. Изменения диаметра правой ПА определяли с помощью линейного датчика 7 МГц с фазированной решеткой УЗ-системы Acuson 128×P10 (США). Методика проведения пробы подробно описана нами ранее [7]. Вызванную потоком дилатацию ПА оценивали как разницу между ее диаметрами при гиперемии и в покое, соотношенную к диаметру в покое, и выражали в процентах. Нормальная величина ее, по нашим данным, составляет более 9% [7].

При проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции по Спирмену с расчетом средних величин и стандартного отклонения. Для анализа достоверности групповых отличий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различие между двумя средними величинами считали достоверным при значении $p < 0,05$. Данные представлены как $M \pm m$.

Результаты

При обследовании 42 больных (35 женщин, 7 мужчин) в возрасте от 38 лет до 71 года (средний возраст $52,5 \pm 1,7$ года) болевой синдром в груди отмечался у всех: типичная стенокардия была у 31 больного (у 8 – I функционального класса – ФК, у 17 – II ФК, у 2 – III ФК, у 4 – IV ФК). Средний уровень артериального давления (АД) у больных составлял $127/82$ мм рт. ст., средний уровень холестерина в крови $5,8 \pm 0,2$ ммоль/л, триглицеридов – $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л. До начала обследования больные получали аспирин ($n=11$), β -адреноблокаторы ($n=23$), блокаторы кальциевых каналов ($n=15$), нитраты ($n=4$), ингибиторы АПФ ($n=5$), 3 пациен-

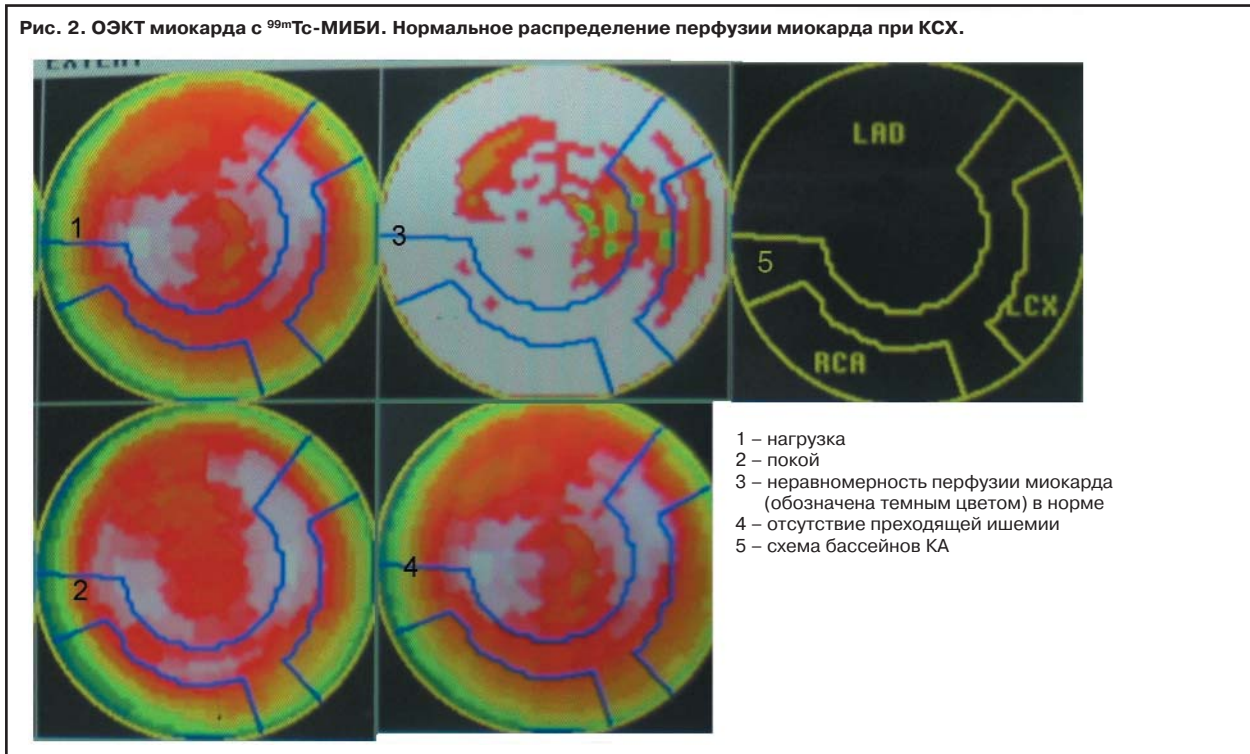
та принимали транквилизатор клоназепам. Перед проводимыми исследованиями препараты отменялись.

У всех больных по данным коронароангиографии КА были интактными. При проведении ВЭМП у 33 больных на ЭКГ отмечалось снижение сегмента ST на 1–2 мм, при этом у 21 из них при проведении ХМ-ЭКГ выявлена преходящая ишемия миокарда в виде снижения сегмента ST на 1–3,5 мм. У 1 больной при проведении ВЭМП возникла блокада левой ножки пучка Гиса. У 3 из 8 больных с отрицательными результатами ВЭМП преходящая ишемия миокарда регистрировалась по данным ХМ-ЭКГ.

По данным ОЭКТ миокарда, выполненной в покое и в сочетании с ВЭМП, у 31 (74%) больного выявлялись нарушения перфузии миокарда, у 11 (26%) больных сцинтиграммы были нормальными, в том числе у 6 с атипичной стенокардией. Преходящая ишемия миокарда зарегистрирована у 30 больных (рис. 1). У 1 пациентки определены стойкие нарушения перфузии, характерные для нетрансмурального мелкоочагового повреждения миокарда. У 25 из 30 больных с преходящей ишемией миокарда была положительная ВЭМП. Ишемическое снижение сегмента ST, по данным ХМ-ЭКГ, регистрировали у 20 больных. В группе с условно нормальными сцинтиграммами (рис. 2) площадь ДП составляла $10,2 \pm 4,7\%$, глубина ДП – $50,7 \pm 16,1$. В группе больных с преходящей ишемией миокарда эти показатели составили $26,2 \pm 2,4\%$ и 216 ± 28 Std соответственно.

У всех обследованных были выявлены полиморфные психовегетативные расстройства: панические атаки, астенические симптомы, различные нарушения сна (по анкете вегетативных изменений средний балл составил $40,7 \pm 2,1$), а также гипервентиляционные расстройства (у 90% был выявлен гипервентиляционный синдром, и в среднем он составил $9,8 \pm 0,5$ балла). У пациентов был отмечен высокий уровень личностной тревоги (ЛТ) $52,5 \pm 0,9$ балла и реактивной тревожности (РТ) $45 \pm 1,5$ баллов. По опроснику Бека легкая и умеренная степень депрессии отмечена у 24 (57%) больных (уровень депрессии





11,8±0,8 балла), выраженная – у 18 (43%) больных (уровень депрессии 25,9±1,3 балла).

Средние уровни серотонина и его метаболита в плазме и тромбоцитах больных с КСХ и здоровых лиц представлены на рис. 3, 4. У 74% больных отмечены отклонения уровня серотонина в плазме крови от нормальных значений.

У больных с КСХ уровни серотонина в плазме крови и его метаболита были в среднем достоверно выше ($p < 0,05$), чем у лиц контрольной группы. Уровни серотонина и его метаболита в тромбоцитах у больных с КСХ также были достоверно выше ($p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно), чем в контрольной группе, т.е. выше принятых нормы (6–21 ммоль/л).

Однако в группе больных с КСХ относительно принятых стандартов уровень серотонина в плазме крови был в норме у 11 (26%) человек, понижен у 9 (21%) и повышен у 22 (53%); уровень 5-ОИУКп был в норме у 15 (36%) человек, понижен у 5 (12%) и повышен у 22 (52%); уровень серотонина в тромбоцитах был в норме у 5 (12%) человек, понижен у 12 (29%) и повышен у 25 (59%); уровень 5-ОИУК в тромбоцитах был в пределах нормы у 9 (21%) человек, понижен у 9 (21%) и повышен у 24 больных (58%).

Вазомоторная функция эндотелия (средний уровень ЗЭВД ПА) у больных с КСХ была снижена по сравнению с нормальными показателями и составляла 7,4±1,2% (в норме более 9%).

Для оценки значимости нарушений уровня серотонина в крови, психовегетативных расстройств в развитии дисфункции эндотелия и нарушений перфузии миокарда больные с КСХ были разделены на 2 группы: группа 1 – без достоверных нарушений перфузии миокарда в покое и при нагрузке (11 больных) и группа 2 – с достоверными признаками преходящей ишемии миокарда (30 больных). По средним показателям возраста, уровней холестерина и триглицеридов в плазме крови, АД, тревожно-депрессивного синдрома группы были сопоставимы между собой. В таблице приведены средние показатели распространенности и глубины нарушений перфузии миокарда, психовегетативных тестов, вазомоторной функции эндотелия и содержания серотонина в плазме и тромбоцитах. Группа больных с наличием преходящей ишемии миокарда отличалась более высоким уровнем серотонина в плазме крови, пониженной ЗЭВД и более длительной ишемией миокарда, по данным ХМ-ЭКГ, а также более высокими уровнями нора-

Показатели ДП миокарда, психовегетативных тестов, вазомоторной функции эндотелия и нейромедиаторов у больных с КСХ (M±m)

Показатель	Группа 1 (n=11)	Группа 2 (n=30)
Площадь ДП, %	10,2±4,7	26,2±2,4
Глубина ДП, Std	50,7±16,1 ^a	216±28,2
Серотонин в плазме, нмоль/л	47,3±16,0 ^b	67,7±20,5
Серотонин в тромбоцитах, нмоль/л	1934,4±594,1	1559,8±257,3
Норадреналин, пкг/мл	339,9±81,1 ^c	739±264,1
Дофамин, пкг/мл	32±6,6 ^d	52±11,1
ЗЭВД, %	8,2±1,7	6,1±1,2
Уровень депрессии по Беку, баллы	18,5±2,0	17,8±1,7
Уровень РТ, баллы	47±2,0	44,4±0,2
Уровень ЛТ, баллы	51,1±1,4	53,1±1,0
Длительность ишемии по ХМ-ЭКГ	548±314 ^e	826,7±348

Достоверность межгрупповых различий: a – $p < 0,001$; b – $p < 0,01$; c – $p < 0,000003$; d – $p < 0,001$; e – $p < 0,02$.

Рис. 3. Средние уровни 5-ОТпл и 5-ОИУКпл у больных с КСХ и здоровых людей.

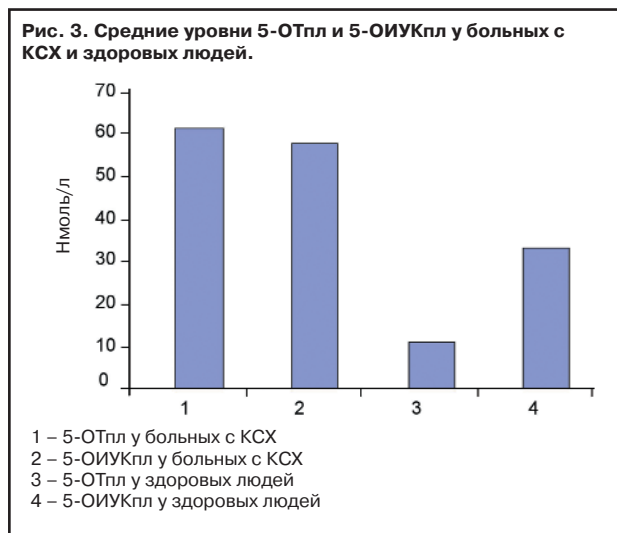
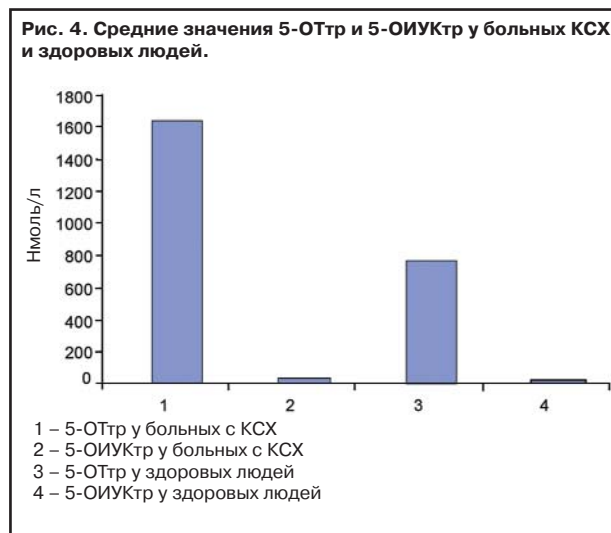


Рис. 4. Средние значения 5-ОТтр и 5-ОИУКтр у больных КСХ и здоровых людей.



дреналина и дофамина в крови. Достоверной корреляционной зависимости между показателями вазомоторной функции эндотелия и перфузией миокарда, а также психовегетативным состоянием больных, уровнем серотонина в плазме крови и тромбоцитах выявлено не было.

Обсуждение

Исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов возникновения КСХ, выполненные различными авторами за последние 20 лет, не выявили специфической причины его развития. Рассматривались самые разнообразные концепции появления ишемии миокарда у больных с интактными КА: аномалии микроваскулярного русла, кардиомиопатии, спазм КА, нарушенный коронарный резерв, дефекты диссоциации оксигемоглобина, психосоматические факторы, нарушение болевого восприятия, повышенная симпатическая иннервация, эндотелиальная дисфункция [1]. По-видимому, понятие КСХ объединяет различные патофизиологические состояния, так или иначе приводящие к ишемии миокарда. По данным нашего исследования, мы выделили группу больных с КСХ, отличающихся изменениями перфузии миокарда, вазомоторной функции эндотелия, нарушениями в уровнях серотонина и психовегетативного статуса. У 26% обследованных нами больных болевой синдром носил атипичный характер – боли возникали в покое, продолжались длительное время, на ЭКГ при проведении нагрузочной пробы или суточного мониторирования у этих больных выявлялись ишемические изменения, длительность которых не всегда совпадала с длительностью болевого приступа. Несмотря на тяжесть, длительность и связь с ишемическими изменениями ЭКГ, боль у больных с КСХ не сочеталась с повреждениями миокарда, что отмечали и другие исследователи [4].

Одной из причин возникновения ишемии миокарда у больных с интактными и малоизмененными КА может быть их спазм, появляющийся вследствие эндотелиальной дисфункции [8–10]. В проведенном нами ранее исследовании [9] у 52% больных с КСХ нарушение ЗЭВД, выявленное с помощью внутрикоронарного введения ацетилхолина, сопровождалось преходящей ишемией миокарда в бассейне левой КА, что указывало на роль дисфункции эндотелия в патогенезе ишемии ми-

окарда у больных с КСХ. В настоящем исследовании у 71% больных с КСХ было выявлено развитие преходящих дефектов перфузии миокарда (по данным ОЭКТ), причем в этой группе больных выявлено более значимое нарушение вазомоторной функции эндотелия.

В регуляции сосудистого тонуса участвует нейромедиатор серотонин, оказывающий вазоконстрикторные эффекты через рецепторы, расположенные на мембране гладкомышечных клеток, и вазодилатацию, активируя рецепторы, расположенные на мембране клеток эндотелия сосудов [11]. Сосуды сердца характеризуются наибольшей чувствительностью к вазоконстрикторным эффектам серотонина, так как в гладкомышечных клетках этих сосудов локализуются высокочувствительные к серотонину 5-HT_{1B}-рецепторы [12]. Спазм КА чаще наблюдается при эндотелиальной дисфункции у пациентов с вариабельной стенокардией [13]. Таким образом, под влиянием серотонинового дисбаланса можно ожидать нарушений регуляции сосудистого тонуса и коронарного резерва. Наше исследование показывает, что у 74% больных с КСХ имеются нарушения в серотониновой системе, сопровождающиеся либо повышением, либо понижением его содержания в плазме крови и тромбоцитах. Совокупность данных, полученных при проведении коронароангиографии, ВЭМП, суточного мониторирования ЭКГ и при определении перфузии миокарда, позволяет определить наличие у этих больных повышенного тонуса КА вследствие дисфункции эндотелия.

Известна распространенность депрессивных и вегетативных расстройств у больных с КСХ [14]. Среди обследованных нами больных с КСХ (наряду с высокими уровнями личностной тревоги, реактивной тревоги и депрессии) выявлены нарушения в содержании серотонина в плазме крови и тромбоцитах, что, как известно, играет роль в развитии тревожно-депрессивных расстройств [15]. Учитывая влияние серотонина на регуляцию сосудистого тонуса, можно предположить, что указанные изменения играют определенную роль в развитии ишемии миокарда на фоне дисфункции эндотелия у больных с наличием болевого синдрома в груди, положительной нагрузочной пробой и ангиографически неизменными КА.



П№016087/01, П№016091/01, П№016102/01

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

Литература

1. Kaski JC, Russo G. Cardiac Syndrome X: An Overview. *Hospital Practice* 2000; 35 (2): 75–88.
2. McCroskery JH, Malloy TE, Lantinga IJ et al. Mitral valve prolapse and neuroticism in chest pain patient with normal and diseased coronary arteries. *Int J Psychiatry Med* 1991; 21: 233–44.
3. Bass C, Wade C, Hand D et al. Patients with angina with normal and near normal coronary arteries: clinical and psychosocial state 12 months after angiography. *BMJ* 1983; 287: 1505–8.
4. Roll M, Theorell T. Acute chest pain without obvious organic cause before age 40-personality and recent life events. *J Psychosom Res* 1987; 31: 215–21.
5. Руководство по психиатрии. I том. Под ред. А.С.Тиганова. М.: Медицина, 1999.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. М.: МИА, 2003.
7. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелий-зависимой вазодилатации у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения. *Кардиология*. 1997; 7: 41–46.
8. Egashira K, Inou T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659–64.
9. Сергиенко В.Б., Самойленко Л.Е., Саютина Е.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных ИБС с неизменными и малоизменными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999; 1: 25–30.
10. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390–5.
11. Feniuk W, Humphrey PPA. In: Serotonin: Actions, Receptors, Pathophysiology (Mylecharance MJ, Angus JA, De La Lande IS, Humphrey PPA, eds.). 1998; p. 100–22. London, Macmillan Press, UK.
12. Ferro A, Longmore J et al. A comparison of the contractile effects of 5-hydroxytryptamine, sumatriptan and MK-462 on human coronary artery in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 245–51.
13. Egashira K, Katsuda Y, Mobri M et al. Basal release of nitric oxide at site of spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1444–9.
14. Зорин А.В., Ноева Е.А., Хаспекова Н.Б. и др. Нарушение вегетативной регуляции при ишемии миокарда. *Тер. арх.* 1998; 9: 57–61.
15. Evans L, Scheider P, Rois L. Plasma serotonin levels in agoraphobia. *Am J Psychiat* 1985; 142: 267–71.

М.М.Салтыкова¹, Г.И.Хеймец¹, А.В.Певзнер¹, Л.Л.Кондратюк², А.Н.Рогоза¹

Динамика вольтажных показателей комплекса QRS при изменении положения тела

¹НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва;

²Российский государственный научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов им. Ю.А.Гагарина, Звездный городок

Цель исследования. Оценка динамики вольтажных показателей комплекса QRS при пассивном переводе пациента из горизонтального положения в вертикальное и в течение последующих 20 мин пребывания в ортостазе.

Материал и методы. В исследование включили данные 8 пациентов с нейрокардиогенными синкопальными состояниями (6 мужчин и 2 женщины в возрасте от 20 до 79 лет) и 1 практически здорового добровольца-мужчины (возраст 27 лет). Всем больным проводили длительную пассивную ортостатическую пробу по Вестминстерскому протоколу. Исходно обследуемые находились в горизонтальном положении, а затем их переводили в ортостатическое положение под углом 60°, и они находились в таком положении в течение 20–45 мин. Электrokардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях (ЭКГ-12) и базовый импеданс грудной клетки (БИ) непрерывно регистрировали в течение всей пробы.

Результаты. При переводе обследуемых из горизонтального положения в вертикальное достоверно снижалась амплитуда зубца R в отведениях I и V₃–V₅ и возрастала амплитуда зубца S в отведениях aVL и V₃–V₅, а в отведениях от конечностей достоверно снижалась амплитуда зубца R в I отведении. Базовый импеданс грудной клетки увеличивался. При сравнении вольтажных показателей комплекса QRS в начале ортостаза и спустя 20 мин достоверно увеличивалась амплитуда зубца S во всех грудных отведениях без соответствующей динамики зубца R. БИ также продолжал расти.

Заключение. Выявленные закономерности необходимо учитывать при интерпретации динамики ЭКГ-показателей во время нагрузочных проб.

Ключевые слова: вольтажные показатели комплекса QRS, постуральные пробы.

M.M.Saltykova, G.I. Kheimets, A.V.Pevzner, L.L.Kondratuk, A.N.Rogozha

DYNAMICS OF QRS VOLTAGE IN TILT TEST

Aim of the study. To evaluate the QRS voltage alteration caused by passive body rotation from supine to upright (60°) position, and QRS voltage change for 20 minutes after rotation.

Material and methods. ECG and thorax base impedance data on 8 patients (6 males and females, age 20–79) with diagnosis syncope and data on a healthy man (age 27) were analyzed.

Results. Body rotation leads to significant decrement of R-amplitude in I, V₃–V₅ and significant increment of S-amplitude in V₃–V₅ and aVL. Thorax base impedance increases. During standing in upright position for

20 minutes S-amplitude in V_1 - V_6 increases significantly without R-amplitude change. Thorax base impedance increases too.

Conclusion. The revealed regularity must be taking in consideration during interpretation of ECG-voltage alteration in exercise test.

Key words: QRS voltage, tilt test.

Электрокардиография – распространенное средство контроля за состоянием миокарда при проведении проб с физической нагрузкой. При этом обычно проводят анализ динамики сердечного ритма и смещения сегмента *ST* на ЭКГ как косвенного показателя ишемии миокарда. Кроме того, многие исследователи, чтобы улучшить относительно невысокую информативность проб, включают в анализ амплитуду зубцов комплекса *QRS*. Однако мнения различных авторов существенно расходятся как в оценках динамики этих амплитудных показателей, так и в ее интерпретации [1–8]. Причина, видимо, в том, что, хотя накоплен огромный фактологический материал, выявление механизмов, определяющих те или иные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), представляет пока существенные трудности. Одна из основных проблем состоит в сложности дифференциации изменений ЭКГ, вызванных различными по своей природе факторами: а) изменением собственно электрической активности кардиомиоцитов; б) изменением положения сердца относительно электродов, например, при смене пациентом позы или при напряжении мышц брюшного пресса, вызывающем смещение диафрагмы; в) изменением электропроводности органов и тканей грудной клетки вследствие перераспределения в них крови и других биологических жидкостей.

Длительные (20–45 мин) постуральные пробы с регистрацией базового импеданса (БИ) грудной клетки являются удобной моделью для оценки значимости влияния последних двух факторов на ЭКГ человека. Они позволяют проанализировать динамику комплекса *QRS*, сопоставляя ее с изменениями электропроводящих свойств торса как при изменении положения тела при повороте из горизонтального положения, так и в течение последующего ортостаза, сопровождающегося перераспределением жидких сред организма в каудальном направлении.

В исследование включают только показатели комплекса *QRS*, поскольку распределение потенциалов в период деполяризации желудочков более устойчиво по сравнению с периодом реполяризации, так как амплитуда и скорость нарастания потенциала действия практически не зависят от частоты сердечного ритма (до 350 уд/мин), концентрации ацетилхолина и катехоламинов, степени растяжения кардиомиоцитов [9].

Целью данного исследования была оценка динамики вольтажных показателей комплекса *QRS* при пассивном переводе пациента из горизонтального положения в ортостатическое и после 20 мин пребывания в ортостазе.

Материалы и методы

В исследование включили данные 8 пациентов с нейроркардиогенными синкопальными состояниями (6 мужчин и 2 женщины в возрасте от 20 до 79 лет) и 1 практически здорового добровольца-мужчины (возраст 27 лет). Всем больным проводили длительную пассивную ортостатическую пробу по Вестминстерскому про-

токолу [10]. Исходно обследуемые находились в горизонтальном положении на поворотном столе не менее 10 мин, затем их переводили в ортостатическое положение под углом 60°, и они находились в таком положении в течение 45 мин, если не чувствовали приступов головокружения или тошноты. У 2 пациентов проба была закончена из-за появления таких приступов (через 21 и 28 мин после перевода в ортостатическое положение). ЭКГ в 12 стандартных отведениях (ЭКГ-12) и БИ грудной клетки методом тетраполярной биоимпедансометрии непрерывно регистрировали в течение всей пробы с использованием компьютерных регистраторов российских фирм Geolink Electronics (ЭКГ-12K-01) и МЕДАСС (ABC-01).

Поскольку известно, что вольтажные показатели комплекса *QRS* существенно зависят даже от небольшого смещения электродов в вертикальном направлении [11], мы попытались оценить, насколько динамика изучаемых показателей зависит от такого смещения. Для этого здоровому добровольцу проводили 3 коротких пассивных ортопробы, в течение которых он 10 мин находился в горизонтальном положении, а затем на 5 мин переводили его в ортостатическое. Во время проб регистрировали БИ и ЭКГ-12, при этом электрод с2 (он совместно с электродами на конечностях формирует отведение V_2) располагали в первой пробе в III межреберье, во второй – в IV (традиционно), а в третьей пробе в V межреберье.

В работе анализировали динамику амплитуды зубцов желудочкового комплекса в каждом из 12 отведений. Маркировку начала и конца комплекса *QRS* оператор проводил на дисплее компьютера вручную на 30-секундных участках записи ЭКГ, зарегистрированных в горизонтальном положении, сразу после поворота на 60° и на 20-й минуте ортопробы. Таким образом, в анализ включали 3 серии из 30–45 значений амплитуд зубцов комплекса *QRS*, соответствующих последовательным сердечным сокращениям на указанных участках записи ЭКГ. При анализе вольтажных показателей использовали значения, усредненные по всему 30-секундному интервалу. Для каждой ЭКГ вычисляли разности амплитуд зубцов до поворота и сразу после него, а также сразу после поворота и после 20 мин пребывания в ортостазе. Если на ЭКГ пациента в комплексе *QRS* какой-то зубец не был представлен или имел амплитуду менее 0,2 мВ, то при анализе динамики соответствующего зубца эту ЭКГ в расчет не принимали. Поскольку у пациентов существенно различалась исходная форма комплекса *QRS* в отведениях от конечностей (*QR*, *RS* либо *QRS*), то для представления данных в таблицах мы использовали обозначения *QRS*⁺ для зубца R, и *QRS* – для максимального из зубцов Q или S. При этом в грудных отведениях у всех обследованных *QRS* – соответствовал зубцу S.

Для оценки статистической значимости динамики частоты сердечных сокращений (ЧСС) и амплитуд каждого из зубцов комплекса *QRS* использовали двусторонний критерий Вилкоксона ($p < 0,05$).

Результаты

Динамика вольтажных показателей *QRS* при переводе пациентов из горизонтального положения в ортостатическое представлена в табл. 1. При переводе в ортостатическое положение наиболее

Таблица 1. Динамика вольтажных показателей комплекса *QRS* при переводе пациентов из горизонтального положения в ортостатическое (n=9)

Отведения ЭКГ-12	<i>QRS+</i> (зубец <i>R</i>)				<i>QRS-</i> (зубец <i>Q</i> или <i>S</i>)			
	$\Delta QRS+$ M SEM	<i>QRS+</i> ↓ %	<i>QRS+</i> ↑ %	<i>QRS</i> == %	$\Delta QRS-$ M SEM	<i>QRS-</i> ↓ %	<i>QRS-</i> ↑ %	<i>QRS</i> == %
I	0,15* 0,03	100	0	0	0,16* 0,03	62,5	0	37,5
II	-0,04 0,06	25	50	25	-0,17 0,05	0	50	50
III	-0,18 0,07	25	50	25	0 0,04	25	25	50
aVR	-0,16 0,03	0	50	50	0,02 0,05	37,5	25	37,5
aVL	0,05 0,05	37,5	25	37,5	-0,1* 0,03	0	87,5	12,5
aVF	-0,08 0,06	12,5	50	37,5	-0,06 0,04	25	50	25
V ₁	-0,05 0,01	0	37,5	62,5	-0,16* 0,08	25	62,5	12,5
V ₂	0,00 0,03	37,5	37,5	25	-0,10 0,13	12,5	62,5	25
V ₃	0,14* 0,04	87,5	0	12,5	-0,20* 0,11	12,5	75	12,5
V ₄	0,22* 0,11	87,5	12,5	0	-0,27* 0,07	0	100	0
V ₅	0,18* 0,06	75	12,5	12,5	-0,19* 0,07	0	100	0
V ₆	0,19* 0,05	62,5	12,5	25	-0,10 0,05	0	50	50

Примечание. Здесь и в табл. 2: в столбцах показаны средние значения изменений амплитуд зубцов *R* (*QRS+*) и *Q* или *S* (*QRS-*) с указанием соответствующей ошибки среднего (M±SEM), а также число пациентов (в %), у которых наблюдалось увеличение (↑) или снижение (↓) вольтажа соответствующих зубцов. Символом «*» обозначены показатели, динамика которых статистически достоверна. Серым цветом выделены ячейки, демонстрирующие достаточно выраженные изменения ($\Delta QRS > 0,1$ мВ), имеющие место не менее чем в 75% случаев.

Таблица 2. Динамика вольтажных показателей комплекса *QRS* к 20-й минуте ортостаза по сравнению с их значениями на 1-й минуте пребывания в нем

Отведения ЭКГ-12	<i>QRS+</i> (зубец <i>R</i>)				<i>QRS-</i> (зубец <i>Q</i> или <i>S</i>)			
	$\Delta QRS+$ M SEM	<i>QRS+</i> ↓ %	<i>QRS+</i> ↑ %	<i>QRS</i> == %	$\Delta QRS-$ M SEM	<i>QRS-</i> ↓ %	<i>QRS-</i> ↑ %	<i>QRS</i> == %
I	0,01 0,02	22	22	56	-0,05 0,02	0	44	56
II	-0,01 0,07	22	56	22	-0,03 0,02	33	56	11
III	-0,13 0,08	11	56	33	-0,02 0,03	22	22	56
aVR	-0,04 0,02	0	56	44	-0,05 0,06	33	44	22
aVL	-0,01 0,03	11	22	67	-0,09 0,04	0	56	44
aVF	-0,12 0,07	11	67	22	-0,02 0,02	0	22	78
V ₁	0,03 0,02	33	0	67	-0,17* 0,05	11	89	0
V ₂	0,03 0,03	22	33	44	-0,36* 0,07	0	100	0
V ₃	0,10 0,06	56	0	44	-0,28* 0,06	0	100	0
V ₄	0,14 0,06	78	11	11	-0,22* 0,03	0	100	0
V ₅	0,11 0,07	67	22	11	-0,13* 0,02	0	100	0
V ₆	0,06 0,06	56	11	33	-0,06* 0,01	0	100	0

распространенным у обследованных пациентов было снижение вольтажа зубца *R* (*QRS+*) в отведении I и в грудных отведениях *V*₃-*V*₅, а также возрастание зубца *S* в отведениях aVL и *V*₃-*V*₅. При этом в грудных отведениях динамика вольтажа была более выраженной, в них наблюдалось снижение потенциалов, соответствующих распространению доминирующего фронта возбуждения по поверхности сердца, обращенной к передней стенке грудной клетки [*QRS+* (зубец *R*)], и возрастание потенциалов, соответствующих распространению фронта по поверхности миокарда, обращенной к задней стенке грудной клетки [*QRS-* (зубцы *S*)].

Изменения вольтажных показателей комплекса *QRS* к 20-й минуте пребывания в ортостазе по сравнению со значениями на 1-й минуте его представлены в табл. 2.

Динамику БИ грудной клетки оценивали аналогично оценке динамики комплекса *QRS* (табл. 3), где $\Delta \text{БИ}_1$ – изменения БИ при переводе пациентов в вертикальное положение по сравнению с горизонтальным, а $\Delta \text{БИ}_2$ – к 20-й минуте ортостаза по сравнению со значениями на 1-й минуте его.

Как видно из таблиц, наблюдаемое к 20-й минуте пребывания в ортостазе увеличение вольтажа комплекса *QRS* – в отведениях *V*₃-*V*₅ было не ме-

Таблица 3. Статистические характеристики изменения БИ при переводе пациента из горизонтального положения в вертикально ($\Delta\text{БИ}_1$) и в течение 20-й минуты ортостаза ($\Delta\text{БИ}_2$)

ДБИ	Median	Min	Max	M	SEM
1	2,2	0,8	3,6	2,2	0,4
2	0,6	0,4	0,7	0,6	0,1

нее выраженным, чем сразу при переводе в ортостаз, однако соответствующие изменения БИ ($\Delta\text{БИ}_2$) были значительно меньшими, чем с $\Delta\text{БИ}_1$.

У всех пациентов при переводе в ортостаз ЧСС достоверно возросла в среднем на 10 ± 1 уд/мин, а к 20-й минуте пребывания в ортостазе у 4 пациентов наблюдалось дальнейшее достоверное увеличение ЧСС в среднем на 11 ± 2 уд/мин.

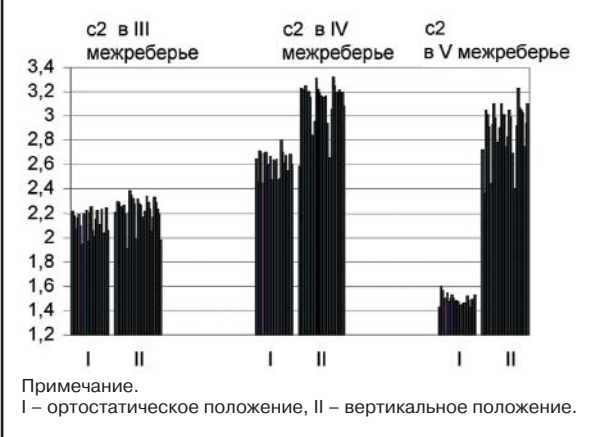
Сравнительный анализ динамики вольтажных показателей комплекса QRS при небольшом смещении электродов, проведенный нами на основании данных ЭКГ-12 практически здорового добровольца, подтвердил статистически значимую зависимость выраженности изменений вольтажа комплекса QRS от смещения электродов в вертикальном направлении (см. рисунок). Наименее выраженной была динамика зубца S при расположении электрода в III межреберье (в среднем 0,1 мВ), а наиболее выраженной при его расположении в V межреберье (1,4 мВ). Динамика БИ и ЧСС в указанных пробах была сходной.

Обсуждение

Как показало проведенное исследование, постуральная проба вызывала у большинства обследованных сходную динамику как вольтажных показателей комплекса QRS в отведениях I, V_3-V_5 , так и БИ. При переводе пациента из горизонтального положения в ортостатическое снижалась амплитуда зубца R в отведениях V_3-V_5 и возрастала амплитуда зубца S в этих же отведениях, а в отведениях от конечностей снижалась амплитуда зубца R в отведении I. БИ грудной клетки увеличивался. Эти изменения электрических показателей, регистрируемых на поверхности тела, могут быть обусловлены действием нескольких факторов: уменьшением электропроводности торса вследствие перераспределения крови и других биологических жидкостей (они обладает высокой электропроводностью) в каудальном направлении, а также изменением электрического сопротивления органов грудной клетки вследствие их зависимой от гравитации деформации и смещения. При этом изменение позиции диафрагмы приводит к ротации сердца из-за некоторого сдвига верхушки сердца книзу и как следствие к изменению расстояния от поверхности сердца до ЭКГ-электродов. Перераспределение крови и других биологических жидкостей из органов и тканей грудной клетки приводит к уменьшению в этой зоне средней электропроводности среды между поверхностью сердца и ЭКГ-электродами. Это приводит к увеличению потенциалов ЭКГ.

При сравнении вольтажных показателей комплекса QRS в начале ортостаза и спустя 20 мин выявлено увеличение амплитуды зубца S во всех грудных отведениях без соответствующей динамики зубца R. БИ также продолжал расти. Поскольку положение тела оставалось прежним, то динамика электрических сигналов определялась только изменением электропроводящих свойств органов и тканей грудной клетки.

Изменения амплитуды зубца S ЭКГ при переводе обследуемого из горизонтального в ортостатическое положение.



Необходимо отметить, что перераспределение жидких сред организма (прежде всего крови) под действием гравитационной нагрузки в ортостатическом положении приводит к повышению ЧСС и возрастанию скорости сокращения и расслабления миокарда [12]. Поскольку начало фазы изометрического сокращения приходится на 40–60-й миллисекундах от начала зубца QRS, т.е. на зубец S в передних отведениях [13], то указанное увеличение скорости приводит к тому, что на зубец S приходится более интенсивное, чем на предыдущем этапе (в горизонтальном положении), сокращение.

Известно, что систолическое сжатие приводит к уменьшению просвета коронарных сосудов [14]. Следовательно, в ортостатическом положении в момент времени, на который приходится вершина зубца S, коронарный кровоток меньше, чем в соответствующий момент в горизонтальном положении. Из-за высокой электропроводности крови кровеносные сосуды являются своего рода электрическими шунтами, поэтому большее снижение просвета коронарных сосудов при большей силе или скорости сокращения сердца приводит к более выраженному уменьшению эффекта электрического шунтирования в миокарде на 40–60-й миллисекундах от начала комплекса QRS. Это, видимо, и обуславливает увеличение амплитуды зубца S без соответствующей динамики зубца R. При этом описанный выше механизм не оказывает влияния на БИ грудной клетки, поэтому в отличие от динамики амплитуды зубца S динамика БИ к 20-й минуте ортостаза по сравнению с 1-й минутой значительно менее выражена, так как обусловлена только перераспределением жидкости в каудальном направлении.

Необходимо отметить, что изменения вольтажа QRS на ЭКГ-12, сходные с описанными в данном исследовании, были выявлены нами и при дегидратации организма, возникавшей вследствие ультрафильтрации при проведении процедуры гемодиализа [15]. Кроме того, при регистрации ЭКГ по Франку во время полетов специально оборудованных самолетов по параболе Кеплера в период гипергравитации, приводящей к смещению не менее 500 мл крови в каудальном направлении, было выявлено увеличение вольтажа зубца R в отведении Z, который, как и зубец S в передних отведениях ЭКГ-12, соответствует возбуждению задних и заднебазальных отделов миокарда, а его амплитуда приходится на 40–65-ю миллисекунду

от начала комплекса *QRS* [16]. Таким образом, перемещение некоторого количества крови из органов и тканей грудной клетки независимо от вызвавших его причин приводит к сходным изменениям вольтажных показателей комплекса *QRS*.

Наибольшее увеличение амплитуды зубца *S* регистрировали в отведениях V_2 и V_3 , т.е. на передней поверхности грудной клетки на уровне IV межреберья на 2 см левее грудины (V_2) и чуть левее и ниже (V_3). Такая локализация зоны максимального увеличения вольтажа может быть обусловлена тем, что в этой зоне между электродами и поверхностью сердца нет легочной ткани, которая, как известно, плохо проводит электрический сигнал [17]. Перемещение электрода с2, который совместно с электродами на конечностях формирует отведение V_2 , на уровень III и V межреберий показало существенную зависимость изменений вольтажных показателей комплекса *QRS* от небольшого сдвига электродов в вертикальном направлении. Эта зависимость может быть причиной значительного разброса в степени выраженности динамики комплекса *QRS* у разных пациентов, поскольку ориентирами для локализации ЭКГ-электродов на поверхности грудной клетки являются ребра, грудина и ключица, а позиция сердца относительно них у разных пациентов может несколько отличаться.

В заключение необходимо отметить, что зарегистрированные при проведении постуральных проб изменения вольтажных показателей комплекса *QRS* были однотипными у большинства пациентов. Они вызваны не только ротационными сдвигами сердца в момент поворота тела пациента, но и изменениями электропроводящих свойств органов и тканей грудной клетки как в момент поворота, так и в течение последующего периода пребывания в ортостазе. При повороте наиболее выражена динамика в отведении I (амплитуда зубца *R* снижается) и в грудных отведениях V_3-V_5 (амплитуда зубца *R* снижается, а зубца *S* растет). В течение 20 мин пребывания в ортостазе амплитуда зубца *S* в грудных отведениях продолжала нарастать, а амплитуда зубца *R* не менялась. Выявленные закономерности необходимо учитывать при интерпретации динамики ЭКГ-показателей во время нагрузочных проб.

Литература

1. Bonoris PE, Greenberg PS, Castellanet MJ et al. Significance of changes in R wave amplitude during treadmill stress testing. *Angiographic correlation. Am J Cardiol* 1978; 41 (5): 846–51.
2. Battler A, Froelicher V, Slutsky R, Asbburn W. Relationship of QRS amplitude changes during exercise to left ventricular function and volume and the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60 (5): 1004–13.
3. Charlap S, Shani J, Schulboff N et al. R- and S-wave amplitude changes with acute anterior transmural myocardial ischemia. Correlations with left ventricular filling pressures. *Chest* 1990; 97 (3): 566–71.
4. Pilball M, Jarneborn L, Riba M, Jern S. Changes in QRS segments during exercise in relation to scintigraphic myocardial perfusion defects: a multivariate analysis. *Coron Artery Dis* 1993; 4 (1): 87–99.
5. Jufang H, Kinouchi Y, Yamaguuchi H et al. Exercise-induced changes in R wave amplitude and heart rate in normal subjects. *J Electrocardiol* 1995; 28 (2): 99–106.
6. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM et al. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419–28.
7. Kligfield P. Rethinking the exercise electrocardiogram. *A.N.E.* 2006; 11 (2): 99–101.
8. Аронов ДМ., Лутанов ВП. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
9. Гофман Б., Крейнфилд П. Электрофизиология сердца. М.: Изд-во иностр. литературы, 1962.
10. Fitzpatrick AP, Theodorakis G, Vardas P, Sutton R. Methodology of Head-Up Tilt Testing in patient with unexplained syncope. *JACC* 1991; 17 (1): 125–30.
11. Rautabarju PM, Park L, Rautabarju FS, Crow R. A standartized procedure for locating and documenting ECG chest electrode positions. *J Electrocardiol* 1998; 31 (1): 17–29.
12. Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. В серии: "Руководство по физиологии" Л.: Наука, 1986.
13. Физиология кровообращения. Физиология сердца. В серии: "Руководство по физиологии" Л.: Наука, 1980.
14. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Ред. БИ.Ткаченко. В серии: "Руководство по физиологии" Л.: Наука, 1984.
15. Салтыкова ММ., Атьков ОЮ., Карлин ЕК. и др. Увеличение вольтажных показателей *QRS* при дегидратации организма. *Тер. арх.* 2007; 4: 18–23.
16. Saltykova M, Capderou A, Atkov O et al. Variation of intrathoracic amount of blood as a reason of ECG voltage changes. *A.N.E.* 2003; 8 (4): 321–32.
17. Раи С., Нельсон К. Влияние электрической неоднородности и анизотропии тканей грудной клетки на поле сердца. В кн.: Нельсон КВ., Гезеловиц ДБ. (ред.) Теоретические основы электрокардиологии. М.: Медицина, 1979; 373–409.

— * —

В.К.Лазуткина, Н.А.Миронова, С.П.Веселова, И.Е.Чазова

Легочный капиллярный гемангиоматоз (обзор литературы и описание случая)

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

Легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) является редким сердечно-сосудистым заболеванием. Причины его возникновения неизвестны. По клиническим данным можно предположить наличие этого заболевания, но окончательная верификация диагноза требует микроскопического исследования паренхимы легких. ЛКГ, как правило, сопровождается легочной гипертензией. Установление диагноза ЛКГ при жизни имеет важное значение, так как подходы к терапии этой патологии отличаются от таковых при первичной легочной гипертензии (ЛГ).

Представлено описание данных наблюдения пациента с ЛКГ без развития ЛГ, в котором капилляры инфильтрируют альвеолы и бронхиальные, но не сосудистые стенки. Не было симптомов и признаков ЛГ, гипертрофии или дилатации правых отделов сердца.

Ключевые слова: легочный капиллярный гемангиоматоз, легочная гипертензия.

V.K. Lazutkina, N.A. Mironova, S.P. Veselova, I.Ye. Chazova
A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

PULMONARY CAPILLARY HEMANGIOMATOSIS (A REVIEW OF LITERATURE AND A CASE REPORT)

Pulmonary capillary hemangiomas (PCH) is a rare cardiovascular disease. Its causes are unknown. Clinical evidence suggests that this disease exists, but the ultimate verification of its diagnosis requires a microscopic study of the lung parenchyma. PCH is generally attended by pulmonary hypertension. The lifetime diagnosis of PCH is of great importance as the approaches to therapy for this pathology differ from those in primary pulmonary hypertension (PH).

The paper gives an account of the data of a follow-up of a patient with PCH, but without PH in which capillaries infiltrate alveoli and bronchial, rather than vascular, walls. There were no symptoms or signs of PH, right cardiac hypertrophy or dilation.

Key words: pulmonary capillary hemangiomas, pulmonary hypertension.

Легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) – редкое заболевание, вызванное наличием большого количества тонкостенных капилляроподобных сосудов в легких, что может приводить к развитию легочной гипертензии (ЛГ). В настоящее время о развитии, проявлениях и средствах лечения ЛКГ известно немного. Несмотря на то что по клиническим данным можно предположить наличие у больного ЛКГ, окончательная верификация этого диагноза требует микроскопического исследования паренхимы легких.

Определение и морфология

Классическим признаком ЛКГ является наличие большого количества капилляров, которые инфильтрируют стенки мелких артерий и вен, а также утолщают стенки альвеол и межальвеолярное пространство [1, 2]. Отличительным признаком ЛКГ от других заболеваний, при которых происходит увеличение количества капилляров, таких как некоторые врожденные и приобретенные пороки сердца или веноокклюзионная болезнь, является инфильтрация других легочных структур, включая стенки больших артерий и вен, внутридольковые перегородки и бронхи [1]. Кроме того, при ЛКГ инфильтрация капилляров в межальвеолярные перегородки и интерстиций образует двойной слой клеток по обеим сторонам перегородок, с увеличением числа капилляров в периваскулярной и перибронхиальной соединительной ткани, стенках легочных вен с разрушением их эластической ткани и облите-

рацией их просвета [3]. Гипертрофия мышечного слоя проксимальных легочных артерий может развиваться так же, как и при других формах ЛГ. Наличие пролиферации капилляров в перикард, плевру [4] и лимфатические узлы средостения [5] встречается редко.

Эпидемиология

ЛКГ считается чрезвычайно редким заболеванием – в литературе описано менее 50 случаев [1–10]. Заболевание является спорадическим, хотя семейный ЛКГ описан у трех братьев при форме наследования, напоминающей аутосомно-рецессивное [9]. ЛКГ встречается как у детей, так и у пожилых людей [11, 12], но чаще в возрасте 20–40 лет. Заболеванию подвержены оба пола. Прижизненное установление правильного диагноза сложно. Во многих случаях диагноз был поставлен лишь на аутопсии, а 3 пациентам он был поставлен в результате изучения легких, подлежащих удалению при трансплантации [13]. При анализе 140 аутопсий выяснилось, что в 8 (5,7%) случаев пациенты без признаков ЛГ имели морфологические изменения, характерные для ЛКГ [3]. Выживаемость после появления симптомов болезни составляет от 1 года до 5 лет.

Этиология

Причины возникновения ЛКГ неизвестны. Впервые заболевание было описано в 1978 г. При гистологическом исследовании были выявлены плеоморфизм ядер и гиперхромазия эндотели-

альных клеток измененных капиллярных сосудов [1], что наводило на мысль о наличии неопластического процесса. После того как различные изменения, характеризующиеся чрезмерной пролиферацией этих кровеносных сосудов, были названы наследственными сосудистыми заболеваниями [14], было предложено ЛКГ представлять как наследственное сосудистое заболевание легких [9].

При семейной пролиферативной легочной гипертонии (ПЛГ) была описана мутация в гене рецептора II типа костного морфогенетического белка [15, 16]. Костный морфогенетический белок входит в группу факторов трансформации роста и обычно проявляет себя как ингибитор роста проапоптическим действием на клетку, а потеря им рецепторной функции или преобразования сигнала может привести к нерегулируемой пролиферации клеток [17]. Неизвестно, являются ли изменения содержания и мутации гена этого белка причиной развития ЛКГ.

Имеются заболевания, включая коллагенозы, аутоиммунные заболевания, ВИЧ-инфекцию, внутрисердечные шунты, вызывающие пролиферацию эндотелия и образование плексиформных изменений мелких сосудов легких, которые гистологически неразличимы от изменений, наблюдаемых при ПЛГ [18]. Предполагается, что хроническое воспаление или изменения легочного кровообращения могут стимулировать мутацию гена, который допускает неконтролируемую пролиферацию эндотелия [19, 20], подобно явлению хронического воспалительного заболевания кишечника, ведущего к развитию рака кишки.

ЛКГ у некоторых больных сочетался с различными хроническими заболеваниями, включая системную красную волчанку, эритроматоз, склеродермию, гипертрофическую кардиомиопатию, болезнь Такаясу, синдром обструктивного апноэ во время сна и ВИЧ-инфекцию [21–24]. Однако неизвестно, является ли это явление случайным или носит закономерный характер. Тем не менее наличие волокнистого удлиненного коллагена в легких зависит от хронического воспаления или инфекции, связано с ангиоматозом и является одной из причин развития ЛКГ [24].

Клиническая картина и диагностика

Имеется несколько клинических проявлений ЛКГ, зависящих от инфильтрации легочных структур измененными капиллярами. Инфильтрация и сужение прекапиллярных артериол являются классической картиной ПЛГ. Инфильтрация капилляров в легочные вены дает картину легочного венозного застоя со вторичной ЛГ.

Большинство диагнозов у больных с ПЛГ было предположительным, несмотря на имеющуюся картину классической ПЛГ с обедненным легочным рисунком на периферии, данные катетеризации, указывающие на наличие ЛГ при нормальных уровнях давления заклинивания легочных капилляров [25]. У этих больных трудно своевременно установить диагноз, и только, когда состояние больного ухудшается на фоне лечения вазодилататорами, можно заподозрить наличие ЛКГ. Любой симптом легочной венозной гипертонии (линии Керли, интерстициальные изменения или плевральный выпот на рентгенограмме или компьютерной томограмме органов грудной клетки)

у больных с ЛГ неизвестного происхождения дает возможность предположить диагноз ЛКГ.

Во многих случаях при ЛКГ имелись признаки легочного венозного застоя и дыхательной недостаточности. Легочное кровоотечение с кровохарканьем наблюдали более чем у 30% больных ЛКГ [7, 26]. Бронхоальвеолярный лаваж может показать наличие эритроцитов в бронхоальвеолярном секрете [5]. Больные жалуются на одышку, чувство нехватки воздуха и кашель. Осмотр и обследование больного могут выявить симптомы повышения давления в легочной артерии и правожелудочковой недостаточности. В легких выслушиваются хрипы в нижних отделах и ослабление дыхания за счет наличия плеврального выпота, чего не бывает при ПЛГ.

На рентгенограмме органов грудной клетки определяются изменения легочного рисунка за счет интерстициального компонента, пятнистость или узелковые изменения, кардиомегалия, расширенные центральные легочные сосуды и плевральный выпот [4, 26]. Вентиляционная сцинтиграфия легких демонстрирует нормальное распределение радиофармпрепарата (РФП) при ингаляции его или умеренное уменьшение вентиляции в верхних долях. При перфузионной сцинтиграфии легких имеется неравномерное распределение РФП с некоторым уменьшением перфузии в верхних долях [25, 27]. В легких могут быть области усиленной перфузии, которые, по-видимому, соответствуют местам с особенно плотной капиллярной пролиферацией [25]. Долевые или сегментарные дефекты перфузии, описанные при тромбозомболии в системе легочной артерии, встречаются нечасто и могут соответствовать областям легочных геморрагии или инфаркта [6, 28]. Компьютерная томография легких выявляет медиастинальную или корневую аденопатию, увеличение центральных легочных артерий, двусторонние, септальные затемнения (линейные или очаговые), центрлобулярные очаговые пятна, фокусные поля в виде «матового стекла» и отсутствие ячеистости [8, 28]. При отсутствии гистологического подтверждения все эти изменения можно спутать с легочной веноокклюзионной болезнью, даже при использовании высокоразрешающей компьютерной томографии [8]. У большинства пациентов развиваются признаки ЛГ с правожелудочковой недостаточностью. Кардиогенный шок, отек легких, плевральный выпот являются частыми причинами смерти больных с ЛКГ.

Лечение

У больных с ЛГ, имевших признаки легочного венозного застоя до лечения вазодилататорами или в процессе его, необходимо исключить диагноз ЛКГ. Если признаки легочного застоя есть, то лечение вазодилататорами должно быть исключено, так как в этом случае увеличивается кровоток при наличии венозной обструкции, в результате чего развивается отек легких. Сообщалось о застое в легких и при лечении блокаторами кальциевых каналов либо инфузии эпипростенола [9, 22, 29].

В большинстве случаев ЛКГ диагностировали посмертно. Но своевременное клиническое установление диагноза ЛКГ дает врачам возможность выбора средств лечения [12, 30]. Имеются сообщения об успешной пересадке комплекса серд-

Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки.



це–легкие 3 больным [25] и одного легкого 1 больному [30]. Большинство обнадеживающих результатов лечения имеется в сообщениях об успешном лечении ЛКГ антиангиогенным препаратом – интерфероном- α -2a [12]. Положительный ответ на лечение сохранялся в течение 14 мес.

ЛКГ, как правило, сопровождается ЛГ. Однако мы хотим представить описание необычного случая заболевания ЛКГ без развития ЛГ.

Клиническая картина. Больной Н., 63 года, поступил в Институт кардиологии с жалобами на одышку при физической нагрузке. Болен в течение 5 лет. Неоднократно обследовался в Институте туберкулеза и онкологических стационарах. Однако причина одышки не была установлена.

Пациент небольшого роста и с избыточной массой тела (173 см, 94 кг). Состояние средней тяжести, небольшой акроцианоз, периферических отеков нет. Частота дыхательных движений 20 в 1 мин. Грудная клетка правильной формы, обе половинки равномерно участвуют в акте дыхания. Границы легких при перкуссии в пределах нормы, подвижность нижних легочных краев не ограничена. При аускультации дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Перкуторно границы относительной сердечной тупости не расширены. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 72 уд/мин, артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Патологические шумы в сердце не выслушиваются. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются.

На рентгенограмме грудной клетки (рис. 1) выявлены интерстициальные изменения в средних отделах легких. Сосудистый рисунок прослеживается до периферии. Корни легких не расширены, структурные. Ствол легочной артерии не выступает. Сердце в размерах не увеличено, КТИ 35%. Относительный объем сердца – 310 см³/м², что соответствует возрастной норме.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС 74 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца вправо.

ЭхоКГ: незначительное расширение правого желудочка, диаметр ствола легочной артерии в пределах нормы, левые отделы сердца не увеличены, клапанный аппарат интактный.

Радионуклидная скintiграфия легких и флебография ног с мечеными ^{99m}Tc-микро сферами альбумина: в легких дефектов перфузии не обнаружено, глубокие вены ног проходимы.

Общий анализ крови: эритроциты 5,1 млн/мм³, гемоглобин 15,6 г%, лейкоциты 9,4 тыс/мм³, лейкоцитарная

формула без особенностей. Биохимический анализ крови и общий анализ мочи в пределах нормы.

В клиническом отделении проводили антибиотикотерапию (ампиокс) и назначали отхаркивающие препараты (мукалтин, бромгексин). Состояние больного улучшилось: одышка значительно уменьшилась, увеличилась переносимость физических нагрузок. Тем не менее через 6 дней после улучшения состояния внезапно появилось кровохарканье, затем последовали судороги и потеря сознания. Констатирована смерть. Проведена аутопсия.

Макроскопические изменения. Легкие твердые, тяжелые (480 г) и заметно переполненные кровью. Поверхность среза темно-красная, паренхима с небольшим количеством воздуха. Инфарктов и узелковых изменений в легких нет. Просвет легочной артерии и ее ветвей свободный.

Сердце округлой формы, плотное. Масса его не увеличена (300 г). Коронарные артерии гладкие с небольшим атеросклерозом. Клапаны сердца и эндокард без видимых патологических изменений. Небольшая гипертрофия правого желудочка, без повреждений миокарда. Предсердия не дилатированы. Боталлов проток и овальное окно заращены; дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок нет. Сердце на разрезе без очаговых изменений.

Микроскопические изменения. В легочных полях отек, утолщение альвеолярной стенки (рис. 2, а). При большом увеличении: на всем протяжении легких утолщение альвеолярных стенок диффузно проросших пролиферирующими тонкостенными капиллярами, местами формируя скопления (рис. 2, б). Гистологически эти капилляры не имеют цитологической атипии. Коллагеновые волокна при окраске по Azan–Mallory не утолщены. Эластические волокна разрушены в местах капиллярной пролиферации. Альвеолярный просвет заполнен серозным содержимым с легкими геморрагиями, скоплением макрофагов и гемосидерина.

Капилляры пронизывают стенку бронхиол и распространяются в слизистую оболочку, в результате чего определяется отъединение бронхиального эпителия от бронхиальной стенки (рис. 3). Легочные артерии и вены не имеют значительных изменений. Видно незначительное сдавление сосудистых стенок или обструкция просвета пролиферирующими капиллярами. Интимальный фиброз или мышечная гипертрофия с сужением просвета или окклюзией не определяются. Плексиформных изменений и тромбоемболов нет. Коронарные артерии без атеросклеротических изменений или сужений.

Обсуждение

ЛКГ был описан по-разному: как низкодифференцированный неопластический процесс, воспалительная сосудистая пролиферация, врожденная аномалия. Предположение о неопластическом состоянии основывалось на обнаружении пролиферирующих капилляров в легких, брюшной полости, средостении и лимфатических узлах [4]. В сообщении о семейном гемангиоматозе предполагалась наследственная трансмиссия аутосомно-рецессивного признака. Простациклин назначали двум пациентам с ЛГ, у которых врачи ошибочно думали о наличии склеродермии или ПЛГ. В то же время предполагается, что лечение простациклином может быть причиной развития ЛКГ [22, 29]. Некоторые случаи трудно было дифференцировать от других заболеваний, таких как склеродермия [3], системная красная волчанка [31], болезнь Такаясу [23], учитывая аутоиммунную этиологию ЛКГ. Были

Рис. 2. Гистологическая картина легких: а – легочные поля отечные с диффузно утолщенными стенками альвеол. Капилляры диффузно пролиферируют в стенку альвеол, но не сдавливают легочные артерии и вены; б – в некоторых полях определяются участки сплошной пролиферации капилляров.

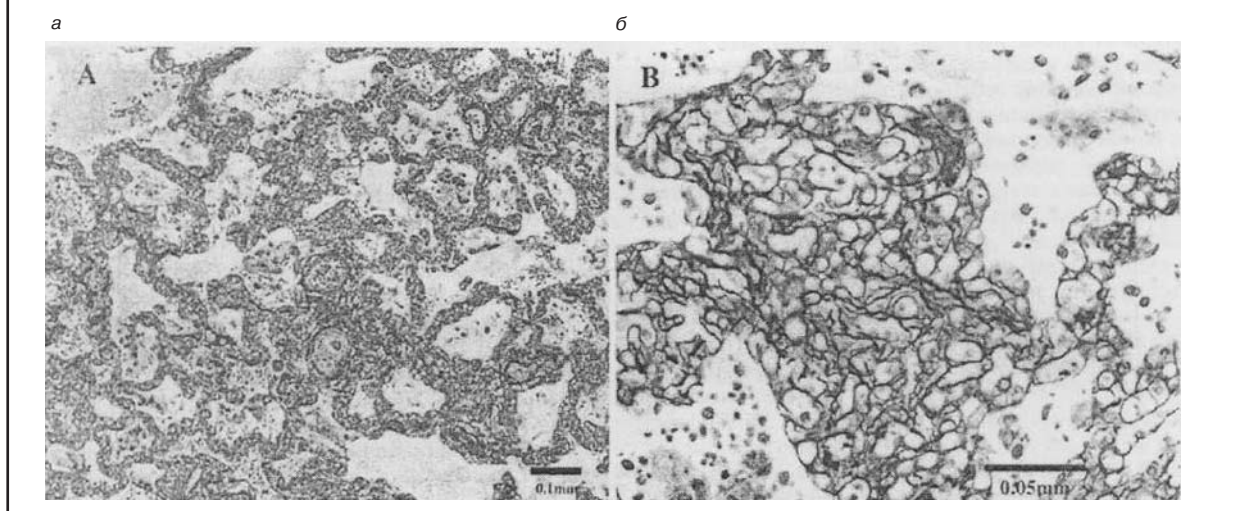
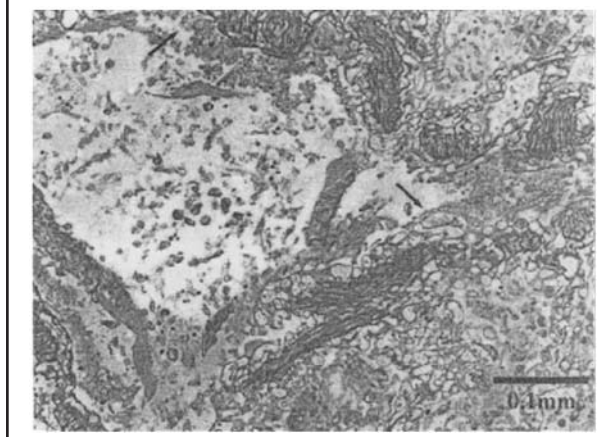


Рис. 3. Десквамация эпителиальных клеток бронхиол вследствие пролиферации в них капилляров.



сообщения и о сочетании ЛКГ и гипертрофической кардиопатии [21]. Однако в настоящее время ЛКГ рассматривается как ангиопролиферативное заболевание легких неизвестной этиологии.

Самым характерным гистологическим признаком ЛКГ является пролиферация тонкостенных капилляров. Проллиферирующие капилляры инфильтрируют легочную паренхиму, кровеносные сосуды, междольковые перегородки, стенки бронхов, плевру и перикард. Во многих случаях изменения проявляются в виде темно-красных пятен или узелков с пятнами геморрагий в обоих легких. В нашем наблюдении, однако, узелковые повреждения не были обнаружены, но легочная паренхима была диффузно изменена с небольшими участками нормальной легочной ткани. Мы исследовали 12 секционных образцов из всех долей обоих легких и увидели, что альвеолярные стенки диффузно утолщены вследствие капиллярной пролиферации.

Отсутствие ЛГ являлось еще одной особенностью нашего наблюдения. Хотя давление в легочной артерии не было нами измерено, у пациента не было признаков или симптомов ЛГ, гипертрофии или дилатации правых отделов сердца. В литературе описано только несколько случаев ЛКГ с отсутствием ЛГ и гипертрофии правых отделов сердца. У одного больного заболевание было локализовано

только в левом легком [30], в нашем наблюдении повреждения легких были диффузными. Обширная инфильтрация капиллярами стенок легочных сосудов вызывает фиброз интимы, сужение и окклюзию легочных сосудов и сдавление их. Проллиферирующие капилляры в легочных сосудах разрушают и разволокняют эластическую ткань меди, вызывая геморрагии и отложение гемосидерина. Однако ни периваскулярная, ни интраваскулярная инфильтрация капиллярами не были нами отмечены. Тромбоэмболия и окклюзия или сужение легочных сосудов также не обнаружены.

Легочная вено-окклюзионная болезнь, которая, как известно, сопровождается ЛГ, является основным заболеванием, которое нуждается в дифференциальной диагностике при подозрении на наличие ЛКГ. Вторичная тромбоэмболия является одним из факторов развития ЛГ при ЛКГ. Тромбоэмболы, главным образом в легочных артериях, были обнаружены в некоторых [25, 28, 32], но не во всех случаях ЛКГ [4–6, 9, 21, 22, 25].

В заключение следует отметить, что мы обнаружили у больного инвазивный рост капилляров в легких без развития ЛГ. Он характеризовался, во-первых, диффузной инфильтрацией легких капиллярами, во-вторых, отсутствием капиллярной инфильтрации сосудистых стенок и перегородок, в-третьих, отсутствием ЛГ.

Literatura

1. Wagenvoort CA, Beetstra A, Spijker J. Capillary hemangiomas of the lungs. *Histopathology* 1978; 2: 401–6.
2. Heath D, Reid R. Invasive pulmonary haemangiomas. *Br J Dis Chest* 1985; 79: 284–94.
3. Havlik DM, Massie LW, Williams WL et al. Pulmonary capillary hemangiomas-like foci. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 655–62.
4. Vevaina JR, Mark FJ. Thoracic hemangiomas masquerading as interstitial lung disease. *Chest* 1988; 93: 657–9.
5. Domingo C, Encabo B, Roig J et al. Pulmonary capillary hemangiomas: report of a case and review of the literature. *Respiration* 1992; 59: 178–80.
6. Tron V, Magee F, Wright JL et al. Pulmonary capillary hemangiomas. *Hum Pathol* 1986; 17: 1144–50.
7. Whittaker JS, Pickering CAC, Heath D et al. Pulmonary capillary haemangiomas. *Diagn Histopathol* 1983; 6: 77–84.
8. Dufour B, Maitre S, Humbert M et al. High-resolution CT of the chest in four patients with pulmonary capillary hemangiomas or pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 1998; 171: 1321–4.

9. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP et al. Familial pulmonary capillary hemangiomas resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1988; 109: 106–9.
10. Unterborn J, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital: weekly clinicopathological exercises. *N Engl J Med* 2000; 343: 1788–96.
11. Cioffi U, De Simone M, Pavoni G et al. Pulmonary capillary hemangiomas in an symptomatic elderly patient. *Int Surg* 1999; 84: 168–70.
12. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC et al. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1989; 320: 1197–200.
13. al-Fawaz IM, al-Mobaireek KF, al-Subaibani M et al. Pulmonary capillary hemangiomas: a case report and review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 1995; 19: 243–8.
14. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442–7.
15. Deng Z, Morse JH, Slager SL et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737–44.
16. Lane KB, Macbado RD, Pauciulo MW et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *The International PPH Consortium. Nat Genet* 2000; 26: 81–4.
17. Loscaizo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 367–71.
18. Rich S. Executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension. Available at: <http://www.wbo.int/ncd/cvd/pph.html>. 1998. RefType: Generic.
19. Yeager ME, Halley GR, Galphon HA et al. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001; 88: E2–11.
20. Voelkel NF, Cool CD, Lee SD et al. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. *Chest* 1998; 114: 225–30.
21. Jing X, Yokoi T, Nakamura Y et al. Pulmonary capillary hemangiomas. A unique feature of congestive vasculopathy associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122: 94–6.
22. Gugni MK, Pierson C, Vanderbeide R et al. Pulmonary edema complicating prostacyclin therapy in pulmonary hypertension associated with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 699–703.
23. Kakkar N, Vasishta RK, Banerjee AK et al. Pulmonary capillary hemangiomas as a cause of pulmonary hypertension in Takayasu's aortoarteritis. *Respiration* 1997; 64: 381–3.
24. Borczuk AC, Niedt G, Sablay LB et al. Fibrous long-spacing collagen in bacillary angiomas. *Ultrastruct Pathol* 1998; 22: 127–33.
25. Ellorby MA, Headley AS, Winer-Muram H et al. Pulmonary capillary hemangiomas: a clinicopathologic review. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 772–6.
26. Faber CN, Yousem SA, Dauber JH et al. Pulmonary capillary hemangiomas. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 808–13.
27. Lippert JL, White CS, Cameron EW et al. Pulmonary capillary hemangiomas: radiographic appearance. *J Thorac Imaging* 1998; 13: 49–51.
28. Rush C, Langleben D, Schlesinger RD et al. Lung scintigraphy in pulmonary capillary hemangiomas. *Clin Nucl Med* 1991; 16: 913–7.
29. Humbert M, Maitre S, Capron F et al. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmonary capillary hemangiomas. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681–5.
30. Wagenaar SJSC, Mulder JJS, Wagenvoort CA et al. Pulmonary capillary hemangiomas diagnosed during life. *Histopathology* 1989; 14: 212–4.
31. Fernandez-Alonso J, Zulueta T, Reyes-Ramirez JR et al. Pulmonary capillary hemangiomas as a cause of pulmonary hypertension in a young woman with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1999; 26: 231–3.
32. Magee F, Wright JL, Kay JM et al. Pulmonary capillary hemangiomas. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 922–5.

А.В.Ваваев, Е.Г.Тищенко, Л.И.Бурячкова, В.Л.Голубых, А.В.Максименко

Сосудистая стенка: оксидативное поражение и внеклеточная защита антиоксидантными ферментами

Институт экспериментальной кардиологии, Москва

Активные формы кислорода оказывают повреждающее действие на всех стадиях развития сердечно-сосудистой патологии. Оксидативный стресс способствует атерогенной модификации липопротеинов низкой плотности и появлению на люминальной поверхности сосудов липидных отложений, а также повреждению клеточного гликокаликса, изъязвлению и разрыву атеросклеротических бляшек. Широкий спектр повреждающего действия активных форм кислорода обуславливает необходимость внутри- и внеклеточной антиоксидантной защиты на основе генной терапии и применения экзогенных биоантиоксидантов. В работе были использованы модифицированные формы супероксиддисмутазы и каталазы, которые ковалентно связывали через хондроитинсульфат (гликозаминогликан сосудистой стенки). Проведенные исследования показали, что полученный биферментный конъюгат обладает более выраженной антитромботической активностью *in vivo* по сравнению с нативными составляющими. Использование внеклеточных форм биоантиоксидантов открывает новые перспективы разработки высокоэффективных средств защиты сосудистой стенки от действия оксидативного стресса.

Ключевые слова: сосудистая стенка, оксидативный стресс, тромботическое поражение, ферментные антиоксиданты, гликокаликс, гликозаминогликаны, хондроитинсульфат.

A.V. Vavaev, E.G. Tishchenko, L.I. Buryachkovskaya, V.L. Golubykh, A.V. Maksimenko
Institute of Experimental Cardiology, Moscow

THE VASCULAR WALL: OXIDATIVE LESION AND EXTRACELLULAR PROTECTION
WITH ANTIOXIDATIVE ENZYMES

Active oxygen forms exert a damaging effect on the vascular wall at all developmental stages of cardiovascular diseases. Oxidative stress contributes to atherogenic modifications of low-density lipoproteins, to the appearance of lipid deposits onto the vascular luminal surface, to the damage to cellular glycocalyx, and to the ulceration and rupture of atherosclerotic plaques. A broad spectrum of damaging activity generates a need for intra- and extracellular protection by gene therapy and the use of exogenous biological antioxidants. The investigations used the modified forms of superoxide dismutase and catalase which were covalently bound through chondroitin sulfate (glycosaminoglycan of the vascular wall). The in vivo studies showed that the resultant bienzyme conjugate had a more significant antithrombotic activity than native components. The use of extracellular bioantioxidants opens up new vistas for the designing of highly agents for the protection of the vascular wall from oxidative stress.

Key words: vascular wall, oxidative stress, thrombotic damage, enzyme antioxidants, glycocalyx, glycosaminoglycans, chondroitin sulfate.

Влияние свободнорадикального окисления на развитие патологических процессов в условиях гипероксии, воспаления, гипоксии и старения общеизвестно. Результаты исследований защитного действия антиоксидантных средств, полученные за последнее десятилетие, противоречивы. Выраженное защитное действие антиоксидантов, регистрируемое в условиях эксперимента, зачастую не подтверждалось в клинических испытаниях. Причиной такого расхождения может быть отсутствие критериев антиоксидантного статуса пациентов [1]. Кроме того, в основном в качестве "антиоксидантов" в клиниках исследовали витаминные препараты, обладающие устойчивым эффектом *in vitro*, но недостаточной активностью в условиях организма больного [2]. Ферментные средства оказывают на 4–5 порядков более быстрое действие, чем витаминные антиоксиданты (витамины E или C) [3]. Это позволяет надеяться, что именно антиоксидантные биокатализаторы могут оказаться эффективными при острых поражениях. Уменьшение или предотвращение последних проявляется клинически, и это способствует надежным подтверждением антиоксидантного действия исследуемых препаратов. Наши усилия были сосредоточены на разработке ферментного антиоксидантного состава на основе супероксиддисмутазы и каталазы [4].

Ферментные антиоксиданты

Наиболее часто используемым агентом в экспериментальной антиоксидантной энзимотерапии является супероксиддисмутаза (Cu/Zn-СОД, СОД-1). Однако попытки проведения такой биотерапии оказались неоднозначными, особенно при применении нативной формы фермента [5]. Данные проведенного исследования свидетельствовали о том, что для успешной антиоксидантной защиты сердечно-сосудистой системы необходимо выполнение ряда условий.

1. Неоспоримым является превентивное введение антиоксидантных средств. Это связано со взрывообразным характером образования активных форм кислорода (АФК), в особенности при острых поражениях; чрезвычайно высокой реакционной способности АФК.

2. Введенная доза защитного агента должна находиться в терапевтическом интервале его эффективных концентраций (во избежание концентрационной инверсии, когда прямая реакция может сменяться обратной).

3. Время присутствия препарата в организме должно быть достаточным для достижения лечебного эффекта.

4. Для увеличения лечебного эффекта и снижения частоты развития осложнений необходима

локализация лечебного средства в очаге поражения.

5. Успех терапии опирается на своевременное выведение или нейтрализацию продуктов антиоксидантной реакции, которые могут оказаться токсичными и провоцировать или усиливать поражение.

6. Влияние антиоксидантных агентов связано с действием других факторов на смежные системы (иммунный ответ, гемодинамику и др.). Биологическая или химическая модификация антиоксидантных ферментов может позволить достичь коррекции их свойств и соответствия последних большинству из перечисленных условий [5].

Снижение сродства внеклеточной СОД (СОД-3) к сосудистой стенке, в результате мутагенеза Arg213Gly, существенно снижало эффективность ее антиоксидантного действия в организме [6]. Этот факт подчеркивал значимость адсорбции СОД на сосудистой поверхности для ее антиоксидантной защиты [7]. СОД-1 изначально не обладала таким сродством, что, вероятно, во многом определяло противоречивость полученных данных в экспериментах на животных [5]. При всей доступности и широте использования СОД-1 для энзимотерапии, необходимо повысить ее сродство к сосудистой стенке для обеспечения устойчивого лечебного эффекта. Значимость внеклеточной антиоксидантной защиты подчеркивается возможностью генерирования активных форм кислорода внутри и вне клетки и развитием наружных сосудистых поражений (окисление липопротеинов низкой плотности, появление липидных полос, повреждение гликокаликса, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек).

Повреждение сосудистой поверхности

Одним из первых признаков поражения сосудистой стенки АФК является разрушение клеточного гликокаликса, имеющее обратную корреляцию со степенью ингибирования потока АФК [8, 9]. К тому же клеточный гликокаликс может связывать на сосудистой поверхности разные белки (без эндцитоза), создавая их депо на стенке сосуда [10]. Это указывает на возможность поверхностного удержания белков околклеточной углеводной оболочкой эндотелия. С помощью лазерного конфокального микроскопа было показано, что флюоресцентно-меченый гепарин, введенный локально после ангиопластики, концентрируется на люминальной поверхности сосудистой стенки [11]. Приведенные данные подтверждают необходимость укрепления/реконструкции сосудистого гликокаликса при поражениях, вызванных АФК, и указывают на возможность использования гликозаминогликанов как векторов к поврежденной

клеточной поверхности для транспортировки и удержания на ней белков. С возрастом, а еще интенсивнее, с развитием атеросклеротических поражений, в гликокаликсе человеческих артерий растет содержание хондроитинсульфата (ХСу) [12]. Этот гликозаминогликан оказывается значимым для придания СОД-1 сродства к атерогенным участкам сосудистой стенки. Наряду с этим антиоксидантные ферменты организма млекопитающих – СОД-1 и каталаза (КАТ) – оказались вполне автономными биологическими агентами, не требующими для своего функционирования дополнительных кофакторов и эффекторов. Такая ситуация делает их привлекательными агентами для разработки новых средств антиоксидантной терапии.

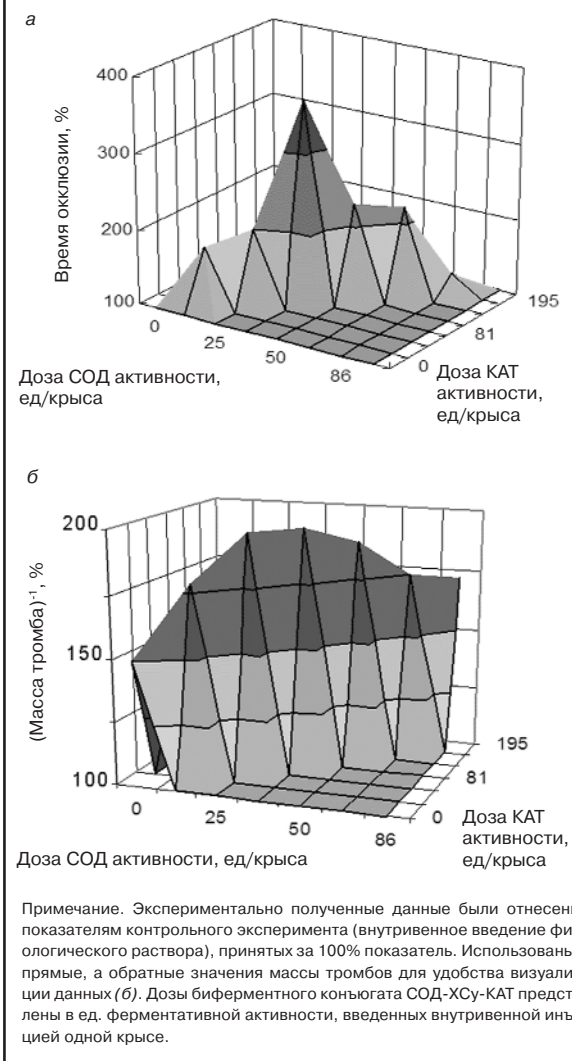
Модифицированные ферментные антиоксиданты

После создания модифицированных антиоксидантных ферментов СОД и КАТ [13, 14] было проведено сравнительное изучение эффективности их антитромботического действия на модели артериального тромбоза у крыс, индуцированного обработкой сосуда раствором хлорида железа [15, 16]. О результате действия этих ферментов (в сравнении с контролем) судили по времени наступления артериальной окклюзии и массе образующегося тромба. Ковалентное присоединение СОД или КАТ к гликозаминогликану гликокаликса ХСу придает полученным аддуктам (СОД-ХСу и КАТ-ХСу) выраженную антитромботическую активность, достоверно превосходящую эффекты нативных биокатализаторов, свободного ХСу и их простых смесей. Действие ковалентного конъюгата СОД-ХСу выражалось как в увеличении времени наступления окклюзии сосуда, так и, еще заметнее, в уменьшении массы образующегося тромба [15]. Антитромботическая активность ковалентного конъюгата КАТ-ХСу оказалась наиболее существенной в отношении увеличения времени наступления окклюзии [16]. Ферментативная сопряженность действия СОД с КАТ (когда продукт ферментативной реакции первого биокатализатора является субстратом второго фермента) делает актуальной апробацию одновременного использования активностей СОД и КАТ для защиты сосудистого эндотелия от тромботических осложнений [5].

Биологическая эффективность ковалентного сопряжения СОД и КАТ

На примененной ранее модели артериального тромбоза у крыс проведено сравнительное изучение антитромботической активности смеси производных СОД и КАТ и биферментного ковалентного конъюгата СОД-ХСу-КАТ после превентивного болюсного внутривенного введения таких агентов [17]. Как уже говорилось, экспериментально определяемыми параметрами были время наступления окклюзии и масса тромба. Наряду с контрольной группой (1) крыс (введение физиологического раствора) имелись группы сравнения крыс, которым внутривенно вводили следующие препараты: нативную СОД с нативной КАТ (2), нативные СОД и КАТ со свободным ХСу (3), нативную СОД с КАТ-ХСу (4), нативную КАТ с СОД-ХСу (5), смесь СОД-ХСу с КАТ-ХСу (6) и конъюгат СОД-ХСу-КАТ (7). Сравнение

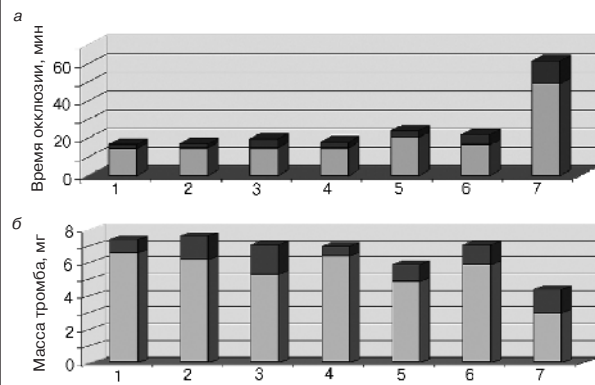
Рис. 1. Влияние ковалентного конъюгата СОД-ХСу-КАТ: а – на время окклюзии и б – массу образующегося тромба на модели артериального тромбоза у крыс, индуцированного обработкой сосуда насыщенным раствором хлорида железа.



антитромботической активности производных проводили в дозе, ранее определенной нами как оптимальная для активностей СОД и КАТ при введении конъюгата СОД-ХСу-КАТ (рис.1). Величина дозы ориентировочно составила 35–40 ед активности СОД и 80–85 ед активности КАТ на крысу.

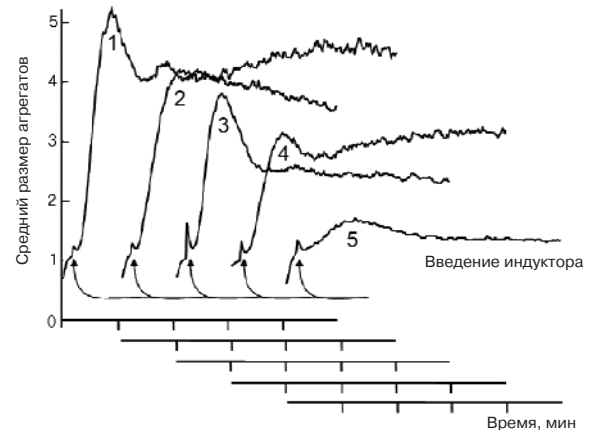
В группах 2–6 влияние производных на время окклюзии достоверно не отличалось от действия физиологического раствора (ANOVA) в контроле (рис. 2). Вероятно, отсутствие преимуществ действия смеси СОД-ХСу с КАТ-ХСу (группа 6) было обусловлено различным внутрисосудистым поверхностным распределением этих производных после внутривенного введения. В этом ряду (группы 2–6) действие смеси нативной КАТ с СОД-ХСу (группа 5) в наибольшей степени превышало контрольные показатели, хотя и в этом случае изменения были недостоверны. Это подчеркивает важность доставки всех трех компонентов исследуемой системы сопряжения ферментов на поверхность клетки. Наиболее выраженным оказался эффект биферментного конъюгата СОД-ХСу-КАТ (см. рис. 2). Его антитромботическое действие достоверно отличалось по сравнению с контролем как в отношении увеличения времени окклюзии (в 2,5–3,5 раза), так и в уменьшении массы тромба

Рис. 2. Антитромботическая активность (интервалы ее действия показаны как темные области на верху диаграммных столбцов) различных комбинаций СОД и КАТ производных и конъюгата СОД-ХСу-КАТ в отношении: а – времени окклюзии и б – массы образующегося тромба.



Примечание. 1 – контроль (введение физиологического раствора), 2 – нативные СОД и КАТ, 3 – нативные СОД и КАТ со свободным ХСу, 4 – нативная СОД с производным КАТ-ХСу, 5 – производное СОД-ХСу с нативной КАТ, 6 – производные СОД-ХСу с КАТ-ХСу, 7 – биферментный конъюгат СОД-ХСу-КАТ. Каждая комбинация была внутривенно инъецирована в одинаковой с конъюгатом СОД-ХСу-КАТ дозе, составляющей 37±3 Ед СОД и 80±3 КАТ активности.

Рис. 3. Кривые агрегации тромбоцитов, индуцированной 0,5 μ М АДФ (1), а также в присутствии этого индуктора и эквивалентных доз каталазных производных: СОДинакт – ХСу – КАТинакт (2), СОД – ХСу – КАТинакт (3), СОДинакт – ХСу – КАТ (4) и СОД – ХСу – КАТ (5).



Примечание. Доза каталазной активности 400 ед. Высота пика и последующий ход ниспадающей кривой указывают на влияние ковалентного конъюгата СОД-ХСу-КАТ с разным видом инактивации ферментных составляющих на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов.

(в 1,5–2 раза). Следует отметить, что все исследованные производные обладали сходным анти-тромботическим эффектом, но различались по концентрационному интервалу своего оптимального действия. Биферментный конъюгат оказывал защитный эффект в значительно более низких дозах (ориентировочно в 50–100 раз меньше дозы нативной СОД и в 200–400 раз меньше дозы нативной КАТ, на порядок меньше, чем СОД-ХСу и КАТ-ХСу).

Обнаруженные изменения в формировании тромба на фоне применения ферментных производных указали на необходимость более детального изучения их влияния на отдельные звенья тромбообразования. Ключевую роль в этом процессе играют тромбоциты.

Сравнительное антитромбоцитарное действие СОД-ХСу-КАТ

Антитромбоцитарный потенциал производных КАТ, проявляющийся *in vivo* в изменении массы и проницаемости образующегося тромба [17], оценивали по их действию на агрегацию тромбоцитов добровольцев *in vitro*. Агрегацию тромбоцитов индуцировали низкими дозами АДФ (0,5 мМ) и перекисью водорода (300 мМ) в присутствии разных форм каталазы (КАТ, КАТ-ХСу и СОД-ХСу-КАТ). Перекись водорода была выбрана как наиболее стабильная из активных форм кислорода. Она вызывает агрегацию тромбоцитов, усиливает индуцированную АДФ агрегацию и приводит к изменению формы клеток *in vitro*. На 1-й минуте образуются крупные рыхлые агрегаты, которые к 4-й минуте уменьшаются в размере за счет дезагрегации и уплотнения оставшихся клеток, что было выявлено с помощью метода флюктуационной агрегатометрии и подтверждено результатами световой и электронной микроскопии. Активирующее действие перекиси водорода на тромбоциты (как самой, так и в сочетании с АДФ) нивелировалось превентивным введением производных КАТ. Нативный фермент КАТ (10 000 Ед/мл) блокирует влияние перекиси водорода на индуцированную АДФ

агрегацию тромбоцитов. Ковалентный комплекс КАТ-ХС (4000 Ед/мл) или биферментный конъюгат СОД-ХС-КАТ (1300 Ед/мл) в зависимости от дозы снижают величину агрегации, индуцированную совместным введением АДФ и перекиси водорода. При этом их эффективная доза уменьшалась в ряду (КАТ) → (КАТ-ХС) → (СОД-ХСу-КАТ). Более того, конъюгат СОД-ХСу-КАТ вызывал уменьшение агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и в отсутствие перекиси. В этом случае эффект КАТ-ХСу был весьма умеренным, а нативная КАТ не обладала им совсем. Сравнительное изучение эффекта производных КАТ показало, что он обусловлен как каталитическим действием фермента, так и большой молекулярной массой биферментного конъюгата [17], что было выявлено, используя производные КАТ разного вида инактивации: СОД-ХСу-КАТ, СОД-ХСу-КАТинакт, СОДинкт-ХСу-КАТ, СОДинакт-ХСу-КАТинакт (рис. 3). Обнаруженный эффект свидетельствует о стерическом предохранении тромбоцитов от активации АДФ ковалентным конъюгатом, молекулярные размеры которого соответствуют нижней полосе размеров наночастиц (более 100 ангстрем). Такие данные свидетельствуют о многостороннем ингибирующем влиянии конъюгата СОД-ХСу-КАТ на активацию тромбоцитов, что актуально для антитромботической защиты сосудистой стенки биофармацевтическими соединениями нового поколения. Добавление нативных ферментов КАТ, СОД и свободного ХСу как по отдельности, так и в простой смеси не влияет на индуцированную АДФ агрегацию тромбоцитов.

Заключение

Анализируемые данные указывают на важность ковалентного сопряжения СОД и КАТ посредством ХСу на клеточной поверхности, а также на значимость соотношения активностей СОД и КАТ и большого молекулярного размера, подобно экстрацеллюлярной СОД [18] антиоксидантных агентов в условиях внеклеточного функционирования. Из этого следует, что конъюгат СОД-ХСу-КАТ

представляет собой перспективное производное для антиоксидантной и антитромботической защиты сосудистой стенки.

Настоящее исследование было выполнено при финансовой поддержке Росздрава и грантов РФФИ 06-08-00011 и 06-04-08002-офи. Авторы искренне признательны за помощь в экспериментальной работе и ценные дискуссии сотрудникам РКНПК Е.В.Арзамасцеву, З.А.Габбасову, С.П.Голицыну, В.П.Моху, Л.А.Петуховой, Е.Г.Попову, Г.Н.Потаповой, И.А.Учитель.

Литература

1. Violi F, Loffredo L, Musella L, Marzocchia A. Should antioxidant status be considered in interventional trials with antioxidants? *Heart* 2004; 90 (6): 598–602.
2. Munzel T, Keaney JF. Are ACE inhibitors a "magic bullet" against oxidative stress? *Circulation* 2001; 104 (13): 1571–4.
3. Landmesser U, Drexler H. Toward understanding of extracellular superoxide dismutase regulation in atherosclerosis. A novel role of uric acid? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22 (9): 1367–8.
4. Maksimenko AV. Thrombolysis research – new objectives after a shift of accent. *Med Sci Monit* 2002; 8 (1): 13–21.
5. Maksimenko AV. Experimental antioxidant bioterapy for protection of the vascular wall by modified forms of superoxide dismutase and catalase. *Curr Pharm Design* 2005; 11 (16): 2007–16.
6. Adachi T, Yamada Y, Morichara N et al. Substitution of glycine for arginine-213 in extracellular-superoxide dismutase impairs affinity for heparin and endothelial cell surface. *Biochem J* 1996; 313: 235–9.
7. Stralin P, Karlsson K, Jobansson BO, Marklund SL. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide dismutase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15 (11): 2032–6.

8. Beresewicz A, Czarnowska E, Maczewski M. Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig hearts. *Mol Cell Biochem* 1998; 186 (1–2): 87–97.

9. Czarnowska E, Karwatowska-Prokopczuk E. Ultrastructural demonstration of endothelial glycocalyx disruption in the reperfused rat heart. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 357–64.

10. Bobm T, Geiger M, Binder BR. Isolation and characterization of tissue-type plasminogen activator-binding proteoglycans from human umbilical vein endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 665–72.

11. Tomaru T, Fujimora Y, Morita T et al. Local delivery of antithrombotic drug prevents restenosis after balloon angioplasty in atherosclerotic rabbit artery. *Jpn Circ J* 1996; 60 (12): 981–92.

12. Lark MW, Yeo T-K, Mar H et al. Arterial chondroitin sulfate proteoglycan: localization with a monoclonal antibody. *J Histochem Cytochem* 1988; 36 (10): 1211–21.

13. Максименко АВ, Тищенко ЕГ. Ковалентная модификация субъединиц супероксид дисмутазы хондроитин сульфатом. *Биохимия*. 1997; 62 (10): 1359–63.

14. Максименко АВ, Тищенко ЕГ. Модификация каталазы хондроитин сульфатом. *Биохимия*. 1997; 62 (10): 1363–6.

15. Maksimenko AV, Tischenko EG, Golubykh VL. Antithrombotic activity of the superoxide dismutase – chondroitin sulfate complexes in a rat model of arterial injury. *Cardiovasc Drugs Therapy* 1999; 13 (6): 479–84.

16. Maksimenko AV, Golubykh VL, Tischenko EG. Catalase and chondroitin sulfate derivatives against thrombotic effect induced by reactive oxygen species in a rat artery. *Metab Eng* 2003; 5 (3): 177–82.

17. Maksimenko AV, Golubykh VL, Tischenko EG. The combination of modified antioxidant enzymes for anti-thrombotic protection of the vascular wall: the significance of covalent connection of superoxide dismutase and catalase activities. *J Pharm Pharmacol* 2004; 56 (11): 1463–8.

18. Marklund SL. Human copper-containing superoxide dismutase of high molecular weight. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79 (24): 7634–8.

И.С.Федотенков, Т.Н.Веселова, С.К.Терновой, В.Е.Синицын

Роль мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике кальциноза коронарных артерий

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

В многочисленных исследованиях показано, что выраженность кальциноза коронарных артерий имеет тесную связь с тяжестью коронарного атеросклероза, вероятностью развития гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и риском возникновения коронарных осложнений. Основные работы по изучению коронарного кальциноза и определению нормативных показателей были выполнены с помощью электронно-лучевой томографии (ЭЛТ). Мультиспиральная томография (МСКТ) заменила ЭЛТ в исследованиях сердца и коронарных артерий. Установлено, что данные МСКТ коррелируют с результатами ЭЛТ, а воспроизводимость результатов этих методов примерно одинакова. Быстрое развитие МСКТ обусловило повышение частоты использования этого метода для ранней диагностики атеросклероза коронарных артерий.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, кальциноз коронарных артерий, мультиспиральная компьютерная томография, электронно-лучевая томография.

I.S. Fedotkov, T.N. Veselova, S.K. Ternovoy, V.E. Sinitsyn
A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

ROLE OF MULTISLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF CORONARY ARTERIAL CALCIFICATION

It has been shown that coronary artery calcinosis has close relationship with severity of coronary atherosclerosis, presence of significant stenotic lesions and probability of cardiac events. Most of the trials, evaluating normal

ranges of coronary calcium and its prognostic value were done with electron-beam tomography (EBCT). In modern medicine multislice computed tomography (MSCT) has replaced EBCT for coronary imaging. Recent studies have proven that coronary calcium score values, determined with MSCT, correlate closely with EBCT data. Calcium score values, obtained with EBCT and MSCT, have good reproducibility. Rapid development of MSCT resulted in increased usage of this diagnostic modality for early diagnosis of coronary atherosclerosis.

Key words review: coronary atherosclerosis, coronary artery calcification, multislice computed tomography, electron-beam tomography.

Атеросклероз коронарных артерий и ишемическая болезнь сердца (ИБС) являются самыми распространенными причинами смерти и инвалидизации населения экономически развитых стран мира.

В России от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) ежегодно умирают 1,3 млн человек, из них около 600 тыс. человек – от ИБС. При этом в отличие от тенденций, наблюдающихся в развитых странах мира, в России смертность от ССЗ увеличивается. В общей структуре смертности в России в 2000 г. ССЗ являлись причиной смерти в 55,3% случаев [1]. За последние 15 лет наибольший прирост заболеваемости ССЗ зафиксирован у лиц молодого и среднего возраста.

"Золотым стандартом" для оценки состояния коронарного русла, по-прежнему, является коронароангиография. К сожалению, данная методика не может быть выполнена всем пациентам, нуждающимся в ней, и тем более использоваться для скринингового исследования.

Раннее, доклиническое выявление пациентов с коронарным атеросклерозом и высоким риском развития коронарных осложнений является важнейшей задачей кардиолога. Для ее выполнения необходимо внедрение новых неинвазивных методов диагностики.

В последние годы большое число публикаций было посвящено кальцинозу коронарных артерий как важному предиктору коронарного атеросклероза [2–4]. Для выявления кальциноза коронарных артерий использовали рентгенографию органов грудной клетки, флюорографию, пошаговую и спиральную компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию, чреспищеводную и трансторакальную эхокардиографию, внутрикоронарное ультразвуковое исследование, электронно-лучевую томографию (ЭЛТ) и мультиспиральную КТ (МСКТ). Теперь установлено, что для количественной оценки уровня кальциноза коронарных артерий возможно использование лишь ЭЛТ и МСКТ.

Основные исследования по изучению кальциноза коронарных артерий были проведены с помощью ЭЛТ. Магистральным путем развития КТ сегодня является МСКТ. Ряд специалистов ставят под сомнение возможность использования показателей, полученных с помощью ЭЛТ, для МСКТ.

МСКТ

Первая система МСКТ была установлена в 1998 г. Рентгеновское излучение при МСКТ генерируется вращающейся рентгеновской трубкой, при этом веерообразный пучок рентгеновского излучения проходит через тело пациента и попадает на параллельные ряды детекторов, после чего происходит процесс реконструкции изображения [5, 6].

МСКТ имеет два режима томографии – объемный (мультиспиральный) и пошаговый. При объемном режиме стол аппарата находится в постоянном движении с фиксированной скоростью при

одновременном постоянном вращении системы "трубка-детекторы" (гентри). При пошаговом режиме движения стола он при каждом повороте трубки перемещается поступательно на толщину среза. При пошаговом режиме возможно использование проспективной синхронизации с электрокардиографией (ЭКГ). Пошаговый режим томографии часто применяют для выявления и оценки коронарного кальциноза. При проспективной синхронизации последовательные срезы получают в определенную фазу сердечного цикла, триггером включения трубки служит сигнал ЭКГ (зубец R). Лучевая нагрузка при проспективной синхронизации низкая (2,0–3,0 мЗв – такая же, как у ЭЛТ).

При ретроспективной кардиосинхронизации исследование коронарных артерий и сердца выполняют в мультиспиральном режиме, одновременно с регистрацией ЭКГ. Затем отбирают изображения, соответствующие заданной фазе сердечного цикла. При таком подходе используют преимущества МСКТ: тонкие (до 0,5 мм) срезы и высокое временное разрешение (до 85 мс). Данную методику обычно применяют для выполнения неинвазивной коронарографии, при этом требуется внутривенное введение 100–150 мл контрастного вещества. Недостатком метода является большая лучевая нагрузка (до 10 мЗв).

Количественный анализ кальциноза коронарных артерий

Степень кальциноза коронарных артерий может быть количественно выражена с помощью кальциевого индекса (КИ). Показано, что КИ имеет тесную взаимосвязь с тяжестью коронарного атеросклероза, наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий и риском развития коронарных осложнений [7–10].

В системах ЭЛТ и МСКТ преимущественно используется подсчет КИ по методике Агатсона (A. Agatston), предложенной в 1990 г. [11]. КИ вычисляют путем умножения площади кальцинированного поражения коронарной артерии на условный фактор плотности. Фактор плотности вычисляют по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Хоунсфилда – G. Hounsfield (HU). Он принимается за 1 ед. для кальциноватой плотности 130–199 HU, 2 ед. – для кальциноватой плотностью 200–299 HU, 3 ед. – для кальциноватой плотностью 300–399 HU, 4 ед. – для кальциноватой плотностью 400 HU и более. Суммарный КИ вычисляется как сумма индексов, определенных на всех томографических срезах.

Данный алгоритм имеет ограничения, высокую зависимость от соотношения "сигнал/шум" на изображениях и нелинейность увеличения КИ с возрастанием содержания кальция. Алгоритм расчета КИ по Агатсону был разработан для систем ЭЛТ, использующих пошаговый режим с толщиной среза 3 мм. Поэтому при использовании его на системах МСКТ с объемным режимом томографии и тонкими срезами необходимо использовать корректиру-

Сопоставление данных МСКТ и ЭЛТ пациента с коронарным кальцинозом: а – метод МСКТ. Суммарный КИ=435 ед. В стволе, проксимальном и среднем сегментах левой коронарной артерии определяются кальцинаты; б – метод ЭЛТ. Суммарный КИ=415 ед. В стволе, проксимальном и среднем сегментах левой коронарной артерии определяются кальцинаты.

а



б



ющие коэффициенты. Для преодоления этих ограничений предложены более перспективные методы, такие как объемный КИ и оценка массы фосфата кальция [12].

Алгоритм подсчета объемного КИ был предложен Т. Callister и соавт. [13]. Объемный КИ определяют с помощью программного обеспечения томографа полуавтоматически, используя метод изотропной интерполяции. При этом автоматически выделяют и суммируют объемные элементы изображений с плотностью, соответствующей плотности фосфата кальция (более 130 HU). Доказано, что объемный КИ более воспроизводим, чем КИ, рассчитанный по методу Агатсона [14]. Однако и этот алгоритм имеет ограничения: существует возможность ложного преувеличения размеров кальцината и, кроме того, рассчитываемый объем кальция зависит от выбранного порога плотности.

Н. Уоон и соавт. разработали алгоритм подсчета массы фосфата кальция [15]. Суммарная масса фосфата кальция исчисляется в миллиграммах, т.е. в абсолютной величине. Для подсчета массы фосфата кальция необходима калибровка томографа с помощью калибровочного фантома. Данный алгоритм характеризуется наилучшей воспроизводимостью результатов [12, 16].

Сравнение результатов количественного определения КИ коронарных артерий методами ЭЛТ и МСКТ

С внедрением в клиническую практику систем МСКТ появилась возможность массового проведения томографических исследований сердца. Вместе с тем некоторые авторы высказывали сомнения в возможности переноса опыта ЭЛТ по изучению коронарного кальциноза на МСКТ.

Были проведены исследования возможностей КТ, ЭЛТ и МСКТ для количественной оценки кальциноза коронарных артерий. При обследовании 70 пациентов сравнивали односпиральную КТ с ЭЛТ при подсчете КИ [17]. Значимой разницы между этими методами при анализе коэффициентов межтестовой вариации при анализе кальцинированных бляшек с плотностью не ниже 130 HU об-

наружено не было. Межтестовый коэффициент вариации значительно отличался при анализе КИ, оценке бляшек плотностью от 90 HU [17].

В исследовании по сравнению эффективности МСКТ и ЭЛТ в выявлении коронарного кальциноза и оценке КИ была показана высокая корреляция между данными двух методов [14]. При низких значениях КИ (<100 ед. Агатсона) вариабельность достигала 32%. В связи с тем что число пациентов с КИ менее 100 ед. было незначительным, суммарный уровень корреляции оказался высоким. При проведении подобного исследования особенностью было использование определения объемного КИ, которое значительно повышало уровень корреляции между МСКТ и ЭЛТ ($r=0,99$). Средний коэффициент вариации составил 17%. Из 99 пациентов, включенных в исследование, 26 имели КИ менее 100 ед., а коэффициент вариации КИ между МСКТ и ЭЛТ был практически одинаковым для групп с КИ выше и ниже 100 ед. [18].

Еще в одном исследовании, включавшем 78 пациентов, проводили сравнение МСКТ и ЭЛТ при определении КИ у пациентов со значениями этого показателя не более 400 ед. Для подгруппы пациентов с КИ больше 11 ед. разница в его значениях, определенных с помощью двух методов, составляла от 15 до 30%. Для подгруппы с КИ менее 11 ед. разница составляла от 65 до 67,9%. Был сделан вывод, что корреляция между МСКТ и ЭЛТ является высокой, но при КИ менее 11 ед. расхождения между данными МСКТ и ЭЛТ являются значимыми [19].

Примеры сопоставления ЭЛТ и МСКТ изображений, показывающие практически полное совпадение их данных, приведены на рисунке.

Воспроизводимость результатов ЭЛТ и МСКТ при определении КИ

Высокая воспроизводимость определения КИ необходима для наблюдения за развитием атеросклероза и оценки результатов его лечения (например, статинами). Вариабельность данных ЭЛТ и МСКТ при определении КИ может быть обусловлена следующими факторами:

- частичным объемным эффектом, возникающим в случае, если в срез попадает лишь небольшая часть кальцината;
- артефактами из-за нарушений синхронизации получения срезов с ЭКГ вследствие нарушений сердечного ритма;
- артефактами от движений коронарных артерий, приводящими к "размыванию" контуров кальцинированной бляшки;
- различиями между результатами разных исследователей и компьютерными программами в определении зон коронарного кальциноза и величины КИ.

В исследовании L.Bielak и соавт. показано, что до 50% мелких коронарных кальцинозов могут не выявляться при проведении повторной ЭЛТ через 1–2 дня [20].

Проведено многоцентровое исследование по сравнению воспроизводимости результатов исследования КИ методами ЭЛТ и МСКТ, в которое был включен 6841 пациент, у 3355 из них были обнаружены кальциаты в проекции коронарных артерий. Данные первой и второй МСКТ совпали в 96% случаев. Коэффициент вариации величины КИ, определенной при парных исследованиях, составил для ЭЛТ-систем 15,8%, для МСКТ-систем 16,9%. Отмечена более высокая воспроизводимость объемного КИ по сравнению с КИ, рассчитанном по методу Агатсона. Исследователи сделали вывод, что воспроизводимость результатов МСКТ эквивалентна воспроизводимости данных ЭЛТ [3]. В другом исследовании получены данные о вариабельности данных МСКТ в определении КИ. Она составила 11–16% [21].

Для улучшения воспроизводимости методик подсчета КИ требуются дальнейшие исследования. Вероятно, это будет достигнуто путем улучшения синхронизации с ЭКГ при проведении МСКТ, стандартизации программ подсчета КИ и увеличения скорости сбора данных при МСКТ, что уменьшит частоту и выраженность получения артефактов. Так, в 2006 г. появились сообщения о первом клиническом опыте использования систем с 256 рядами детекторов [5].

Основополагающие работы по изучению кальциноза коронарных артерий были выполнены с помощью ЭЛТ. В настоящее время, когда МСКТ заменяет ЭЛТ при исследованиях сердца и коронарных артерий вообще и определении КИ в частности, необходима адаптация методик определения КИ для этих систем. Результаты, полученные с помощью ЭЛТ в отношении границ норм КИ, стандартизованные по полу и возрасту [12, 22, 23], могут быть использованы и для интерпретации данных МСКТ. В то же время все чаще применяются более новые алгоритмы количественного анализа кальциноза коронарных артерий, поскольку они обладают большей воспроизводимостью и точностью.

С быстрым ростом числа систем МСКТ расширяется применение этого метода в кардиологической практике [24, 25]. Уже опубликованы рекомендации по интерпретации результатов определения КИ с помощью ЭЛТ и МСКТ [2, 23]. Развитие МСКТ определяет новые требования к обучению специалистов по лучевой диагностике и кардиологов. Томография сердца и коронарных сосудов для большинства из них является новой областью, требующей специальной профессиональной подготовки.

Литература

1. ЮШевченко, ОЩепин. Смертность населения РФ в 1999 г. *Мед. курьер*. 2001; 1–2.
2. Терновой С.К., Синицын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. *М.: Атмосфера*, 2003.
3. Detrano CR, Anderson M, Nelson J et al. Coronary calcium measurements: Effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility – MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–84.
4. Raggi P, Callister TQ, Cooil B et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101: 850–5.
5. Календер В. Компьютерная томография. М.: Техносфера, 2006.
6. Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики. *Тер. арх.* 2006; 1: 10–2.
7. Синицын В.Е., Воронов Д.А., Морозов С.П. Степень кальциноза коронарных артерий как прогностический фактор осложнений сердечно-сосудистых заболеваний без клинических проявлений: результаты метаанализа. *Тер. арх.* 2006; 9: 22–6.
8. Kondos GT, Hoff JA, Sevrakov A et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults. *Circulation* 2003; 107 (20): 2571–6.
9. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT et al. Morphometric analysis of composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80: 1747–56.
10. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157–62.
11. Agatson AS, Janowitz WR, Hildner FJ et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 827–32.
12. *Coronary Radiology*. Ed. M. Oudkerk, Springer, Berlin, 2004.
13. Callister TQ, Cooil B, Raya SP et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology* 1998; 208: 807–14.
14. Detrano CR, Anderson M, Nelson J et al. Coronary calcium measurements: Effect of CT scanner type and calcium measure on rescan reproducibility – MESA study. *Radiology* 2005; 236: 477–84.
15. Yoon HC, Goldin JG, Greaser LE et al. Interscan variation in coronary artery calcium calcification in a large asymptomatic patient population. *Am J Roentgenol* 2000; 174: 803–9.
16. Ulzbeimer S, Kalender WA. Assessment of calcium score performance in cardiac computed tomography. *Eur Radiol* 2003; 13: 484–97.
17. Goldin JG, Yoon HC. Spiral versus electron-beam CT for coronary artery calcium scoring. *Radiology* 2001; 221 (1): 213–21.
18. Knez A, Becker CR, Becker A. Determination of coronary calcium with multi-slice spiral computed tomography: a comparative study with electron-beam CT. *Int J Cardiovasc Imaging* 2002; 18: 295–303.
19. Stanford W, Brad H, Burnis T et al. Coronary artery calcium quantification at multi-detector row helical CT versus electron-beam CT. *Radiology* 2004; 230: 397–402.
20. Bielak LF, Kaulmann RB, Moll PP et al. Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? *Radiology* 1994; 192: 631–6.
21. Obnesorge BM, Becker CD, Kopp AF et al. Reproducibility of coronary calcium scoring with EBCT and ECG-gated multi-slice spiral CT. *Radiology* 2000; 217: 233.
22. Колотая Н.В., Синицын В.Е., Терновой С.К. Электронно-лучевая компьютерная томография коронарных артерий – новые возможности диагностики ишемической болезни сердца и коронарного атеросклероза. *Тер. арх.* 1999; 9: 61–6.
23. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 243–52.
24. Синицын В.Е., Устюжанин Д.В. Мультицифровая компьютерная томография: исследование коронарных артерий. *Бол. сердца и сосудов*. 2006; 1: 20–4.
25. Терновой С.К., Синицын В.Е. Развитие компьютерной томографии и прогресс лучевой диагностики. *Тер. арх.* 2006; 1: 10–2.

А.С.Сула¹, Г.В.Рябыкина², В.Г.Гришин¹

Дисперсионное картирование – новый метод анализа ЭКГ. Биофизические основы электродинамической модели биогенератора сердца

¹Научно-производственная фирма "МКС",

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

Актуальной проблемой в области новых методов анализа ЭКГ-сигналов остается разработка эффективных скрининговых технологий для раннего выявления ишемических изменений миокарда при массовых обследованиях. В статье кратко описаны принципы новой технологии контроля низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала, предназначенной для решения этой задачи и получившей название "дисперсионное картирование". Биофизическую основу дисперсионного картирования составляет учет электромагнитного излучения миокарда. Подвергнуты анализу энергетические несоответствия общепринятого описания электрических процессов в кардиомиоцитах, которые привели к ревизии модели возникновения ЭКГ-сигнала. Описаны принципы использования электродинамической модели миокарда для анализа низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала. Приведены результаты практической реализации технологии дисперсионного картирования в серийном приборе "КардиоВизор-06с".

Ключевые слова: дисперсионное картирование, электромагнитное излучение миокарда, низкоамплитудные колебания ЭКГ-сигнала.

A.S. Sula*, G.V. Ryabykina**, V.G. Grishin*

* "MKS" Research-and-Production firm,

** AL. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Moscow

DISPERSION MAPPING IS A NEW METHOD FOR ECG ANALYSIS. BIOPHYSICAL BASES OF AN ELECTRODYNAMIC CARDIAC BIOGENERATOR MODEL

In the field of new methods for analyzing ECG signals, the development of effective screening technologies remains an urgent problem in order to early detect myocardial ischemic changes during mass surveys. The paper outlines the principles of a new technology for monitoring low-amplitude ECG signal oscillations, which is designed to solve this problem and called "dispersion mapping". The recording of electromagnetic myocardial irradiation serves as a biophysical basis of dispersion mapping. Discrepancies of the standard description of electric cardiomyocytic processes, which have led to the revision of a model of ECG-signal occurrence, are analyzed. The principles in the use of an electrodynamic myocardial model to analyze low-amplitude ECG signal oscillations are described. The results of practical application of dispersion mapping in a commercial "CardioVisor-06c" device are presented.

Key words: dispersion mapping, electromagnetic radiation of myocardium, low-amplitude ECG signal oscillations

Актуальной проблемой лечения и профилактики ишемической болезни сердца (ИБС), доминирующей в сердечно-сосудистых заболеваниях по распространенности и тяжести последствий, является разработка эффективных скрининговых методов для раннего выявления ишемических изменений миокарда при массовых обследованиях. Новая технология контроля низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала, получившая название "дисперсионное картирование", является одним из современных направлений в попытках разрешения этой проблемы. Разработка этой технологии связана с ревизией некоторых аспектов биофизических моделей электрического генератора сердца.

Микропроцессорные технологии значительно улучшили технические характеристики и функциональные возможности анализаторов ЭКГ последнего поколения. Повышение точности цифровой регистрации, автоматическое измерение

количественных параметров ЭКГ, эффективная визуализация ЭКГ-сигналов и расчетных параметров, автоматическое создание и сопровождение базы данных – вот неполный перечень новейших усовершенствований анализаторов ЭКГ. На вершине этой пирамиды усовершенствований появились компьютерные интерпретаторы, которые должны были существенно повысить чувствительность и специфичность анализа ЭКГ и уменьшить влияние субъективного опыта и знаний врача на качество ЭКГ-заключения.

На практике эти надежды в полной мере не оправдались. Несмотря на использование лучших кибернетических достижений и огромного эмпирического опыта ЭКГ-метода, современные компьютерные интерпретаторы надежно работают лишь в определенной части нозологического поля и малоэффективны во многих клинически значимых случаях. Имеющийся опыт применения компьютерных интерпретаторов ЭКГ свидетель-

стает, что во многих случаях интерпретация ЭКГ опытным врачом на основе упрощенной эвристики существенно достовернее автоматических оценок данных, которые получены компьютером с использованием сложных математических моделей биогенератора сердца (БГС). Такое положение в последние годы воспринимается, как естественное "методическое насыщение" ЭКГ-метода, т.е. достижение предельно возможных, не улучшаемых далее показателей диагностической ценности ЭКГ покоя. Однако сегодня можно с уверенностью утверждать, что ЭКГ-сигнал содержит весьма информативные компоненты, на которые почти не обращали внимание, но аналоги которых детально изучались физиками в области так называемой хаотической динамики [1].

Речь идет о небольших низкоамплитудных изменениях ЭКГ-сигнала в последовательных сердечных сокращениях, проявляющихся в незаметных случайных колебаниях линии ЭКГ на однотипных участках записи ЭКГ. Средняя амплитуда этих колебаний столь незначительна, что они традиционно интерпретируются как малозначимые шумовые помехи. Однако именно малые флуктуации часто несут важную диагностическую информацию, предшествующую развитию патологии и не проявляющуюся в традиционных отклонениях ЭКГ-сигнала. Идея извлечения этой важной "ранней" информации была весьма заманчива, так как она открывала путь не только к более чувствительным диагностическим приборам, но и к устройствам, обеспечивающим достаточно надежный оперативный прогноз состояния сердца. Эта идея стала особенно привлекательной, когда исследования хаотических колебаний в области нелинейной динамики, более известные в современной физике как исследования по проблеме "детерминированного хаоса", показали, что за внешней случайностью часто скрывается детерминированная закономерность. Некоторые результаты этих исследований послужили отправной точкой при анализе флуктуаций ЭКГ-сигнала. В частности, оказалось, что характер флуктуаций изменяется при приближении к точкам неустойчивого функционирования или точкам срыва нормального функционирования нелинейных систем. Именно попытка найти способ простой классификации флуктуаций ЭКГ-сигналов была положена в основу исследовательской программы "Кардиовизор", которая с 1998 г. выполнялась при научно-методическом руководстве РКНПК.

Анализ случайных малых колебаний ЭКГ невозможен без точной модели БГС. Вследствие этого работа по созданию алгоритмов анализа низкоамплитудных флуктуаций ЭКГ началась с формирования традиционной компьютерной модели БГС, которая была основана на расчете электрического поля двойного заряженного слоя кардиомиоцитов. Однако успеха эта первая исследовательская программа не достигла. Такая модель во многих ситуациях давала расчетные погрешности, во много раз превосходящие амплитуду случайных колебаний ЭКГ-линии, составляющей в среднем 3% от амплитуды зубца R. Это в свою очередь приводило к расчетной неустойчивости алгоритмов анализа флуктуаций ЭКГ. Фактически единственным способом верификации модели в

такой ситуации становится "подгонка" параметров модели под конкретные проблемные ситуации. Однако такой путь несовместим с системной парадигмой кибернетических методов распознавания образов, так как при этом модель становится недопустимо зависимой от верифицирующей выборки¹. Уже первые трудности, обусловленные попытками внесения в эту модель уточняющих расчетных корректировок, с неизбежностью привели к главному сомнению: не является ли ошибочным или по меньшей мере неточным общепринятый взгляд на физическую причину возникновения поверхностных ЭКГ-потенциалов и, соответственно, на физическую основу моделей БГС? Такая постановка вопроса, неизбежно затрагивающая ревизию биофизических основ моделей индуцирования ЭКГ, не была самоцелью. Она была обусловлена труднообъяснимым фактом: технология анализа, дающая великолепные результаты при анализе флуктуаций параметров мониторинга технических объектов, не обеспечивала никакой устойчивой кластеризации состояний по похожему флуктуациям линий записи ЭКГ.

Именно попытка ответа на этот вопрос и привела к разработке новой модели возникновения ЭКГ на поверхности тела, которая была названа авторами электродинамической. Эта теоретическая работа была существенно облегчена тем, что к ее началу было накоплено большое количество экспериментальных электрофизиологических и клинических данных, плохо объясняемых или вообще не объясняемых в рамках общепринятых модельных представлений. Объем данной статьи позволяет привести лишь общие сведения об исходных противоречиях традиционного взгляда на физический механизм возникновения ЭКГ и краткое описание электродинамической модели, снимающей эти противоречия.

Наиболее распространена сегодня точка зрения состоит в том, что ионные процессы на мембране кардиомиоцитов создают в миокарде области протяженного разделения зарядов (так называемые двойные электрические слои) [2, 3]. Это разделение зарядов в свою очередь создает электрическое поле сложной конфигурации, которое и вызывает в объемном проводнике наблюдаемые электрические эффекты, в частности разность потенциалов между различными точками на поверхности тела [3]. Сердце при этом рассматривается как электрическая батарея (источник электродвижущей силы), периодически заряжающаяся посредством электрохимических процессов клеточного метаболизма и передающая электрическое напряжение на поверхность тела через электролитную среду окружающих тканей тела. Электромагнитное излучение (ЭМИ), которое должно неизбежно возникать при наличии весьма значительных производных по времени от импульсных ионных токов в клеточных мембранах, всегда считалось пренебрежимо малым, и его исключали из модельного описания электрических процессов [2, 3]. В результате полное электродинамическое описание ионных токов через клеточные мембраны миоцитов заменяется квазистатическим приближением. В такой модели рассматривается единственный механизм рассеивания электрической энергии – превращение

¹ Т.е. такая модель имеет высокую точность для одного класса объектов, например для выделенной нозологической единицы, но недопустимо низкую точность для других объектов, не вошедших в обучающую выборку.

энергии электрического поля заряженной мембраны в тепловую энергию посредством "омических"² токов в электролитной среде, т.е. токов, подчиняющихся закону Ома. При этом наибольшее удивление у специалистов по электродинамике вызывают весьма ограниченные экспериментальные данные, положенные в основу такой кардинальной замены электродинамического описания электростатическим. Эти данные, полученные уже в ранних электрофизиологических экспериментах, относятся только к очень узкой области частот электромагнитных колебаний, ограниченных величинами $\sim 5 \times 10^3$ Гц. В этих экспериментах было показано, что величина импеданса биоткани монотонно уменьшается по мере увеличения частоты и на частоте $\sim 5 \times 10^3$ Гц практически становится равной нулю [3]. Вследствие этого электродинамические компоненты с производными по времени для более высоких частот в уравнениях Максвелла превращаются в константы, а сами уравнения превращаются в уравнения так называемого квазистатического приближения³. В целом такая аргументация выглядит достаточно убедительной, так как излучатель при линейных размерах около 10^{-4} м действительно не может на расстояниях порядка $\sim 0,5$ м генерировать ЭМИ с длиной волны λ порядка $\lambda = c/\nu = 3 \times 10^8 / (5 \times 10^3) \approx 6 \times 10^4$ м, которая соответствует граничной частоте $\sim 5 \times 10^3$ Гц. Однако квазистатическая модельная интерпретация ведет к неустраиваемым физическим парадоксам, связанным с энергообменом при движении ионов через канальные поры трансмембранных белков. Вне рамок анализа остались физические процессы, происходящие внутри отдельных ионных каналов на фоне очень больших градиентов электрического поля. Создается такое впечатление, что создателей квазистатической модели БГС больше интересовала математическая корректность модели, чем ее адекватность моделируемым физическим процессам. Обратим внимание на основное физическое несоответствие⁴, имеющее ряд существенных модельных следствий.

Основное парадоксальное противоречие квазистатической модели заключается в принципиальной невозможности с ее помощью описать рассеивание электростатической энергии заряженной мембраны отдельного миоцита за время $\tau \approx 10^{-3}$ с только за счет омических токов⁵. Экспериментальные данные современной молекулярной биологии и электрофизиологии [4] позволяют с высокой точностью рассчитать объемную плотность энергии и плотность потока энергии отдельного миоцита в фазе 0 потенциала действия. Эти расчеты применительно к миоцитам с быстрым электрическим ответом, составляющим основу сократительного миокарда, приводят к следующим оценкам: 57% электростатической энергии мембраны, составляющей $\approx 25,5 \times 10^{-14}$ Дж, рассеивается омическими токами, протекающими через слабо проводящую среду в области входных

и выходных ворот ионных каналов вдоль поверхности мембраны. Проводящая среда представляет собою электролит, заполненный сложной системой органических включений, характерных для межклеточной и внутриклеточной жидкости. Средняя объемная плотность энергии в единицу времени⁶ при этом составляет $W_f \approx 3,7 \times 10^6$ Вт \times м⁻³, средняя плотность потока энергии в единицу времени $q_f \approx 10^{-2}$ Вт \times м⁻², коэффициент теплопроводности проводящей среды $\lambda \approx 0,3 \times 10^{-7}$ Вт \times К⁻¹ \times м⁻¹⁷. Соответственно, температура среды при такой теплопроводности должна возрасти за время деполяризации миоцита на величину $\Delta T \approx 0,9 \times 10^{-3}$ К. Сопоставимое увеличение температуры действительно фиксировалось в эксперименте при разряде каналов Na⁺ в момент прохождения спайка по нервному волокну [5]. Эти оценки свидетельствуют о том, что при плотности потока энергии в единицу времени $3,7 \times 10^{-6}$ Вт \times м⁻³, соответствующего омическим токам, механизма теплопередачи достаточно для рассеивания энергии, порождаемой этими токами.

Остальные 43% исходной электрической энергии мембраны рассеиваются непосредственно в ионных каналах, в среде, состоящей из аминокислот, образующих белковые "стенки" каналов, а также из прилегающей к трансмембранным белкам массы липидов. Средняя объемная плотность энергии в единицу времени при этом составляет $W_k \approx 2 \times 10^9$ Вт \times м⁻³⁸. Это почти на три порядка больше, чем та же характеристика для омических токов, равная $\approx 3,7 \times 10^{-6}$ Вт \times м⁻³. Чтобы качественно оценить значительность этой величины неспециалисту, достаточно представить понятный эквивалент из повседневной жизни: приблизительно такая плотность энергии будет достигнута, если мощность бытового электрического нагревателя увеличить с обычного значения в 1 кВт до мощности $\sim 10\,000$ кВт при сохранении его прежних размеров. Рассеять столь большую дополнительную энергию в течение короткого времени деполяризации $t \approx 10^{-3}$ с только за счет омических токов, т.е. за счет теплопроводности, принципиально невозможно. Действительно, при такой объемной плотности энергии в единицу времени средняя плотность потока энергии в единицу времени через стенки ионных каналов $q_k \approx 28$ Вт \times м⁻², т.е. превосходит величину $q_f \approx 10^{-2}$ Вт \times м⁻² плотности потока энергии для омических токов приблизительно в 3000 раз. Поэтому для рассеивания этой энергии в виде тепла при таком же температурном градиенте, как у омических токов, необходимо, чтобы средняя теплопроводность белковых стенок и липидного каркаса мембраны составляла приблизительно $3000\lambda = 3000 \times 0,3 \times 10^{-7} \approx 0,9 \times 10^{-4}$ Вт \times К⁻¹ \times м⁻¹. Однако это невозможно! Липидные и белковые молекулы мембраны образуют хороший диэлектрик, выдерживающий напряженность электрического поля $\sim 6 \times 10^6$ В/м. При такой высокой электрической прочности удельная электропроводность не может быть больше величины $\sigma \approx 10^{-5} \dots 10^{-7}$

² Это токи, возникающие в так называемой активной нагрузке. Единственным механизмом рассеивания энергии активной нагрузкой являются случайные столкновения носителей заряда с молекулами среды, приводящие к нагреванию проводящей среды пропорционально квадрату величины тока.

³ Эти упрощения были выполнены R.Plonsey [3].

⁴ В действительности таких несоответствий значительно больше.

⁵ Здесь рассматривается диссипация энергии только в фазе 0 потенциала действия. Сложная последующая энергетика реполяризации мембраны развивается далее как следствие энергетического импульса разряда мембраны в фазе 0.

⁶ Т.е. величина производной энергии по времени в единице объема, называемая еще удельной мощностью.

⁷ Твердые вещества с такой теплопроводностью при комнатной температуре имеют электрическую проводимость порядка $1 \dots 10^{-10}$ Ом⁻¹ \times м⁻¹.

⁸ На слишком высокую для теплового обмена концентрацию энергии при деполяризации клетки впервые обратил внимание А.М.Хазен [6].

Ом¹×м¹. Верхнюю границу удельной теплопроводности λ_m вещества мембраны для такого значения электропроводности при температуре $T \approx 309\text{K}$ ($\sim 36^\circ\text{C}$) можно получить, используя закон Видемана–Франца для металлов⁹:

$$\lambda_m = \sigma \times T \times 2,45 \times 10^{-8} \approx 10^{-6} \times 309 \times 2,45 \times 10^{-8} \approx 0,8 \times 10^{-11} \text{ Вт} \times \text{К}^{-1} \times \text{м}^{-1}.$$

Таким образом, оценка приблизительной величины реальной теплопроводности вещества мембраны λ_m , соответствующей экспериментальным данным, на много порядков меньше той, которая требуется для теплового рассеивания энергии ионов, проходящих через каналы мембраны. Единственный возможный процесс диссипации этой энергии, потенциально превосходящий по энергоёмкости теплопередачу при температуре $\sim 309\text{K}$ (36°C) не менее чем в 10^6 раз, – это процесс ЭМИ¹⁰. Однако модельное квазистатическое приближение уравнений Максвелла не допускает рассеивания энергии в виде излучения.

Если согласиться с общепринятым квазистатическим модельным описанием, то нет никакой возможности, не нарушающей закон сохранения энергии, объяснить рассеивание энергии внутри ионных каналов. Более того, при такой значительной концентрации энергии и отсутствии эффективного механизма диссипации органическая структура мембраны была бы необратимо разрушена уже после одного цикла деполяризации.

Этот основной парадокс порождает ряд дополнительных несоответствий между физической процессами и их математическим описанием в квазистатической модели. Например, значительное рассогласование оценок среднего активного сопротивления мембраны при деполяризации, полученных экспериментально и теоретически рассчитанных, исходя из рассеивания энергии только омическими токами. Действительно, заряд, перемещающийся за время деполяризации $\Delta t \approx 10^{-3}$ через ионные каналы мембраны, определяется выражением $Q \approx C \times U_p \approx 63 \times 10^{-12} \times 6 \times 10^{-2} \approx 38 \times 10^{-13} \text{ Кл}$ ¹¹, где $U_p \approx 0,06 \text{ В}$ – пороговое значение напряжения на мембране в начале лавинного разряда, C – ёмкость мембраны, соответствующая экспериментальной величине удельной поверхностной ёмкости 10^{-2} Ф/м^2 (1 мкФ/см^2) [5]. При этих данных средний ток за время деполяризации равен $I_s = Q/\Delta t \approx 3,8 \times 10^{-12}/10^{-3} \approx 3,8 \times 10^{-9} \text{ А}$, где $\Delta t \approx 10^{-3} \text{ с}$ – время фазы 0. Тогда среднее активное сопротивление мембраны равно $R_s = U_s/I_s \approx 3 \times 10^{-2}/(3,8 \times 10^{-9}) \approx 0,8 \times 10^7 \text{ Ом}$, где $U_s = U_p/2 \approx 0,03 \text{ В}$ – среднее напряжение за время деполяризации. Эта оценка также подтверждается, если воспользоваться соотношением $j = \sigma \times E_s = \sigma \times U_s/d$ ¹², где j – плотность тока, σ – удельная электропроводность, E_s – средняя напряженность электрического поля, d – толщина мембраны. Таким образом, если вся начальная электростатическая энергия электрической ёмкости за время деполяризации мембраны рассеивается омическим током, то активное электрическое сопротивление мембраны должно иметь ве-

личину $\approx 0,8 \times 10^7 \text{ Ом}$. Сравним эту оценку с экспериментальной. Удельное поверхностное сопротивление мембраны при активированных каналах Na^+ составляет не более $\sim 25 \text{ Ом} \times \text{см}^{-2}$ ($25 \times 10^{-4} \text{ Ом} \times \text{м}^{-2}$) [5]. Тогда полное электрическое сопротивление мембраны R определяется выражением $R = 25 \times 10^{-4}/S = 25 \times 10^{-4}/6,3 \times 10^{-9} \approx 4 \times 10^5 \text{ Ом}$.

В итоге оценка активного сопротивления мембраны при деполяризации, вытекающая из квазистатической модели, более чем на порядок превышает экспериментальное значение. Такое большое рассогласование этих оценок невозможно объяснить погрешностями расчёта.

Приведенные парадоксальные несоответствия между математическим описанием БГС и физическим описанием энергетики электрических процессов в миокарде не были в свое время замечены биофизиками. На общем фоне математической завершенности квазистатическая модель БГС весьма приблизительно отражает физику электрических процессов, а по некоторым позициям является совершенно феноменологической.

Расчетная оценка ширины спектра ЭМИ ионов при деполяризации мембраны соответствует длинным инфракрасным электромагнитным волнам с длиной волны $\sim 20...90 \text{ мкм}$ ¹³. Косвенные экспериментальные данные свидетельствуют, что это излучение довольно хорошо преодолевает внутренние ткани [6, 7]. На границе скачкообразного изменения электродинамического констант при переходе от кожи к окружающему воздуху излучение миокарда практически полностью поглощается кожными покровами. Можно показать, что при известной электропроводности кожи энергетически наиболее выгоден двухэтапный процесс поглощения излучения. Сначала в полупроводящей среде кожи возникают ионные токи, похожие на так называемые токи увлечения [8], которые далее осуществляют тепловую диссипацию энергии как обычные омические токи. Это в свою очередь приводит к возникновению на поверхности кожи известных потенциальных карт. Таким образом, кожа играет роль не простого поглотителя энергии, увеличивающего энтропию ЭМИ до энтропии теплового рассеивания, а детектора, сначала превращающего часть поглощаемой энергии в энергию упорядоченного движения ионов в биоткани, и лишь на последнем этапе – в тепловую энергию омических токов в кожном покрове.

Диапазон частот $0...10^4 \text{ с}^{-1}$, положенный в основу экспериментального обоснования квазистатического модельного приближения, находится далеко за пределами полосы частот излучения ионов $\sim 10^{12}...10^{13} \text{ с}^{-1}$. Это частотное отличие приводит к кардинальному изменению физики процессов и их модельному описанию. Прежде всего при учете ЭМИ, кроме поглощения энергии биотканью, возникают два совершенно новых физических эффекта – интерференция ЭМИ отдельных кардиомиоцитов и отражение излучения на границах двух сред. Модельный механизм индуцирования поверхностных потенциалов в электродинамической модели оказывается существенно

⁹ Для неметаллов величина теплопроводности будет еще меньше.

¹⁰ Эта оценка получается на основе сопоставления плотности энергии равновесного теплового потока и равновесного излучения абсолютно черного тела при одной и той же температуре, равной 36°C .

¹¹ Это соотношение соответствует модели цилиндрического конденсатора, которая с высокой точностью моделирует электрические процессы на мембране.

¹² Сначала определяется σ , далее, используя толщину и площадь мембраны, – полное сопротивление мембраны.

¹³ Верхняя частота радиоволн $\approx 10^{11} \text{ Гц}$, нижняя частота инфракрасного излучения $\approx 10^{12} \text{ Гц}$.

сложнее в сравнении с векторными моделями двойного электрического слоя. Однако это усложнение резко увеличивает достоверность модельных расчетов и открывает путь к полноразмерной адекватной цифровой модели миокарда.

В итоге общие характеристики новой модели рассеивания электрической энергии мембраны при деполяризации представляются следующей схемой:

1) в конце фазы 4 потенциала действия полный запас электростатической энергии мембраны отдельного миоцита, накопленной за счет работы ионных насосов, составляет $\approx 25,5 \times 10^{-14}$ Дж;

2) в процессе деполяризации $\sim 57\%$ полной электрической энергии миоцита¹⁴ рассеивается в виде тепла тангенциальными ионными токами, протекающими вдоль внешней и внутренней поверхностей мембраны в тонких слоях ионной оболочки мембраны. При этом средний показатель плотности потока энергии, рассеиваемой в виде тепла, составляет $q \approx 10^{-2}$ Вт \times м⁻²;

3) оставшиеся $\sim 43\%$ полной электрической энергии миоцита рассеиваются канальными ионными токами в виде ЭМИ. Это излучение возникает вследствие взаимодействия ионов, ускоряемых электрическим полем высокой напряженности, и системой осциллирующих потенциальных барьеров, образуемых белковыми молекулами канальной поры. Средний показатель плотности потока излучения составляет $q \approx 28$ Вт \times м⁻², т.е. удельная электрическая мощность канальных ионных токов почти в 3000 раз превосходит удельную мощность омических токов;

4) приблизительный интервал длин волн ионного ЭМИ соответствует границам $\sim 20... 90$ мкм, т.е. относится к дальней области инфракрасного излучения. Как известно, максимум теплового излучения тела человека соответствует длине волны $\sim 9-10$ мкм, т.е. периодические неравновесные всплески излучения миокарда находятся довольно далеко на шкале длин волн от равновесного теплового максимума биоткани. И еще дальше на шкале длин волн излучение миокарда находится от области эффективного преобразования энергии ЭМИ в свободную энергию химических связей. Коэффициент полезного действия такого преобразования при длине волны больше ~ 3 мкм и типичной интенсивности излучения миокарда практически близок к нулю [9]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЭМИ миокарда не может оказывать значительного влияния на тепловой баланс и биохимию тканей, через которые это излучение проходит. К сожалению, нам неизвестны результаты каких-либо целевых экспериментальных исследований биологического отклика на сверхслабое излучение в диапазоне длин волн $\sim 20... 90$ мкм. Так как все процессы в живом организме удивительно оптимизированы в отношении утилизации энергии любого вида, то можно только гипотетически предполагать, что периодические импульсы всепроникающего излучения миокарда, предшествующие процессу выброса крови в сосуды, как-то используются организмом при физиологической синхронизации функций отдельных органов или отдельных систем. В частности, это излучение может иметь большое значение в процессах системного управления сосудистым тонусом¹⁵.

Электродинамическая модель БГС. С учетом явно квантового механизма испускания фотонов ионами при их пролете через систему потенциальных барьеров внутри ионного канала, корректным было бы квантово-механическое описание процесса излучения. Однако построение такой модели сопряжено не только с теоретическими трудностями, но и проблемами экспериментальной идентификации модельных параметров. Поэтому обратимся к классической электродинамике, дающей описание ЭМИ на языке амплитудных и фазовых изменений векторов напряженности электрического и магнитного полей. Уравнения Максвелла достаточно хорошо интегрируются в случае анализа осциллирующих зарядов, связанных с простыми пространственными структурами излучателей. Но при анализе произвольных движений зарядов, например импульсного кратковременного ускорения, как в рассматриваемой задаче, и в классическом приближении также возникают расчетные проблемы. Эти проблемы обусловлены особенностями электродинамического анализа переходных процессов, связанных с возникновением и исчезновением электрического тока. Чтобы не касаться этих методических трудностей, воспользуемся способом описания электродинамических эффектов, предложенным ранее [10]. Это описание в нерелятивистской области, т.е. области скоростей ионов, значительно меньших скорости света, эквивалентно уравнениям Максвелла [10].

Напряженность \vec{E} электрического поля заряда, движущегося произвольным образом в вакууме, в любой момент времени t может быть определена выражением

$$\vec{E} = \frac{q}{4\pi\epsilon_0} \left[\frac{\vec{e}_r}{r^2} + \frac{r}{c} \times \frac{d}{dt} \left(\frac{\vec{e}_r}{r^2} \right) + \frac{1}{c^2} \times \frac{d^2}{dt^2} \vec{e}_r \right], \quad (1)$$

где ϵ_0 – диэлектрическая постоянная,
 q – величина электрического заряда,
 r – расстояние до заряда в момент времени $t - \frac{r}{c}$
 c – скорость света,
 \vec{e}_r – единичный вектор, направленный от точки измерения величины \vec{r} точке, в которой заряд находился в момент $t - \frac{r}{c}$.

Магнитное поле \vec{B} движущегося заряда определяется выражением

$$\vec{B} = \frac{\vec{e}_r \times \vec{E}}{c}. \quad (2)$$

Если в некоторый момент времени t_0 возникает изменение скорости движения заряда, т.е. появляется ускорение, то возникают соответствующие изменения электрического и магнитного полей, которые распространяются в виде сферической волны со скоростью света и в так называемой дальней зоне излучения определяются преимущественно третьим членом формулы (1). Применение формулы (1) для расчета электрического поля миоцита в дальней зоне излучения, которая для отдельного миоцита соответствует расстояниям более 5...10 мм, приводит к следующему выражению:

$$\vec{E}_3(\vec{r}) \approx \frac{A}{r^2} \times \frac{dp}{dt} \times \vec{e}_m \times \sin 2\alpha, \quad (3)$$

¹⁴ Имеется в виду только электростатическая энергия мембраны миоцита.

¹⁵ На эту возможность впервые обратил внимание В.Ф.Федоров (частное сообщение).

где A – постоянная, определяемая свойствами мембраны клетки,

\vec{r} – радиус-вектор точки измерения напряженности,

dp/dt – средняя производная по времени ПД,

α – угол между осью клетки и радиусом-вектором \vec{r} ;

\vec{e}_m – единичный вектор, касательный к сферической поверхности радиусом \vec{r} .

Пространственная структура электрического поля импульсного ЭМИ, определяемая формулой (3), для деполяризации и реполяризации отдельного миоцита представлена на рис. 1. Эта структура значительно сложнее дипольного электрического поля при квазистатическом приближении. Излучение миоцита порождает в окружающем пространстве два токовых истока¹⁶ и два токовых стока¹⁷. При этом вдоль оси миоцита при деполяризации индуцируется положительный потенциал, соответствующий токовому источнику, а при реполяризации – отрицательный потенциал, индуцируемый токовым стоком.

Карта поверхностных потенциалов в любой момент времени определяется суммированием сигналов по всем кардиомиоцитам, излучающим в этот момент электромагнитные волны. Модель электромагнитного индуцирования поверхностных потенциалов не только позволяет эффективно анализировать флуктуации ЭКГ, но и разрешает без каких-либо феноменологических добавок практически все современные проблемные задачи клинической интерпретации ЭКГ-сигналов.

Перечислим наиболее существенные результаты.

- Создана новая теория деполяризации миокарда, позволяющая объяснить все наблюдаемые вариации комплекса QRS на основе расчета интерференции ЭМИ деполяризуемых клеток. Доказано, что структура комплекса QRS ЭКГ зависит не только от положения деполяризуемых слоев миокарда, но и от их морфологической структуры (например, от соотношения циркулярных и продольных мышечных волокон в стенке желудочка).

- Создана новая теория реполяризации миокарда, не привлекающая феноменологической модели "обратного распространения волны реполяризации" от эпикарда к эндокарду. Доказано, что вариации зубца T ЭКГ являются естественным следствием интерференции электромагнитных волн, а не "обратного" распространения волны реполяризации.

- Получает расчетное обоснование факт сокращения длительности потенциала действия на ~ 35 мс у эпикардиальных клеток.

- Создана новая теория ЭКГ-отведений, которая обеспечивает простую клиническую интерпретацию сложных патологических изменений комплекса $QRST$ в любой системе отведений. Наиболее значительный результат этой теории заключается в том, что возникает возможность расчетного разделения регистрируемого ЭКГ-сигнала на два изолированных сигнала: левого и правого желудочков. Существующие эвристические приемы анализа ЭКГ, основанные на том, что

грудные отведения V_1-V_3 коррелируют с правым желудочком, а V_4-V_6 с левым, оказываются весьма приближенными, и при многих патологических состояниях – неточными. Алгоритмическое разделение ЭКГ на ЭКГ_L (левый желудочек) и ЭКГ_R (правый желудочек) легко объясняет сложные комбинации зубцов r, R, q, Q, S, s лишь амплитудными и фазовыми сдвигами сигналов двух желудочков. Пример разделения исходного комплекса QRS в одном отведении на две составляющие представлен на рис. 2. Сложная зарегистрированная линия rRS является суммой простых зубцов R двух желудочков, сдвинутых по фазе возбуждения.

Без дополнительной феноменологии получают объяснение многочисленные электрофизиологические эксперименты на открытом или перфузируемом сердце, связанные с влиянием электропроводности крови на поверхностные потенциалы. Результаты этих экспериментов в новой модели являются следствием взаимодействия механизмов поглощения и отражения электромагнитных волн, излучаемых клетками, а не следствием протекания в миокарде феноменологических электрических токов.

Принципы дисперсионного картирования.

Электродинамическая модель прежде всего устранила расчетную неустойчивость алгоритмов анализа малых флуктуаций ЭКГ-сигнала, что позволило эффективно использовать ее в качестве модели БГС. Рассмотрим общие принципы, реализующие технологию анализа низкоамплитудных флуктуаций ЭКГ в отведениях от конечностей применительно к скрининговому прибору "КардиоВизор-Обс"¹⁸. Входные сигналы ЭКГ покоя длительностью 30 с оцифровывают и выделяют приблизительно 15 последовательных комплексов $QRST$. Допустимое число анализируемых комплексов $QRST$ в этой технологии составляет 10...20. Далее выделенные комплексы в каждом из анализируемых отведений синхронизируют по моменту начала и получают сигналы низкоамплитудных колебаний $QRST$ -комплексов в каждый момент времени регистрации (рис. 3). На рис. 3, а для примера показано выделение одного момента регистрации в разных комплексах $QRST$, отстоящего на ~ 11 мс от начала комплекса QRS . На рис. 3, б показаны 6 кривых низкоамплитудных колебаний для этого момента времени, соответствующих шести отведениям I ... aVF от конечностей. Величины сигналов в отведениях от конечностей I ... aVF рассчитывают стандартным образом по сигналам двух регистрируемых отведений I, III (электроды L-R, L-F). Полный цифровой массив флуктуаций включает аналогичные данные по 250 ... 300 моментам времени, которые полностью охватывают весь комплекс $QRST$.

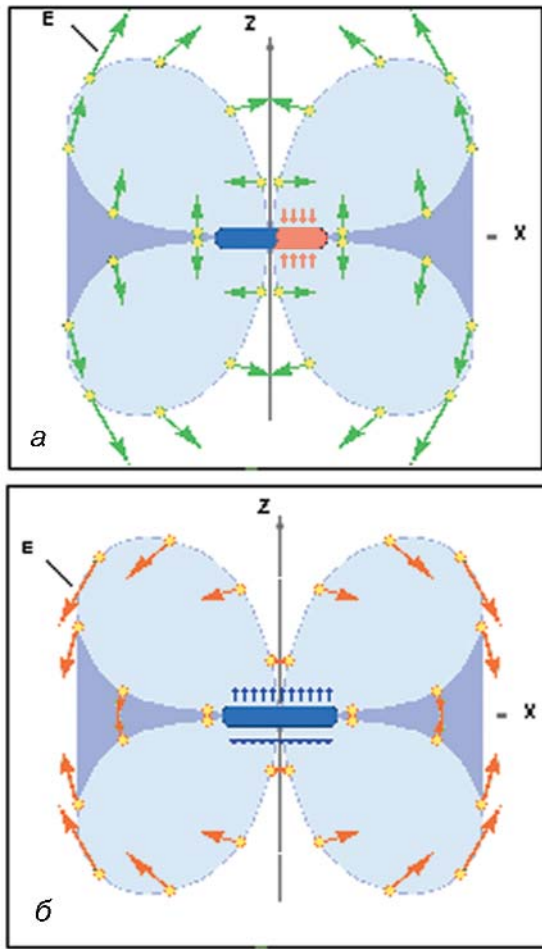
Этот массив напоминает цифровые данные, анализируемые в ЭКГ-методе высокого разрешения при усреднении по времени. Принципиальной особенностью полученного массива низкоамплитудных колебаний является малый объем выборки в каждый момент времени, который составляет $\sim 10 \dots 20$ точек. Эта особенность требует специальных методов анализа, так как традиционные статистические оценки на таких коротких выборках мало достоверны или невозможны.

¹⁶ Векторы напряженности электрического поля радиально расходятся из одной точки.

¹⁷ Векторы напряженности электрического поля радиально сходятся к одной точке.

¹⁸ Изготовитель – фирма "МКС".

Рис. 1. Пространственная структура электрической составляющей электромагнитной волны при деполяризации (а) и реполяризации (б) кардиомиоцита.



Вследствие этого, цифровой массив низкоамплитудных колебаний пропускают через специальный модуль когерентного усиления слабых сигналов – информационный усилитель. Этот модуль усиливает малые отклонения, которые повторяются во всех анализируемых комплексах *QRST* (т.е. малые отклонения, которые сильно коррелируют), но ослабляет отклонения, которые слабо коррелируют в анализируемых комплексах. Дополнительно на вход информационного усилителя подаются вторичные характеристики, рассчитанные по исходным (первичным) низкоамплитудным колебаниям на основе электродинамической модели электрического БГС. Основным объектом анализа в информационном усилителе являются дисперсионные характеристики низко-

Рис. 2. Пример расчетного разделения зарегистрированного сигнала *rRS* на сигнал от левого желудочка (*R_1*) и сигнал от правого желудочка (*R_r*).

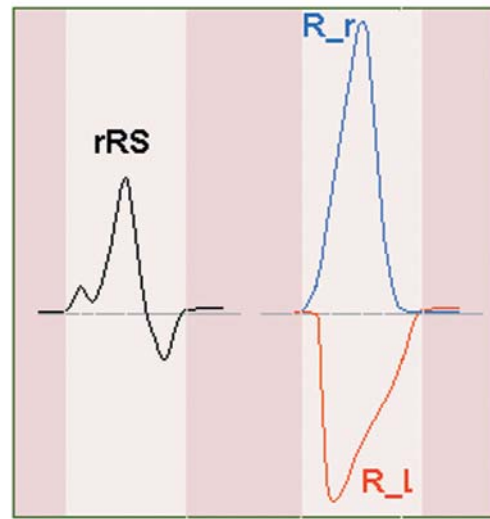
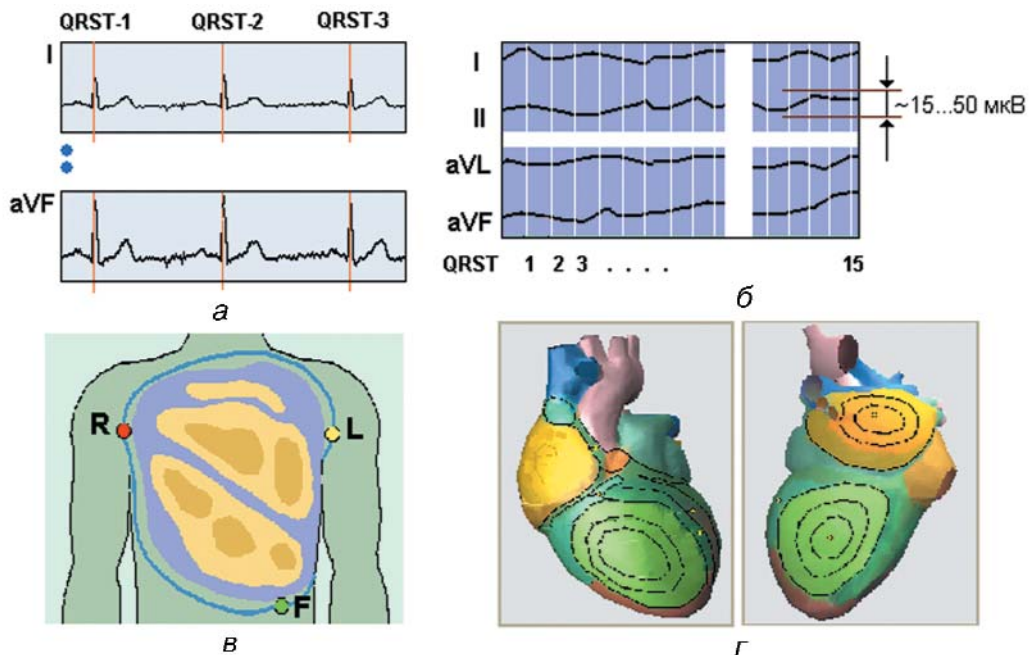


Рис. 3. Схема формирования информационной топологической модели низкоамплитудных колебаний ЭКГ: а – исходные ЭКГ-сигналы с метками синхронизации; б – массив низкоамплитудных колебаний ЭКГ для одного момента времени; в – поверхностная карта дисперсионных характеристик; г – информационная топологическая модель дисперсионных характеристик – "портрет сердца".



амплитудных колебаний. Термин "дисперсия" соответствует общепринятому в кардиологии определению разности между наибольшим и наименьшим значением варьирующей величины.

Дисперсионные характеристики дают интегральную оценку изменений большого числа структурных характеристик миокарда, зависящих от параметров крови, электролитного баланса, артериального давления и других факторов. Финальная процедура расчета дисперсионных характеристик состоит в определении вероятной локализации отделов миокарда с изменениями, ставшими источником дисперсионных изменений, а также в определении интегрального показателя отклонений дисперсионных характеристик от нормы в локализованных отделах. Точность вероятной локализации дисперсионных изменений определяется числом анализируемых отведений. В скрининг-анализаторе, который регистрирует отведения от конечностей, обеспечивается выделение только следующих укрупненных видов локализации изменений: задняя или боковая, боковая, переднее-перегородочная или боковая, переднее-перегородочная или нижняя, нижняя, нижняя со сдвигом вправо. В итоге на выходе информационного усилителя формируется поверхностная карта дисперсионных характеристик, которая отображает лишь значимые отклонения этих характеристик от нормы (рис. 3, в). Эта карта по определенному алгоритму проецируется на эпикардальную поверхность компьютерной трехмерной анатомической модели сердца. На экране дисплея возникает цифровая модель дисперсионных характеристик на поверхности квазиэпикарда (т.е. компьютерной модели эпикарда), которую авторы технологии назвали "портретом сердца" (рис. 3, г). Контролируемые таким образом дисперсионные характеристики низкоамплитудных колебаний ЭКГ отражают характеристики повторяемости движения фронтов депо-

ляризации и реполяризации в миокарде при каждом сокращении сердца, усредненные за время ~10... 20 с.

Описанная последовательность алгоритмических операций получила название "метод дисперсионного картирования". Результаты испытаний прибора "КардиоВизор-06с" подтвердили теоретические ожидания высокой чувствительности и повторяемости дисперсионных признаков. Имеющийся сегодня опыт нескольких лет испытаний свидетельствует о бесспорном факте: среди неинвазивных и доступных для широкой клинической практики методов контроля по чувствительности к метаболическим изменениям метод дисперсионного картирования ЭКГ имеет наилучшие показатели.

Литература

1. Толпсон Дж. М. Г. *Неустойчивости и катастрофы в науке и технике*: Пер. с англ. М.: Мир, 1985.
2. Берже П., Помо И., Видаль К. *Порядок в хаосе*: Пер. с франц. М.: Мир, 1981.
3. Вагнер Гален С. *Практическая электрокардиография Марриотта*: Пер с англ. СПб.: Невский Диалект; М.: Изд-во БИНОМ, 2002.
4. Дорофеева З.З. *Принципы векторкардиографии*. М.: Медгиз, 1963.
5. Мурашко В.В., Струтынский А.В. *Электрокардиография: Учеб. пособие*. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2001.
6. *Руководство по кардиологии. Т. 2. Методы исследования сердечно-сосудистой системы*. Под ред. Е.И.Чазова. М.: Медицина, 1982.
7. *Теоретические основы электрокардиологии*. Под ред. К.В.Нельсона, Д.В.Гезеловица. Пер. с англ. М.: Медицина, 1979.
8. Титомир Л.И., Руттхай-Недецкий И., Бахарова Л. *Комплексный анализ электрокардиограммы в ортогональных отведениях: электрокардиологическая интроскопия сердца*. М.: Наука, 2001.
9. Дж. М. Фаллер, Деннис Шилдс. *Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей*. Пер. с англ. М.: БИНОМ-Пресс, 2003.
10. *Физиология человека*. Пер. с англ. Под ред. Шмидта, Г.Тевса. М.: Мир, 2004; Т. 1.

— * —

А.Л.Мясников о С.П.Боткине (из вступительной статьи к книге С.П.Боткина "Курс клиники внутренних болезней")

A.L. MYASNIKOV ABOUT S.P. BOTKIN

(from the introductory article to the book "A course of internal medicine" by S.P. Botkin)

Сергей Петрович Боткин был одним из величайших деятелей отечественной медицины, труды которого имеют громадное значение и для нашего времени. До него русская медицина носила преимущественно описательно-клинический характер: врач изучал историю болезни, подмечал внешние проявления заболевания (симптомы), что позволяло ему правильно ставить диагноз; наблюдая течение болезней, он вырабатывал в себе умение предсказывать их исход и лечил, опираясь на опыт применения тех или иных лекарств.

Нельзя согласиться с неоднократно высказывавшимся мнением, будто бы клиническая медицина в тот период носила "практический", а не "научный" характер. Три принципа, на которые опиралась тогда наша медицина: наблюдение, опыт, суждение, – лежат в основе научного знания.

Гениальный физиолог Иван Петрович Павлов в молодые годы в течение десяти лет работал в клинике С.П.Боткина, заведующим там лабораторией. Вот как он позже характеризовал значение Боткина для медицинской науки. "Покойный С.П.Боткин был лучшим олицетворением законного и плодотворного союза медицины и физиологии – тех двух родов человеческой деятельности, которые на наших глазах воздвигают здание науки о человеческом организме и сулят в будущем обеспечить человеку его лучшее счастье – здоровье и жизнь". "Союз медицины и физиологии", основанный Боткиным, в дальнейшем окреп и вырос благодаря И.П.Павлову в тесном содружестве павловской физиологической и боткинской клинической школ, являющихся гордостью нашей отечественной медицинской науки. С.П.Боткин, развивая физиологическое направление в клинике, привил ей не только лабораторный, но и экспериментальный методы. Он выдвинул вопрос о необходимости эксперимента, который диктуется "идеями, выработанной путем клинических наблюдений". Основным объектом эксперимента в клинических целях, по С.П.Боткину, должны служить животные, хотя данные, полученные в опытах на животных, переносить на человека клиницист может только до известной степени. Экспериментальный метод в клинике, созданный С.П.Боткиным (при участии И.П.Павлова), необычайно расширил и углубил развитие медицины как науки. Он дал врачам возможность вскрывать механизмы болезни. Вместе с тем он послужил толчком к развитию новых дисциплин, столь важных для врача – экспериментальной терапии, фармакологии. Из лаборатории С.П.Боткина, в частности, вышло большое число работ, посвященных изучению в эксперименте и клинике важнейших лекарств, в том числе ряда новых.

Физиологическое направление медицины в понимании С.П.Боткина определялось, конечно, не только внесением в клиническую практику лабо-

раторно-экспериментальных (физиологических) методов исследования. Это была необходимая, так сказать, внешняя сторона боткинского преобразования клиники. Внутренняя сущность нового направления, его идейная основа, может быть охарактеризована тесно между собою связанными принципами и составляющими в целом учение С.П.Боткина.

Первый из этих принципов состоит в том, что С.П.Боткин в развитии болезненного процесса придавал ведущее значение нервной системе. "Гениальный взмах сеченовской мысли" (И.П.Павлов), по которому "все акты сознательной и бессознательной жизни по способу происхождения суть рефлексы", поставил перед С.П.Боткиным вопрос о рефлекторном механизме в различных тканевых процессах. Исключительно большое внимание уделял С.П.Боткин проблеме нервных центров. Если физиологические и патологические процессы, совершающиеся в наших (соматических, периферических) органах и тканях, осуществляются рефлекторным путем, то в центральной нервной системе должны быть представлены многочисленные аппараты, управляющие этими процессами. В своем "Курсе клиники внутренних болезней" (1875 г.) он высказал убеждение в существовании центра потоотделения, что и было вскоре экспериментально подтверждено А.А.Остроумовым (1876 г.) и Ф.Ф.Навроцким (1881 г.). С.П.Боткин выдвинул идею о существовании в черепном мозгу центра, управляющего "как мышцами селезенки, так и просветом ее сосудов", что было подтверждено опытами Тарханова. С.П.Боткин высказал впервые в мировой науке идею о центральной нервной регуляции кровотока.

Большое значение в происхождении внутренних болезней С.П.Боткин придавал психическому фактору. Он часто приводил примеры развития тех или иных внутренних заболеваний в связи с душевными переживаниями. Он охотно опирался на подобные отдельные случаи в доказательство правильности неврогенного объяснения природы соответствующих внутренних заболеваний вообще. Ярким выражением внимания к нервному фактору в патологии со стороны С.П.Боткина служит многочисленность вышедших из его клиники работ, посвященных изучению нервной системы, физиологии и патологии внутренних органов; кроме того, значительное число работ в том же направлении было выполнено в лаборатории клиники под руководством И.П.Павлова.

Второй принцип, лежащий в основе боткинско-го понимания клинической медицины, состоял в том, что болезнь не охватывает тот или иной участок тела или отдельный орган, а влияет на весь организм. Если болезненный процесс на периферии в тех или иных органах и тканях протекает при ведущем участии нервной системы, стало

быть, он не может ограничиться только этими органами и тканями и уже во всяком случае имеет отношение и к нервной системе. Целостность человеческого организма определяется нервной системой; она – регулятор его внешней и внутренней деятельности, обеспечивающей жизнь. В этом смысле всякое повреждение тела (любого характера, в любом участке) в той или иной мере затрагивает и нервную систему, а стало быть, организм целом.

Взгляды С.П.Боткина на болезнь как на процесс, охватывающий организм в целом, отразились при изучении различных клинических вопросов. В лекции о ревматизме он обращает внимание на те случаи, когда высокая температура держится, а в суставах не определяются еще никакие изменения; их весьма важно иметь в виду для выяснения всего болезненного процесса, в котором характерные местные изменения не представляют всей сущности болезни и поражение суставов есть только одно из анатомических проявлений заболевания. Как известно, С.П.Боткин опроверг ложное мнение Вирхова о слизистой пробке в общем желчном протоке как причине так называемой катаральной желтухи и создал новое представление об этой болезни как о болезни общинфекционной, правильность которого в настоящее время полностью доказана. "Я пришел постепенно к убеждению, – сказал на одной из своих лекций С.П.Боткин, – что *icterus catarrhalis*, которую прежде считали за желудочно-кишечный катар с механической задержкой желчи, на самом деле есть только один из симптомов общего заболевания, проявляющегося не только желтухой, но и увеличением селезенки и иногда нефритом... с самостоятельным поражением печени". Это поражение "мы можем поставить рядом с теми разлитыми воспалительными изменениями, которые наблюдаются вообще при процессах инфекционных, как тиф, перемежающаяся лихорадка".

Целостное понимание болезни проистекало у С.П.Боткина в значительной степени из принципа нервизма, но исходя из целостности, он всегда обращал большое внимание на весь комплекс болезненного процесса, взаимоотношения органов, гуморальные влияния. Так, говоря о селезенке, С.П.Боткин высказывал мнение, что ее патологическое увеличение оказывает вредное влияние на кроветворение, выражающееся обеднением организма эритроцитами и склонностью к кровотечениям. Однако придавая важное значение нервному центру в происхождении лихорадки, не отрицал при этом значения химического состава крови. "Очень может быть, – говорил он, – что здесь происходят изменения белков крови, которые распадаются, образуется значительное количество продуктов окисления, влияющих ненормально на нервные центры". В этих словах намечен современный взгляд о роли продуктов белкового распада в возникновении лихорадки при инфекционных заболеваниях.

Убеждение, что болезнь касается организма в целом, а не отдельного органа, у И.С. Боткина проявлялось и в том, что в его трудах занимает большое место инфекционная патология. Острые инфекционные заболевания, такие как брюшной, сыпной или возвратный тиф, всегда в наибольшей мере убеждают врача в общем характере патоло-

гического процесса, который параллельно действует на различные органы и ткани. Именно эта идея привела С.П.Боткина к предположению об особой "инфекционной натуре острого суставного ревматизма", так как таким образом можно было соединить воедино поражения различных органов при данной болезни и формы ее. Отсюда же вытекали предположения С.П.Боткина о роли различных свойств микроорганизмов в развитии особенностей течения воспаления легких, что нашло в наше время подтверждение в микробиологии и иммунологии.

С.П.Боткина не удовлетворял один анатомический критерий для понимания болезни. Он учил, что изменение работы сердца сплошь и рядом не идет параллельно с анатомическими изменениями в самом сердце. Даже при казалось бы изолированных поражениях сердца, например при пороках клапанов, убеждал "не смотреть на мышцу сердца только в анатомические очки, не забывать, что имеем дело с мышцей, находящейся под влиянием в высшей степени сложного нервного аппарата". Само по себе значение анатомического субстрата для понимания болезни С.П.Боткин, конечно, никогда не умалял (так, он посвящал иногда даже целые лекции подробному анализу секционных данных, самым внимательным образом разбирал их значение для патологии, диагностики и прогноза в соответствии со своим клинико-физиологическим мышлением).

Третий принцип боткинского понимания клинической медицины состоял в признании ведущего значения внешней среды в развитии болезни. "Понятие о болезни неразрывно связано с ее причиной, которая исключительно всегда обуславливается внешней средой, действующей или непосредственно на заболевший организм, или через его ближайших или отдаленных родителей". "Болезнь не есть нечто особенное, самостоятельное – она представляет обычные явления жизни при "условиях, невыгодных организму, который или умирает, или в силу своей приспособляющейся способности" достигает более или менее полного выздоровления, или же остается больным, сохраняя иногда способность передавать болезнь или расположение к ней своему потомству, что и обуславливает наследственность болезней".

В блестящей для своего времени формулировке С.П.Боткина о роли внешней среды в развитии наследственного предрасположения к болезням, правда, не подчеркнута значение социальной среды. Но изучение трудов ученого убеждает в том, что, говоря о роли внешней среды, С.П.Боткин при этом понимал ведущее значение социальных факторов, ибо он особенно много внимания уделял в изучении происхождения болезней условиям жизни, питанию, труду, нервным нарушениям. Позже последователь С.П.Боткина А.А.Остроумов значительно развил и углубил боткинское представление о болезни как о явлении, всегда определяемом условиями жизни (самых больных или их предков). Гигиеническое (профилактическое) направление русской клиники, свойственное ей еще со времени М.Я.Мудрова, окончательно укрепилось благодаря боткинско-остроумовскому пониманию болезни; именно оно, как известно, составляет основную черту современной медицины.

Начиная свой курс клиники внутренних болезней, С.П.Боткин в первых же строчках введения подчеркивает профилактическое направление русской клиники. "Главнейшие и существенные задачи практической медицины – предупреждение болезни, лечение болезни развившейся и, наконец, облегчение страданий больного человека". В этой формуле, которая и по настоящее время наиболее правильно и вместе с тем в предельно лаконичной форме определяет задачу борьбы с заболеваниями, на первом месте стоит принцип профилактики. С.П.Боткин как основоположник физиологического направления в медицине, естественно, не мог иначе себе представлять задачи врача.

Одно время С.П.Боткина упрекали за его отношение к терапии (ученик С.П.Боткина Н.П.Васильев говорил "о терапевтическом скептицизме С.П.Боткина, особенно в последние годы"). Эти суждения необоснованны. С.П.Боткин имел непрекращаемый авторитет не только замечательного диагноста, но и прославленного терапевта. "Это ли не был клиницист, – говорил о нем И.П.Павлов, – поражающий способностью разгадывать болезни и находить против них наилучшие средства!".

Боткин в своих лекциях уделял много внимания терапии, и трудно назвать другого клинициста, который столь подробно, разносторонне и вдумчиво останавливался бы на вопросах лечения. Можно даже сказать, что в то время ни одна из клиник – наших и зарубежных – не дала столь много ценных работ, посвященных терапии, сколько дала боткинская. Клиникой С.П.Боткина предложено немало превосходных лечебных средств, которыми мы постоянно пользуемся и в настоящее время.

Возникавшая иногда у С.П.Боткина неудовлетворенность в отношении возможностей современной ему терапии отражала лишь недостаточность научных основ лечения того времени, отсутствие знаний механизма действия многих лекарств и других лечебных мероприятий. Читая лекции С.П.Боткина, чувствуешь стремление клинициста глубже проникнуть в существо лечения, отрешиться от рутин практицизма, найти научное объяснение как тому, почему лечение действует, так и тому, почему оно не действует.

Руководящими представлениями С.П.Боткина в области терапии надо признать: а) стремление к индивидуализированной терапии; б) идею о том, что лечение действует на общие "физиологические приспособления" организма; в) идею о "купирующей терапии".

Индивидуализация лечения всегда служила основой русской терапевтической школы. Основоположник отечественной внутренней медицины М.Я.Мудров писал: "Не должно лечить болезни по одному только ее имени, не должно лечить и самой болезни, для которой часто мы и названия не находим, а должно лечить самого больного". "Одна и та же болезнь, но у двух различных больных требует весьма различного врачевания". Принцип "лечить не болезнь, а больного" в дальнейшем подчеркивал Захарьин.

Физиологическое направление клинических идей С.П.Боткина, конечно, вполне соответствовало принципам индивидуализации в лечении. По С.П.Боткину, "индивидуализация каждого случая, основанная на осязательных научных данных, и

составляет задачу клинической медицины и вместе с тем самое твердое основание лечения, направленного не против болезни, а против страдания больного". Очень поучительны в этом отношении его суждения о лечении наперстянкой: "С одной стороны, разница в индивидуальной восприимчивости различных субъектов при различных патологических состояниях, с другой – совершенно противоположный эффект на силу сердца, при различных видах замедления и учащения его сокращения, под влиянием различной величины для этого средства составляют достаточную причину разноречия практических врачей при назначении одного из самых драгоценных средств, каким обладает терапия". Аналогичное суждение высказал С.П.Боткин и в отношении действия салициловой кислоты при ревматизме. Оценивая в общем ее лечебный эффект положительно, Боткин отмечал, что салициловое лечение "не всегда действует верно". "Устойчивость" болезни может "обуславливаться теми особенностями, которые представляет вообще острый суставной ревматизм в различных случаях, а может быть, отчасти и индивидуальностью" (больного).

В наше время, когда в зарубежной, в частности американской, медицине прокламируется стандартизация лечения и врач будущего изображается как механик, нажимающий те или иные кнопки или рычаги, чтобы пустить в ход машину (т.е. автоматически назначающий "средство от болезни" "по схеме"), принцип индивидуализации терапии Мудрова – Захарьина – Боткина следует особенно помнить и развивать.

Идея о действии лекарств на "физиологические приспособления организма", естественно, также вытекает из общего учения С.П.Боткина о болезни. Обсуждая вопрос о лечении брюшного тифа, С.П.Боткин обращает внимание на abortивные формы течения заболевания. "Нет никакого сомнения в том, – говорит он, – что способность обрывать тиф существует в человеческой природе, и я думаю, что в наших поисках за средством лечения нам следует изучать внимательно и всесторонне течение тех случаев, которые сами по себе оканчиваются abortивно". "Изучая эти случаи, мы будем в состоянии со временем подсмотреть, так сказать, и те приемы организма, посредством которых он освобождается от этой заразы". Важно то, что дан совет бороться с болезнью теми способами, посредством которых ее преодолевает сам организм. На этом принципе основаны, как известно, иммунные способы лечения, которые появились позже, на нем же основаны и все способы современной неспецифической терапии.

Мысль С.П.Боткина о "купирующей терапии" вытекает из сказанного: "В знании приемов, употребляемых нашим организмом для освобождения поступившей в него заразы, мне кажется, мы найдем и тот путь, руководствуясь которым, придем к знанию купирующих, обрывающих болезнь средств". Теперь мы знаем, что организм, пораженный, положим, токсином дифтерии, освобождается от него выработкой антитоксина. Получая этот антитоксин в экспериментальных условиях и впрыскивая заболевшему дифтерией больному, мы "обрываем" его болезнь. В связи с этим и уделял С.П.Боткин так много внимания изучению новых лечебных средств и вместе с тем раскрытию сущности действия тех или иных лечебных мер.

Фармакологию он рассматривал как отрасль не только физиологии, но и химии, и высказывал предположение, что в будущем химия создаст точные законы действия лекарств.

Наконец, необходимо остановиться на исключительном даре С.П.Боткина – умении сочетать тонкую клиническую наблюдательность с глубоким научным анализом и обобщением. В области кардиологии С.П.Боткину принадлежит приоритет указания на то, что иногда при аортальной недостаточности диастолический шум раньше всего и сильнее выслушивается слева от грудины в III–IV межреберьях. Позже Эрб указал на это явление. Следовательно, данную точку выслушивания надо обозначить не точкой (или зоной) Эрба, а точкой или зоной Боткина. С.П.Боткин, кроме того, первый указал на то, что при сужении двустворчатого клапана нередко выслушивается шум сразу же вслед за первым тоном – "постсистолический шум". Конечно, это тот же шум, который позже был описан как протодиастолический (т.е. расположенный в начале диастолы). Он установил, что при гипертрофии и расширении левого желудочка верхушечный толчок не совпадает с наружной левой границей сердечной тупости, а находится внутри и вниз от нее. С.П.Боткин первый подметил исчезновение диастолического шума аортальной недостаточности при одновременной значительной недостаточности митрального клапана.

С.П.Боткин первый при жизни больного диагностировал тромбоз воротной вены. Он достаточно ясно охарактеризовал роль селезенки как кровяного депо задолго до развития современного учения о циркулирующей и депонированной крови. С.П.Боткин первым дал правильное объяснение коллапса при крупозном воспалении легких. Он считал, что коллапс не является следствием падения сердечной деятельности при этом заболевании, а зависит от нервно-сосудистых нарушений (и скорее сам является причиной сердечной слабости). Только через 10 лет после смерти С.П.Боткина было доказано, что коллапс при пневмонии вызывается действием инфекции на сосудодвигательный центр в продолговатом мозгу. С.П.Боткин вместе со своим учеником Я.Я.Стольниковым, изучая происхождение нефрита, применил метод прижатия почечных артерий для воспроизведения в почках расстройства кровообращения (известно, что в настоящее время экспериментально именно таким путем удается вызвать почечную артериальную гипертонию). В области изучения ревматизма С.П.Боткин один из первых указал на то, что "эндокардит сам по себе редко заявляет о себе теми или другими изменениями клинической картины острого ревматизма" и "протекает большей частью латентно".

В области фтизиатрии С.П.Боткину принадлежит описание симптома сдавления возвратного

нерва увеличенной трахеобронхиальной железой, кроме того он обратил внимание на частоту появления плеврита при туберкулезе легких.

С.П.Боткину принадлежит, кроме нового освещения сущности "катаральной желтухи", указание на роль инфекции в образовании желчных камней (таким образом, инфекционная теория желчно-каменной болезни неправильно приписывается Наунину).

Уделяя большое внимание инфекциям (в конце своей жизни, в связи с расцветом бактериологии, он первый из клиницистов открыл бактериологическую лабораторию при своей клинике), С.П.Боткин, конечно, никогда не упускал из виду значения в развитии инфекционной болезни организма больного. В одном из своих писем он осуждал тех врачей, которые "из-за микробов иногда забывают клинику, забывают значение реакции организмов на микробов".

Общественная деятельность С.П.Боткина касалась главным образом организации здравоохранения, он был блестящим организатором большого дела. По словам видного немецкого клинициста Лейдена (сказанным на заседании Берлинского медицинского общества), под влиянием С.П.Боткина петербургские больницы были "поставлены как в научном, так и во врачебном отношении настолько хорошо, что нам приходится для себя желать того же". Как гласный городской думы С.П.Боткин много сделал для улучшения медицинского обслуживания "бедных классов" населения столицы: по его инициативе была организована бесплатная врачебная помощь в лице "думских врачей", которые должны были вести амбулаторный прием на своих участках, посещать на дому больных и снабжать их бесплатно лекарствами. Среди думских врачей были и первые женщины-врачи (С.П.Боткин много сделал для разрешения вопроса о высшем женском медицинском образовании). По инициативе С.П.Боткина было реформировано аптечное дело (наши аптеки стали считаться лучшими в мире). В 1882 г. по предложению Боткина в Петербурге был введен школьно-санитарный надзор. С.П.Боткин был председателем Общества русских врачей, подняв на небывалую высоту его деятельность.

С.П.Боткин принимал участие в двух войнах, и военно-полевая терапия обязана ему многими ценными указаниями по вопросам эвакуации, оказания первой помощи, устройства госпиталей, организации санитарной, противоэпидемической службы, а также улучшением программ подготовки военных врачей.

Образ С.П.Боткина освещает лучами славы русскую терапию. Боткинская эпоха русской терапии еще требует более углубленного изучения. Труды С.П.Боткина, его проникновенные, яркие идеи еще немало послужат дальнейшему развитию клиники.

*

Календарь юбилейных дат истории кардиологии

Научно-медицинские события

450 лет – прижизненная диагностика аневризмы аорты (A.Vesalius, 1557 г.)

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

100 лет – показана возможность переливания крови одного человека другому и обратно путем двойного соединения их кровеносных сосудов (А.Л.Богданов, 1907 г.)

100 лет – предложен способ бескровного измерения кровотока – окклюзионная плетизмография (М.В. Яновский, А.И.Игнатовский, 1907 г.)

100 лет – описание синусно-предсердного узла (A.Keith, M.Flack, 1907 г.)

75 лет – создание первого аппарата для кардиостимуляции (А.Нуман, 1932 г.)

50 лет – первая в стране операция на "открытом" сердце в условиях искусственного кровообращения (А.А.Вишневский, 1957 г.)

50 лет – первая в стране операция при двойном пороке сердца (С.А.Колесников, 1957 г.)

50 лет – первая в стране одномоментная пальцевая митрально-аортальная комиссуротомия (Е.Н.Мешалкин, 1957 г.)

40 лет – первая в истории медицины успешная операция по пересадке сердца от человека к человеку (Ch.Barnard, 1967 г.)

20 лет – подписание договора о программе советско-французского сотрудничества по развитию исследований по кардиологии (1987 г.)*

Выход в свет трудов

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

75 лет – "Тонус вен и его значение" (Г.А.Малов, 1932 г.)

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

50 лет – "Фибрилляция и дефибрилляция сердца" (Н.Л.Гурвич, 1957 г.).

25 лет – "Руководство по кардиологии" в четырех томах (под ред. Е.И.Чазова, 1982 г.)

Юбилей

3 февраля – 100 лет со дня рождения Фрэнка Левена Альберта Гербоде (F.L.A.Gerbode), американского хирурга, руководителя Тихоокеанского медицинского центра сердеч-

но-сосудистой хирургии. Одним из первых выполнил операции при врожденных пороках сердца у детей раннего возраста, изучил особенности протезирования клапанов сердца при их ревматических поражениях. Разработал технику ушивания дефекта межжелудочковой перегородки и пластики дефекта при атриовентрикулярном канале. Внес вклад в разработку проблемы мониторинга и компьютерного наблюдения за больными.

12 марта – 125 лет со дня рождения Владимира Никитича Виноградова (1882–1964 гг., род. в Харькове), российского терапевта, академика АМН СССР, заслуженного деятеля науки, Героя Социалистического Труда. Заведовал кафедрами пропедевтической (1929–1935 гг.) и факультетской (1935–1943 гг.) терапии 2-го Московского медицинского института (ныне Российский медицинский университет). В 1943–1964 гг. – заведовал кафедрой факультетской терапии 1-го Московского медицинского института (ныне Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова). Исследования посвящены проблемам разработки внутрисердечных методов исследования при пороках сердца; ранней диагностики и лечения инфаркта миокарда, организации противoinфарктной службы в системе скорой помощи, а также вопросам нефрологии (первым в отечественной медицине получил экспериментальный гломерулонефрит) и применения в клинической практике гастро- и бронхоскопии. Лауреат Государственной премии (1969 г.) за организацию лечения больных с инфарктом миокарда и разработку новых методов его лечения (совместно с другими). Председатель Всесоюзного терапевтического общества (1949–1964 гг.).

12 марта – 200 лет со дня рождения Григория Ивановича Сокольского (1807–1886 гг., род. в Москве), российского терапевта, одного из основоположников современного учения о ревматизме. С 1835 г. – экстраординарный, с 1838 г. – ординарный профессор частной патологии и терапии Московского университета. Основные работы посвящены исследованию ревматического поражения сердца, туберкулеза, других заболеваний легких. Описал (независимо от французского врача Ж.Б.Буйо) закономерное поражение сердца при суставном ревматизме и охарактеризовал клинико-анатомические формы ревмокардита (1936 г.). Один из первых в России применил аус-

культацию и способствовал ее внедрению в практику. Описал шум трения плевры при сухом плеврите ("грудной шорох") и феномен плепска (шум "капанья") при гидронефротаксе.

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

7 апреля – 60 лет со дня рождения Юрия Леонидовича Шевченко (1947 г., род. в г. Якутске), российского кардиохирурга, организатора здравоохранения, академика РАМН, генерал-полковника медицинской службы, заслуженного деятеля науки. Лауреат Государственной премии (2000 г.). В 1991–1999 гг. – начальник кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии им. П.А.Куприянова Военно-медицинской академии. Одновременно (в 1992–2000 гг.) – начальник Военно-медицинской академии. В 1999–2004 гг. – министр здравоохранения РФ, одновременно (с 2001 г.) – заведующий кафедрой факультетской хирургии и директор Института грудной хирургии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова; с 2003 г. – президент Национального медико-хирургического центра им. Н.И.Пирогова. Основные исследования посвящены вопросам сердечно-сосудистой, военно-полковой и грудной хирургии; гнойно-септической кардиохирургии; искусственного кровообращения, кардиотрансплантологии, клеточ-

* За выдающийся вклад в развитие медицинских исследований и организацию медицинской помощи, а также во франко-русское сотрудничество в этих областях постановлением Правительства Французской Республики Е.И.Чазов удостоен звания Командора ордена "Академические пальмы".

ным технологиям, организации общественного здравоохранения и военной медицины.

22 мая – 125 лет со дня рождения Михаила Дороевича Цинамдзвришвили (1882–1956 гг., род. в с. Сурами, Грузия), грузинского терапевта и кардиолога, академика АН Грузинской ССР, заслуженного деятеля науки. С 1930 г. возглавлял кафедру госпитальной терапии лечебного факультета Тбилисского медицинского института. Научные работы, в том числе несколько монографий, посвящены различным проблемам внутренних болезней. Внес вклад в изучение клиники и диагностики миокардиодистрофий, врожденных аномалий сердца, вопросов трудоспособности больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. По его инициативе был создан один из первых в СССР институтов клинической и экспериментальной кардиологии (позже Тбилисский научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной кардиологии им. М.Д.Цинамдзвришвили). Ряд работ посвящен патогенезу и диагностике гипертонической болезни. Создал классификацию гипертонической болезни.

3 июня – 350 лет со дня смерти Уильяма Гарвея (W.Harvey, 1578–1657 гг.), английского врача, физиолога и эмбриолога, одного из основоположников экспериментальной физиологии и эмбриологии. Открыл основные законы кровообращения. Описал большой и малый круг кровообращения. Допускал возврат одной и той же крови к сердцу через посредство замкнутого цикла. Замкнутость круга кровообращения объяснял прямым соединением артерий и вен с помощью мельчайших трубочек (капилляры, которые были позже открыты М. Мальпиги). Первым стал приписывать печени роль заградительного, барьерного органа. Автор классического труда "Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных" (1628 г.; рус. пер., М.; М.–Л., 1948).

7 июня – 85 лет со дня рождения Бернарда Лоуна (B.Lowry, 1922 г.), американского кардиолога. Первым применил синхронизированную электроимпульсную терапию для восстановления синусового ритма у больных мерцательной аритмией или пароксизмальной тахикардией (1961 г.). Впервые организовал блок интенсивной терапии для больных инфарктом миокарда, оснащенный специальным оборудованием, позволяющим осуществлять постоянный контроль за деятельностью сердца и дыхания (1964 г.). Был координатором совместных советско-американских исследований по проблеме

"Внезапная смерть (1973–1981 г.). Сопредседатель (совместно с Е.И.Чазовым) движения "Врачи мира за предотвращение ядерной войны", награжденного Нобелевской премией мира (1985 г.).

20 августа – 85 лет со дня рождения Владимира Ивановича Бураковского (1922–1994 гг., род. в Тбилиси), отечественного кардиохирурга, академика РАМН. В 1966–1992 гг. – директор Института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. Организатор (1992 г.) Научного центра сердечно-сосудистой хирургии. В 1993–1994 гг. – директор этого центра. Один из основоположников отечественной хирургии врожденных пороков сердца. Первым в мире осуществил протезирование клапана легочной артерии при его врожденной атрезии, истмопластику при коарктации аорты у грудного ребенка и одномоментное устранение стеноза и коарктации аорты на выключенном из кровообращения сердце. Первым в стране успешно выполнил многие операции по поводу врожденных пороков сердца, в том числе у детей раннего возраста. Исследования посвящены вопросам гипотермии в кардиохирургии, сочетанного применения искусственного кровообращения и гипотермии в хирургии сердца, кардиоплегии, пересадки сердца, применения гипербарической оксигенации в хирургии сердца.

8 сентября – 70 лет со дня рождения Ростислава Сергеевича Карпова (1937 г., род. в Томске), российского терапевта, академика РАМН. С 1979 г. – заведующий кафедрой факультетской терапии Томского медицинского института (ныне Сибирский государственный медицинский университет) и одновременно – заместитель директора по научной работе Сибирского филиала Кардиологического научного центра (ныне НИИ кардиологии Томского научного центра), с 1986 г. – директор этого института. Председатель Президиума Томского научного центра РАМН (с 1986 г.). Охарактеризовал ревматический процесс у больных пороками сердца и предложил схему комплексной иммунологической оценки болезни. Исследовал раннюю диагностику поражения внутренних органов при ревматоидном артрите с использованием ЭВМ для диагностики.

9 сентября – 70 лет со дня рождения Валентина Сергеевича Моисеева (1937 г., род. в Москве), российского терапевта, академика РАМН, заслуженного деятеля науки. В 1976–1983 гг. – заведующий отделом Центральной клинической больницы 4-го Главного управления МЗ СССР. С 1983 г. – заведующий кафедрой внутренних болез-

ней Российского университета дружбы народов. Исследования посвящены вопросам кардиологии и фармакотерапии внутренних болезней, изучению гипертонической болезни, роли генетических факторов в клинике внутренних болезней, теоретическим и клиническим проблемам алкогольной болезни.

17 сентября – 175 лет со дня рождения Сергея Петровича Боткина (1832–1889 г., род. в Москве), российского терапевта, основоположника физиологического направления в клинической медицине, общественного деятеля.

Окончил Московский университет (1855 г.). Стажировался в Германии, Австрии и Франции. С 1861 г. профессор терапевтической клиники Санкт-Петербургской медико-хирургической академии. Развивал клинично-экспериментальное направление: создал при клинике первую в России лабораторию экспериментальной медицины. Автор классических лекций "Курс клиники внутренних болезней" (1867–1875 гг.; 4-е изд., 1950 г.) и "Клинические лекции" (1887 г.), служивших руководством многим поколениям отечественных врачей. В его трудах содержатся приоритетные идеи, главным образом в области физиологии и патологии сердца и сосудов, кроветворения, инфекционных заболеваний (об активной роли периферических сосудов в кровообращении, о двух выявленных им симптомах митрального стеноза – симптомы Боткина, об инфекционной природе так называемой катаральной желтухи – болезнь Боткина, 1866 г.).

Создал крупнейшую научную школу, определявшую в течение многих десятилетий пути развития отечественной клинической медицины. При его участии основаны Община сестер милосердия Св. Георгия (1870 г.) и Женские высшие врачебные курсы (1872 г.), начато оказание бесплатной медицинской помощи неимущим, открыта Александровская инфекционная больница (ныне его имени), организован школьно-санитарный надзор. В 1867–1888 гг. издавался "Архив клиники внутренних болезней проф. С.П.Боткина", в 1881–1889 гг. – "Еженедельная клиническая газета" (в дальнейшем "Больничная газета Боткина").

22 октября – 70 лет со дня рождения Анатолия Ивановича Мартынова (1937 г., род. в Москве), российского терапевта, академика РАМН, заслуженного деятеля науки, вице-президента РАМН (1995–2001 гг.). В 1987–1992 гг. – главный врач Центральной клинической больницы 4-го Главного управления при МЗ СССР, в 1992–1995 гг. – генеральный директор Медицинского центра при Правительстве

РФ и одновременно (с 1992 г.) – заведующий кафедрой внутренних болезней №1 Московского медицинского стоматологического института (ныне Московский государственный медико-стоматологический университет). Исследования посвящены изучению дисплазии соединительной ткани сердца, безболевой ишемии миокарда, нарушения сна при артериальной гипертонии, метаболических эффектов гипотензивной терапии, диастолической дисфункции сердца.

8 ноября – 85 лет со дня рождения Кристиана Барнарда (Ch. Barnard, 1922–2001 гг.), южно-африканского хирурга. Первым в Южной Африке ввел в практику

операции на открытом сердце. Создал новую конструкцию искусственных клапанов сердца. Стажировался в России у В.П. Демихова. Впервые произвел успешную операцию пересадки сердца.

9 декабря – 70 лет со дня рождения Рафаэля Гегамовича Оганова (1937 г., род. в Москве), российского кардиолога, академика РАМН, заслуженного деятеля науки. Ученый секретарь Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ, 1976–1981 гг.), заместитель директора ВКНЦ – директор Научно-исследовательского института профилактической кардиологии (1982–1988 гг.), директор Государственного научно-исследовательского центра

(ГНИЦ) профилактической медицины (с 1988 г.). Основные направления исследований: эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний, кооперативные исследования по профилактике артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца на популяционном уровне. Разработал новые программы и организационные формы проведения профилактических осмотров населения.

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

Юбилей ученых Российского кардиологического научно-производственного комплекса

Розенштраух Леонид Валентинович — 70 лет

10 апреля 2007 г. академику РАН и члену-корреспонденту РАМН, руководителю отдела физиологии Института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса исполнилось 70 лет.

Не часто встретишь человека, в чьей судьбе стаж профессиональной деятельности и стаж работы в одном учреждении соединяются знаком равенства длиной в 45 лет. После окончания Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова в 1961 г. Леонид Валентинович по приглашению профессора кафедры физиологии МГУ М.Г.Удельнова начинает свою работу в Институте терапии АМН СССР в должности старшего лаборанта в лаборатории физиологии кровообращения, возглавляемой его учителем. Работа началась с освоения микроэлектродной техники регистрации трансмембранных потенциалов действия кардиомиоцитов – принципиально нового в то время экспериментального метода. Результаты исследований, которые впервые в нашей стране были выполнены с использованием этой техники, вылились в кандидатскую диссертационную работу "Исследование механизмов возникновения эктопических ритмов и фибрилляции сердца методом микроэлектродного отведения потенциалов действия", защищенную в 1966 г. Серия исследований по изучению нейрогенных механизмов развития аритмий, в том числе с применением методов математического моделирования, воплотилась в 1974 г. в защиту докторской диссертации под названием "Электрофизиологи-



ческие механизмы развития аритмий сердца и антиаритмический эффект".

Это событие не только явилось важной вехой в судьбе Леонида Валентиновича, но и оказалось значимым для развития новых направлений фундаментальных исследований во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР. Л.В.Розенштраух организовал первую в нашей стране лабораторию электрофизиологии сердца, которую он возглавляет до настоящего времени.

В ней был разработан целый ряд новых методов исследований. Пионерскими работами было создание метода внутриклеточного диализа на ферментативно изолированных кардиомиоцитах и техники регистрации интегральных токов одиночных ионных каналов. Для освоения этой техники приезжали специалисты из разных стран, включая США. В лаборатории создана оригинальная установка многоэлектродного картирования, позволяющая полу-

чать высокоточную информацию о последовательности активации различных отделов сердца, что позволило получить принципиально новые данные о механизмах развития и топографии электрических процессов при нейрогенной фибрилляции предсердий. Недавно освоен метод оптического картирования процессов возбуждения сердечной мышцы.

Л.В.Розенштраух принимал активное участие в организации международного научного сотрудничества с коллегами из ГДР, Чехословакии, Польши, Югославии, Кубы. В конце 70-х – начале 80-х г. Л.В.Розенштраух и его лаборатория активно работали в соответствии с договором о двустороннем советско-американском сотрудничестве по кардиологии, в результате чего появилась целая серия работ, выполненных совместно со специалистами Колумбийского, Гарвардского, Чикагского и других университетов. Л.В.Розенштраух был национальным координатором советско-американского сотрудничества по проблеме "Внезапная смерть".

Работы по созданию новых оригинальных средств антиаритмической терапии – отдельное большое направление деятельности лаборатории на протяжении всего периода ее существования. Результаты совместной работы с коллегами из Института фармакологии АМН СССР привели к созданию, а потом и внедрению в клиническую практику активных антиаритмических препаратов этмозина и этагизина. Совместно с Центром по химии лекарственных средств разработан и внедрен в клиническую практику первый отечественный антиаритмический препарат III класса нибентан. Разработан и внедрен в практику новый β-блокатор про-

ксадолол. За работы по созданию лекарственных препаратов Л.В.Розенштрауху присуждена Национальная премия "Призвание".

В лаборатории начата не имеющая аналогов в мире работа по изучению электрической активности сердца гибернирующих животных – якутских сусликов. Результаты этой работы могут принести важнейшую информацию для создания принципиально новых методов защиты от развития

фатальных желудочковых аритмий, являющихся основной причиной внезапной смерти, уносящей ежегодно сотни тысяч человеческих жизней.

Леонид Валентинович подготовил 3 докторов и 16 кандидатов наук, создал научную школу, воспитанники которой работают в институтах и университетах России и других стран. Он является автором более 200 научных работ, значительная часть которых опубликована в

международных журналах, а также автором глав и разделов в отечественных и зарубежных монографиях. Он входит в состав редколлегий журналов "Кардиология", "Успехи физиологических наук", "Вестник аритмологии", "Природа".

Л.В.Розенштраух – соавтор открытия, дважды лауреат государственных премий СССР (1978 г., 1985 г.), лауреат Государственной премии РФ (2003 г.), почетный доктор Белградского университета.

Смирнов Владимир Николаевич — 70 лет

17 мая 2007 г. академику РАН, члену-корреспонденту РАН, директору научно-исследовательского Института экспериментальной кардиологии Российского кардиологического научно-производственного комплекса Владимиру Николаевичу Смирнову исполняется 70 лет.

Выпускник Ленинградского университета (1959 г.), он специализировался по биохимии и, работая в Институте медицинской радиологии АМН в Обнинске, а затем, заведя отделом биохимии ЦНИЛ 4-го Главного управления при Минздраве СССР, проявил себя как энергичный и талантливый ученый. В 1973 г. было принято решение об организации лаборатории метаболизма миокарда в Институте кардиологии им. А.Л.Мясникова и В.Н.Смирнов получил приглашение стать ее руководителем. Владимир Николаевич смело привлек в лабораторию малоизвестных молодых ученых и предоставил им творческую самостоятельность. Этот шаг быстро себя оправдал – уже через несколько лет новаторские идеи и активная деятельность его сотрудников принесли Всесоюзному кардиологическому научному центру (ВКНЦ), организованному в 1975 г., государственные награды СССР.

В 1981 г. в составе ВКНЦ был создан Институт экспериментальной кардиологии, который возглавил В.Н.Смирнов и куда были приглашены специалисты в области биохимии, молекулярной биологии, физиологии, цитологии, иммунологии, молекулярной генетики, генной инженерии, биотехнологии, химии и физики. Институт быстро стал ведущим учреждением по изучению механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и разработке новых методов их диагностики и лечения. В коллективе Института выросло несколько поколений ученых, многие из которых продолжают успешную научную деятельность за рубежом.

В организованном в 1973 г. сотрудничестве с учеными США по кардиологии В.Н.Смирнов стал куратором по проблеме "Метабо-



лизм миокарда". В.Н.Смирнов был одним из основных организаторов двух Всемирных конгрессов, проводившихся в Москве, – Международного общества по изучению сердца (1980 г.) и Всемирного конгресса кардиологов (1982 г.).

Научные интересы В.Н.Смирнова охватывают различные области биологии и медицины. На протяжении ряда лет руководимый В.Н.Смирновым коллектив изучал фундаментальные аспекты биологии сосудистой стенки и клеточно-молекулярные основы патогенеза атеросклероза. В ходе исследования были разработаны уникальные методы моделирования процессов межклеточного взаимодействия при атеросклерозе *in vitro* и *in vivo*, позволившие получить новые данные, внесшие существенный вклад в современную концепцию атерогенеза. Важные научные результаты были получены при исследовании механизмов развития морфологической и функциональной гетерогенности эндотелиальной выстилки магистральных артерий человека в постнатальном онтогенезе и при атеросклерозе, а также в ходе изучения этиологической роли вирусов в раннем атерогенезе. Особый вклад в развитие современных представлений о клеточных механизмах развития атеросклероза у человека вносят данные о репопуляции интимы аорты клетками-предшественниками гематогенного происхождения с последующим возникновением очагов эктопического кроветворения в ходе развития атеросклеротического поражения.

Была сформулирована концепция об участии стромальных стволовых клеток в генезе атеросклероза, и на ее основе предложен диагностический тест, позволяющий оценить степень риска сосудистых осложнений. В последние годы отработаны методы культивирования мезенхимальных стволовых клеток человека, проведено их иммунофенотипирование и показана их способность к дифференцировке в адипоциты, остеобласты и нейроноподобные клетки. Отработан метод вирусного переноса генов в костно-мозговые клетки-предшественники *ex vivo*. Полученные приоритетные результаты по трансдукции этих клеток с помощью лентивирусных векторов *in vitro* вносят значительный вклад в решение проблемы переноса генов в стволовые клетки.

Научную деятельность В.Н.Смирнов сочетает с педагогической, научно-издательской и общественной работой. В 1990 г. он создал кафедру молекулярной биологии и медицинской биотехнологии в Российском медицинском университете им. Н.И.Пирогова. Под его руководством подготовлено и защищено 11 докторских и 38 кандидатских диссертаций. В.Н.Смирнов – председатель Ученого совета НИИЭК РКНПК по защите кандидатских диссертаций и заместитель председателя Ученого совета РКНПК по защите докторских диссертаций. Он является членом редколлегий журналов "Молекулярная биология", "Current opinion in Lipidology", "Molecular and cellular biochemistry", координатором сотрудничества Россия – США по разделу "Атеросклероз человека", председателем секции стран СНГ Международного общества по изучению атеросклероза. Научно-педагогическая, организационная и общественная деятельность В.Н.Смирнова получила широкое признание, что нашло отражение в присуждении ему почетных званий лауреата государственных (1978 г., 1985 г.) и Ленинской (1982 г.) премий, а также в избрании его членом-корреспондентом РАН (1982 г.) и действительным членом РАН (1984 г.).

I Конгресс Общества специалистов по сердечной недостаточности «Сердечная недостаточность, 2006»

6–8 декабря 2006 г. состоялся I Конгресс (8-я конференция) Общероссийской общественной организации "Общество специалистов по сердечной недостаточности". В работе Конгресса приняли участие 873 специалиста из 66 регионов РФ, 62 участника конференции были представителями стран СНГ и дальнего зарубежья.

Заседание Конгресса открыл Председатель Правления ООО ОССН член-корр. РАН, акад. РАМН Ю.Н.Беленков и продолжил свое выступление в рамках Пленарного заседания, посвященного актуальным вопросам сердечной недостаточности. В частности, был поднят вопрос о воздействии на факторы риска хронической сердечной недостаточности (ХСН) как одном из реальных путей снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в рамках Национального проекта "Здоровье". Сообщение член-корр. РАМН Е.В.Шляхто было посвящено новым технологиям профилактики и лечения сердечной недостаточности. Проблема хронической сердечной недостаточности при протезировании клапанов сердца обсуждалась в докладе член-корр. РАМН Г.И.Сторожакова. Доклад акад. РАМН В.С.Моисеева был посвящен проблеме сердечной недостаточности при инфаркте миокарда. Проф. В.Ю.Мареев доложил о первых результатах госпитального этапа исследования "ЭПОХА". В этом проводимом впервые в России популяционном исследовании по распространенности сердечной недостаточности участвуют специалисты из Нижегородской, Рязанской, Воронежской, Кировской, Саратовской и Оренбургской областей, Ставропольского края, Пермского края, Чувашской республики и Республики Татарстан. Исследование проводится с целью выявления истинной распространенности сердечной недостаточности, оценки эффективнос-

ти терапии, а также выявления относительного и популяционного риска сердечно-сосудистых осложнений.

Было проведено пять секционных заседаний: "Диагностика разных типов дисфункции миокарда", "Лечение ХСН", "Генетические и биохимические маркеры ХСН", "Эпидемиология ХСН", "Вопросы диагностики и лечения ХСН".

На этих симпозиумах была констатирована важнейшая роль артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца как факторов риска сердечной недостаточности, а их лечение рассматривается как реальный путь к профилактике ХСН. Много докладов было посвящено лечению ХСН. На специальном заседании обсуждались методы немедикаментозного лечения ХСН: электрическая ресинхронизация, хирургическое лечение, клеточные технологии, иммуносорбция и внутриаортальная контрпульсация. Серьезный акцент был сделан на проблеме гендерных особенностей сердечной недостаточности, особенно ее лечения. Подробно обсуждалась проблема кардиомиопатий, вопросы их классификации и тактики лечения.

Дискуссия "Должны ли мы поддерживать идеи АСС/АНА по поводу стадии А ХСН? От факторов риска к ХСН" прошла на третий день Конгресса. На суд участников был вынесен вопрос о формулировке стадии А ХСН и подробно проанализированы факторы риска заболевания.

В рамках Конгресса состоялись сателлитные симпозиумы 15 фармацевтических компаний.

По материалам конференции опубликован сборник тезисов.

На Конгрессе было принято решение о проведении следующей конференции ООО ОССН по сердечной недостаточности 5–7 декабря 2007 г.

Календарь проведения научных мероприятий

Российские научные мероприятия 2007 год

<p>Апрель 16–20</p> <p><i>XIV Российский национальный Конгресс "Человек и Лекарство"</i></p> <p>Москва</p>	<p style="text-align: center;"><i>методы в комплексе лечения сердечно-сосудистых заболеваний</i></p> <p style="text-align: center;">Москва</p>	<p style="text-align: center;">Сентябрь 13–15</p> <p style="text-align: center;"><i>Третий аритмологический симпозиум по интервенционному лечению нарушен ритма сердца</i></p> <p style="text-align: center;">Москва</p>
<p>19–20</p> <p style="text-align: center;"><i>Неинвазивная электрокардиология в клинической медицине. 8-й Конгресс Российского общества Холтеровского мониторирования</i></p> <p style="text-align: center;">Москва, Россия</p>	<p style="text-align: center;">Июнь 15–16</p> <p style="text-align: center;"><i>Второй съезд кардиологов Сибирского Федерального Округа</i></p> <p style="text-align: center;">Томск</p>	<p>15–20</p> <p style="text-align: center;"><i>Цереброваскулярная патология и инсульт. II международный конгресс</i></p> <p style="text-align: center;">Санкт-Петербург</p>
<p>Май 17–18</p> <p style="text-align: center;"><i>Высокие технологии и современные медикаментозные</i></p>	<p style="text-align: center;">Июль 5–8</p> <p style="text-align: center;"><i>Благополучное старение для всех европейцев. VI Европейский геронтологический конгресс</i></p> <p style="text-align: center;">Санкт-Петербург</p>	<p style="text-align: center;">Декабрь 5–7</p> <p style="text-align: center;"><i>9-я конференция Общероссийской общественной организации "Общество специалистов по сердечной недостаточности"</i></p>

Международные научные мероприятия 2007 год

Апрель 1–3 Фибрилляция предсердий. Всемирный Интернет-симпозиум	22–25 Ежегодный съезд Европейской ассоциации чрескожных кардиоваскулярных вмешательств Барселона, Испания	Июль 11–13 17-й Мировой конгресс общества кардиоторакальных хирургов Киото, Япония
18–21 16-й Кардиологический конгресс стран Азии. Бали, Индонезия	Июнь 6–8 XXI Скандинавский кардиологический конгресс Оулу, Финляндия	28–31 13-й Мировой конгресс по заболеваниям сердца Ванкувер, Канада
19–21 Европейская ассоциация по предотвращению сердечно-сосудистых осложнений (Europrevent-2007) Мадрид, Испания	7–9 12-й Конгресс международного Общества Холтеровского мониторинга и неинвазивной электрокардиологии Афины, Греция	Сентябрь 1–5 Конгресс Европейского общества кардиологов Вена, Австрия
22–25 15-й Европейский конгресс по ожирению Будапешт, Венгрия	9–12 Конгресс "Сердечная Недостаточность 2007" Гамбург, Германия	Октябрь 7–10 10-й Международный конгресс по нарушениям сердечного ритма Венеция, Италия
25–28 Преддиабет и метаболический синдром. II Международный конгресс Барселона, Испания	10–13 Ежегодный конгресс Европейского общества по изучению атеросклероза Финляндия	7–10 7-й Международный конгресс "Коронарная болезнь сердца" Венеция, Италия
26–28 Клинические испытания в кардиологии. IV Всемирный форум Канны, Франция	14–17 9-й международный симпозиум "Эндокардит и кардиоваскулярные инфекции" Гейдельберг, Германия	10–13 18-й Международный кардиологический конгресс Пекин, Китай
29–2.05 8-я Международная конференция по ядерной кардиологии Прага, Чехия	15–19 17-й Европейский съезд по гипертонии Милан, Италия	14–16 Интенсивная кардиологическая помощь. V Международный съезд Тель-Авив, Израиль
Май 6–10 Съезд Американского общества по АГ Майами, США	19–21 1-й Международный симпозиум по острому коронарному синдрому Рим, Италия	Ноябрь 28–2.12 14-й Международный конгресс "Кардиоваскулярная фармакотерапия 2007" Анталия, Турция
9–12 28 ежегодная научная сессия "Сердечный ритм – 2007" Денвер, США	24–27 EUROPACE 2007, Европейская ассоциация ритма сердца Лиссабон, Португалия	Декабрь 5–8 "Евроэхо 2007" Лиссабон, Португалия
19–23 Конференция Американского общества по гипертонии Чикаго, США	28–1.7 Первый Всемирный конгресс по противоречиям в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний Берлин, Германия	
20–22 Средиземноморский кардиологический Съезд Таормина, Италия		



ЛИПРИМАР®

аторвастатин

Сила, надежность, уверенность

... Я  ЖИЗНЬ...
ЛЮБЛЮ



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



Зокардис®

зофеноприл таб. 7,5 мг; 30 мг №28

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



**МГНОВЕННОЕ РЕШЕНИЕ –
СПАСЕННАЯ ЖИЗНЬ!**



БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ