

Кардиологический Вестник

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Том VIII (XX)

№ 2

2013

tnk МЕТАЛИЗЕ® СПАСАЕТ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ^{1,2}

- ✓ В любом месте
- ✓ В любых условиях
- ✓ В любое время



Регистрация

МЕТАЛИЗЕ® (тенектеплаза) – ТРОМБОЛИТИК №1 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА В США И ЕВРОПЕ³

- ✓ Позволяет начать лечение инфаркта миокарда **НА ОДИН ЧАС РАНЬШЕ⁴**
- ✓ **БОЛЕЕ 25% ПРЕВАННЫХ ИНФАРКТОВ** при применении в течение первого часа⁵

1. Wallentin L, Goldstein P, Armstrong PW, et al. Circulation 2003; 108: 135-42 (Валентин, Гольдштейн, Армстронг и соавт., жур. «Кровообращение», 2003, 108: 135-42)
2. Danesh N et al. Circulation 2004; 110: 1909-1915 (Данеш и соавт., жур. «Кровообращение», 2004, 110: 1909-15)
3. Acute Coronary Syndrome Cardium Study 2010 Decision Resources, Inc. (Острый коронарный синдром. Кардиологическое исследование, 2010, компания «Ресурсы решений»)
4. Morrison et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2000; 283: 2686-92. (Моррисон и соавт. «Смертность и догоспитальный тромболитический препарат СИМ. Мета-анализ. Журнал Американской медицинской ассоциации, 2000, 283: 2686-92)
5. Verheugt et al. Eur Heart J 2006; 27: 901-904 (Верхегт и соавт., Европейский журнал сердца, 2006: 27:901-904)

Все материалы опубликованы на английском языке.
Перед назначением ознакомьтесь с подробной инструкцией по применению препарата.



Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1987 г. как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР
• Возобновлен в 2006 г. •

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 2

Том VIII (XX)
2013

Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.
Представлен в Российском индексе научного цитирования

Редакционная коллегия:
Главный редактор Е.И.Чазов

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

Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371. Общий тираж 3 тыс. экз.
© Медиа Медика, 2013

Научное производственно-практическое издание.
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного
производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Адрес редакции: Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 А, РКНПК МЗиСР РФ
Тел.: 414-65-64, 414-65-60
E-mail: dubrovo@list.ru
www.cardioweb.ru

Содержание

Contents

Передовая статья

А.Б.Смолянинов, Д.А.Иволгин, А.А.Айзенштадт
Мезенхимальные стволовые клетки: перспективы применения в кардиологии

Оригинальные статьи

Р.С.Акчурун, А.А.Ширяев, Д.М.Галютдинов, В.П.Васильев, Б.А.Руденко, А.С.Коллегаев, Д.И.Черкашин, А.В.Емельянов, Ю.В.Вдовенко
Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий

Л.С.Барбараш, В.И.Ганюков, В.А.Попов, Р.С.Тарасов, С.А.Торгунаков, Н.А.Кочергин, О.Л.Барбараш
Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента *ST* при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации

И.И.Чукаева, И.В.Комарова, А.В.Кравченко, Т.Е.Кушакова
Гендерный фактор и риск развития факторов сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы

А.В.Ваваев, А.Д.Турашев, А.В.Ваваева, Н.М.Кутузова, А.В.Максименко
Влияние компонентов окислительно-восстановительного взаимодействия на сравнительный фибринолиз фибринового сгустка в модельной системе *in vitro*

Н.А.Дорошук, А.Д.Дорошук, О.В.Родненков, М.К.Осыева, З.Б.Хасанова, Ю.Д.Хесуани, А.Ю.Постнов, И.Е.Чазова
Изменение длины теломер хромосом при воздействии климатических условий, имитирующих жару в Москве летом 2010 года

А.В.Демин, А.В.Суворов, Ю.А.Шулагин
Тонус вегетативной нервной системы человека при разном содержании оксида углерода в атмосфере

Обзоры

Ю.А.Карпов, О.С.Булжина, В.В.Лопухова, И.Л.Козловская
Влияние климатических и метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца

В.Н.Титов
Первичная артериальная гипертония как патология клеточных мембран. Реализация ее при метаболическом синдроме – синдроме переедания

И.Е.Карпова, Г.Н.Соболева, Л.Е.Самойленко, Ю.А.Карпов
Современные методы диагностики ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом X

Е.В.Блинова, Т.А.Сахнова
Синтезированная векторкардиограмма: прошлое и будущее

5 Editorial

A.B.Smolyaninov, D.A.Ivolgin, A.A.Aizenshtadt
Mesenchymal stem cells: perspectives of cardiologic application

Original articles

12 R.S.Akchurin, A.A.Sbiryayev, D.M.Galyautdinov, V.P.Vasilev, B.A.Rudenko, A.S.Kolegaev, D.I.Cherkasbin, A.V.Emelianov, Yu.V.Vdovenko
Coronary artery bypass grafting for patients with recurrence angina after angioplasty and coronary stenting

17 L.S.Barbarash, V.I.Ganyukov, V.A.Popov, R.S.Tarasov, S.A.Torgunakov, N.A.Kochergin, O.L.Barbarash
Hospital results of treatment of acute coronary syndrome without *ST*-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the method and strategies of revascularization

23 I.I.Chukayeva, I.V.Komarova, A.V.Kravchenko, T.E.Kushakova
Gender factor and risk of the development cardiovascular diseases in HIV – infected patients with safe immune function

27 A.V.Vavaev, A.D.Turashev, A.V.Vavaeva, N.M.Kutuzova, A.V.Maksimenko
The influence of redox interaction components on comparative fibrinolysis *in vitro*

32 N.A.Doroshuk, A.D.Doroshuk, O.V.Rodnenkov, M.K.Osyayeva, Z.B.Hasanova, Yu.D.Hesuanii, A.Yu.Postnov, I.E.Chazova
Change in length of telomeres of the chromosomes under the influence of the climatic conditions that simulate hot weather at Moscow in summer 2010

36 A.V.Demin, A.V.Suvorov, Y.A.Shulagin
Tone of the autonomic nervous system at different carbon monoxide in the atmosphere

41 Review

Y.A.Karpov, O.S.Bulkina, V.V.Lopukhova, I.L.Kozlovskaya
The impact of climatic and meteorological factors on the course of ischemic heart disease

49 V.N.Titov
Unesterified and free fatty acids in blood plasma. Pathogenesis of arterial hypertension and symptoms of the overeating syndrome – metabolic syndrome (lecture)

57 I.E.Karpova, G.N.Soboleva, L.E.Samoilenko, YU.A.Karpov
Advanced diagnostic methods of Cardiac syndrome X

61 E.V.Blinova, T.A.Sakhnova
Synthesized vectorcardiogram: past and future

А.Б.Смолянинов^{1,2}, Д.А.Иволгин², А.А.Айзенштадт²

Мезенхимальные стволовые клетки: перспективы применения в кардиологии

¹Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург;

²НИЛ клеточных технологий ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России;
Кафедра госпитальной терапии Медицинского факультета ФГБОУ СПбГУ Минздрава России

Резюме

С момента описания мезенхимальных стволовых клеток (МСК) как отдельного клеточного типа проводится большое количество исследований, как доклинических, на животных моделях, так и клинических, по их применению в различных областях медицины.

Одним из актуальных направлений изучения МСК является их использование в кардиологии, так как заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему занимают лидирующее положение в структуре смертности населения.

В настоящей статье описаны основные источники мезенхимальных стволовых клеток – костный мозг, жировая ткань, пупочный канатик и другие, даны их сравнительные характеристики. В работе приведен обзор результатов недавних исследований применения мезенхимальных стволовых клеток на животных моделях, а также результатов проводящихся клинических испытаний.

В статье описаны свойства мезенхимальных стволовых клеток – способность к миграции и приживлению, дифференцировка в другие клеточные линии, секреция биологически активных соединений. Также приведены принципы применения МСК в кардиологии и основные механизмы действия мезенхимальных стволовых клеток с акцентом на применении при различных заболеваниях системы кровообращения. Показаны также и перспективные направления развития изучения и использования мезенхимальных стволовых клеток в кардиологии.

Ключевые слова: стволовые клетки, тканевая инженерия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность.

Mesenchymal stem cells: perspectives of cardiologic application

ABSmolyaninov, DAIvolgin, AAAizenshtadt

Summary

Since the description of mesenchymal stem cells as a separate cell type a lot of researches both preclinical (animal models) and clinical, for their application in various fields of medicine were carried out.

One of the important directions of studying of MSCs is their use in cardiology as well as diseases of the cardiovascular system is still a leader in the structure of mortality.

This paper describes the main sources of mesenchymal stem cells: bone marrow, adipose tissue, umbilical cord, and others, with their comparative performance. Also the paper gives an overview of the results of recent trials of mesenchymal stem cells application in animal models and the results of ongoing clinical trials.

The article describes the properties of human mesenchymal stem cells: ability to migrate and engraftment, differentiation into other cell lines, secretion of biologically active compounds. Also, the principles of application of MSCs in cardiology and basic mechanisms of action of mesenchymal stem cells with a focus on the use of various diseases of the circulatory system are given. Also promising areas of study and use of mesenchymal stem cells in cardiology are shown as well.

Key words: stem cells, tissue engineering, ischemic heart disease, cardiac decompensation.

Сведения об авторах

Смолянинов Александр Борисович – д-р мед. наук, проф., ген. дир. Покровского банка стволовых клеток, зав. НИЛ клеточных технологий ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Иволгин Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НИЛ клеточных технологий ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Айзенштадт Александра Андреевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотр. НИЛ клеточных технологий ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова

Впервые мезенхимальные стволовые клетки (МСК) были получены из костного мозга (КМ) морской свинки А.Я.Фриденштейном и его коллегами в 1968 г. Описанные клетки характеризовались фибробластоподобной морфологией и способностью образовывать колонии [1]. Впоследствии было показано, что МСК могут быть выделены из разных тканей, таких как жировая ткань, периферическая кровь, пуповинная кровь и плацента. МСК обладают способностью к пролиферации in vitro, которая позволяет им

быстро достичь необходимого для лечения in vivo количества [2].

В большинстве исследований, посвященных применению МСК, их источником служит КМ. Однако в работе М. Pittenger и соавт. было показано, что только 0,01–0,001% ядерных клеток, выделенных на градиенте фикола, образует адгезивные фибробластоподобные колонии, кроме того, содержание МСК в КМ снижается с возрастом. Соответственно, для клинического применения также могут быть интересны МСК, получен-

	Преимущества	Недостатки
ЭСК	Высочайшая пластичность дифференцировки Высокая пролиферация	Этические аспекты, ограниченный источник Высокая онкогенность Отторжение
МСК КМ	Большой клинический опыт Большое количество клеток	Риск инфекции Риск для донора во время сбора клеток Сниженная пролиферативная активность
МСК пуповинной крови	Доступны сразу Отсутствует риск для доноров Ювенильный источник СК Лучший пролиферативный потенциал по сравнению с МСК КМ Обнадеживающие доклинические данные	Оптимизация протоколов выделения/экспансии клеток Низкое количество клеток
МСК жировой ткани	Значительное количество клеток	Может быть снижена пролиферативная активность СК из-за состояния донора
МСК пупочного канатика	Высокая пролиферативная способность Ювенильный источник СК Лучший пролиферативный потенциал по сравнению с МСК КМ	

	Преимущества	Недостатки
Аутологичные	<ul style="list-style-type: none"> Нет отторжения Упрощенные требования контроля качества 	<ul style="list-style-type: none"> Производство партии разового изготовления Для подготовки продукта к введению пациенту требуется несколько недель Требуется инвазивное вмешательство пациенту Сложная логистика Высокая стоимость производства
Аллогенные	<ul style="list-style-type: none"> Универсальное лекарство: стандартизованный продукт Готово к использованию при необходимости Не требуется инвазивное вмешательство Упрощение логистики Выгода пациенту Сокращение расходов 	<ul style="list-style-type: none"> Дополнительные законодательные аспекты (большой контроль качества)

ные из других источников [4, 5]. В качестве альтернативного источника МСК может быть использована жировая ткань. Несмотря на свои разнообразные свойства, для получения данной ткани требуется инвазивная процедура [6]. Внеэмбриональные перинатальные МСК, полученные из плаценты, фетальной оболочки (амниона и хориона), пуповинной крови, крови пупочного канатика (ПК) и амниотической жидкости, представляют собой промежуточный тип стволовых клеток (СК), частично обладающий некоторыми плюрипотентными свойствами взрослых МСК [7–10]. Из-за того, что онтогенетически они родственны эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК), МСК, полученные из внеэмбриональных тканей, обладают особыми иммунными свойствами, более широкой мультипотентной пластичностью и более высокой скоростью пролиферации, чем взрослые МСК [11]. Кроме того, эти клетки можно выделить и использовать без этических затруднений, так как обычно внеэмбриональные ткани утилизируются после рождения [12] (табл. 1, 2).

Бурный рост исследований, посвященных получению, культивированию и описанию МСК из разных источников, привел к необходимости более точной идентификации МСК по сравнению с использованием только культуральных методов (морфология, способность к колониеобразованию, дифференцировка в остеобласты, хондроциты и адипоциты).

Для лучшей характеристики МСК в 2006 г. Международным обществом клеточной терапии были определены следующие 3 критерия МСК [13]:

- 1) МСК образуют адгезионные культуры при стандартных условиях культивирования;

- 2) МСК характеризуются следующим иммунофенотипом: CD90+, CD105+, CD73+, CD45-HLA-DR-, CD34-, CD14-, CD11β-, CD79α-, CD19-;
- 3) МСК обладают способностью дифференцироваться в остеобласты, адипоциты и хондробласты в условиях *in vitro*.

Клиническое применение МСК

В процессе накопления данных был показан терапевтический эффект МСК на животных моделях разных заболеваний. Первое клиническое испытание с использованием культивированных МСК было проведено в 1995 г., когда 15 пациентов стали реципиентами аутологичных клеток [14]. С тех пор был проведен ряд клинических испытаний для проверки применимости и эффективности терапии с помощью МСК. К 2013 г. в общественной базе данных клинических испытаний <http://clinicaltrials.gov> насчитывается 348 клинических испытаний с использованием МСК для широчайшего спектра терапевтического применения. Большинство этих исследований находится в фазе I (исследования безопасности), II (доказательство концепции эффективности у человека) или в смешанной фазе исследования – I/II. Лишь небольшое число этих исследований находится со стандартным или наиболее распространенным методом) или II/III. В общем применение МСК переносится хорошо, и большинство испытаний продемонстрировало отсутствие побочных эффектов в среднесрочной перспективе, хотя отмечались умеренные и транзиторные эффекты при введении [15]. Кроме того, многие завершившиеся клинические испытания

показали эффективность инфузии МСК при разных заболеваниях, включая инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, цирроз печени, боковой амиотрофический склероз и реакцию «трансплантат против хозяина».

МСК и их применение при сердечно-сосудистых заболеваниях

Несмотря на развитие методов лечения, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и сердечная недостаточность (СН) остаются основными причинами заболеваемости и смертности. В 2012 г. в России от болезней системы кровообращения умерли 1055,6 тыс. человек, на их долю приходилось 53,4% всех смертей, причем более 1/2 из них (53,3%) умирали от ИБС.

Клеточная терапия сердечно-сосудистых (СС) заболеваний находится на переднем крае клинических исследований – так, на сайте www.ncbi.nlm.nih.gov можно увидеть 1213 статей, посвященных применению МСК в кардиологии.

Применение МСК для лечения СС патологий хорошо изучено в доклинических и клинических исследованиях [16]. После ИМ сердце имеет ограниченную способность к самообновлению и восстанавливается с угнетением функции левого желудочка (ЛЖ) [17]. В последнее десятилетие проводятся интенсивные исследования МСК в качестве будущей клеточной терапевтической стратегии для кардиологии, многие из которых были переведены в клинические исследования [17]. Были высказаны предположения о разных возможных механизмах действия МСК по улучшению состояния сердца, которые включают в себя соматическое перепрограммирование, трансдифференцировку, паракринные сигналы и прямой электрофизиологический контакт [18]. Благодаря своим биологическим свойствам, о которых речь пойдет далее, МСК являются перспективным кандидатом для восстановления СС системы среди используемых типов клеток. Основными задачами клеточной терапии в кардиологии являются:

- формирование новых кровеносных сосудов и мышечной ткани;
- улучшение функции сердца после острого ИМ (ОИМ);
- предотвращение прогрессирования в застойную СН.

В доклинических исследованиях с использованием экспериментальных животных моделей повреждения миокарда было показано, что МСК приживаются после системного или местного введения и способствуют репарации ИМ [19–21]. Н.Нагава и соавт. на крысиной модели дилатационной кардиомиопатии обнаружили, что трансплантация МСК значительно увеличила выраженность капиллярной сети и снизила объем коллагеновой фракции в миокарде, что привело к снижению конечного диастолического давления и увеличению максимального выброса ЛЖ [21]. Исследования J.Shake и соавт., а также С.Тома и соавт. успешно показали, что введенные МСК прижились в рубцовой ткани миокарда и экспрессировали маркеры кардиомиоцитов, таких как α -актин, десмин, тропониозин и тяжелая цепь миозина [22, 23].

В свиной модели хронической ишемической кардиомиопатии H.Quevedo и соавт. сообщили о

способности аллогенных МСК приживаться и дифференцироваться в кардиомиоциты, клетки гладкой мускулатуры и эндотелия [24]. Некоторые другие исследования также показали, что МСК дифференцируются в кардиомиоциты *in vivo* [25–27]. Однако, в отличие от сообщений о приживлении, J.Dixon и соавт. показали, что мужские мезенхимальные клетки-предшественники, трансплантированные овцам после инфаркта, не прижились [28]. Функциональное восстановление после трансплантации МСК хорошо документировано и доказано. Трансплантация МСК в большинстве животных моделей ИМ в целом привела к снижению размера зоны инфаркта, улучшению фракции выброса (ФВ) ЛЖ и увеличению сосудистой плотности и перфузии миокарда.

На основе строгих доклинических исследований и доказанной безопасности были начаты клинические испытания при ИМ ишемической кардиомиопатии. Испытания с использованием МСК для улучшения сердечной функции продемонстрировали обнадеживающие результаты. Интракоронарная инфузия МСК, полученных из КМ при подостром ИМ, показала улучшение перфузии через 3 мес после терапии, а вентрикулография ЛЖ продемонстрировала улучшение ФВ и размер полости желудочка [29]. Кроме того, внутривенное введение МСК при ОИМ показало сокращение желудочковой аритмии и улучшение легочной функции, когда ФВ у пациентов увеличилась на 6% через 3 мес [30]. При ишемической кардиомиопатии трансэндокардиальное интрамиокардиальное введение МСК привело к обратному ремоделированию и улучшению локальной сократимости обработанного рубца через 3 мес после инъекций и сохранявшейся в течение 12 мес. Также произошло улучшение конечного диастолического и систолического объема [31]. С целью улучшения приживления трансплантированных МСК выполнено ограниченное клиническое исследование пациентов с хроническим ИМ, для лечения которых использовались мононуклеарные клетки КМ на коллагеновом скаффолде, однако было выявлено лишь незначительное ремоделирование стенки ЛЖ и улучшение диастолической функции [32, 33]. Например, в пилотном исследовании 69 пациентов, которые подверглись первичному чрескожному коронарному вмешательству в течение 12 ч после начала ИМ, были рандомизированы для получения интракоронарной инъекции аутологичных МСК КМ или стандартного физиологического раствора. Контрольное исследование показало, что МСК значительно улучшили функцию ЛЖ [34]. Также проводилось клиническое испытание с участием 69 пациентов с ИМ после чрескожного коронарного вмешательства. Они были случайным образом разделены на группы, которым проводилось внутрикоронарное введение МСК (n=34) и солевого раствора (n=35). Через 3 мес после трансплантации МСК ФВ ЛЖ в группе МСК значительно увеличилась по сравнению с состоянием до введения и с контрольной группой [35]. В табл. 3 суммированы данные о завершенных в настоящее время клинических исследованиях использования МСК для лечения СС заболеваний, зарегистрированных ClinicalTrials.gov [36]. Хотя ряд исследований доказал терапевтический эффект трансплантации МСК, основные меха-

Таблица 3. Завершенные на сегодняшний день клинические испытания применения культивированных *in vitro* МСК (<http://clinicaltrials.gov>)

Показания	Пациенты, n	Источник МСК	Путь введения	Фаза	Дизайн исследования	Идентификационный номер ClinicalTrials.gov
Ишемия миокарда	31	Аутологичные МСК из КМ	Интрамиокардиально	I/II	Нерандомизированное открытое неконтролируемое	NCT00260338
ОИМ	80	Аутологичные МСК из КМ	Интракоронарно	II/III	Рандомизированное открытое параллельное	NCT01392105
ИБС	48	МСК из КМ	Интракоронарно	I/II	Нерандомизированное открытое параллельное	NCT00135850
СН	10	НД*	Интрамиокардиально	II	Рандомизированное двойное слепое параллельное	NCT00927784

*НД – нет данных.

низмы остаются неясными. Благоприятные эффекты МСК могут быть опосредованы не только их дифференцировкой в кардиомиоциты, но и способностью секретировать большое количество биологически активных молекул.

Было также предложено использовать терапевтический потенциал МСК для СС тканевой инженерии [37]. Так как хирургическое лечение с использованием неаутологичных клапанов или трубок имеет разные минусы, включая зарастание просвета и кальцификацию имплантата [38, 39], СС инженерии с использованием клеточных технологий фокусируется на изготовлении *in vitro* аутологичной, живой ткани с сохранением потенциала по регенерации сердечной мышцы. Общая концепция применения МСК в СС инженерии была валидирована в ряде исследований на животных [40]: 20-недельным овцам была проведена удачная трансплантация полностью аутологичного трехстворчатого клапана, созданного на основе МСК ПК. Эти клапаны показали хорошие функциональные качества, а также структурные и биомеханические характеристики, схожие с таковыми натурального полулунного клапана сердца. Сравнительные исследования разных источников клеток для СС тканевой инженерии доказывают: СК ПК представляют собой привлекательный и легкодоступный источник аутологичных клеток для СС тканевой инженерии, предлагающий дополнительные преимущества использования ювенильных клеток [41]. Недавно была представлена 3D-конструкция микроволокнистых тканей миокарда, культивированная в условиях транзитной перфузии [42]. Целями данного исследования были разработка и развитие применения сердечной заплатки при лечении ИМ или замедления повреждения ткани и улучшения долгосрочного функционирования сердца. 3D-конструкция была культивирована в микробиореакторе путем скоротечной перфузии питательной среды через макропористые трубки в течение 14 дней. Экспериментальные данные подтвердили, что 3D-конструкции из статических и перфузируемых культур повышают жизнеспособность клеток, равномерно распределяют и выравнивают клетки за счет питательных сред, поступающих изнутри 3D-структуры. Результаты экспериментов в течение последнего десятилетия показали, что МСК ПК имеют большой потенциал в тканевой инженерии, и одним из наиболее перспективных направлений является СС тканевая инженерия [37].

Биологические характеристики МСК, связанные с их терапевтическим эффектом

Использование МСК в клинической практике требует понимания их биологических особенно-

стей, обеспечивающих терапевтические эффекты. В настоящее время наиболее важными считаются следующие 4 свойства:

- 1) способность к проникновению к очагам воспаления вследствие повреждения ткани при внутривенном введении;
- 2) способность дифференцироваться в разные типы клеток;
- 3) способность секретировать множество биологически активных молекул, способных стимулировать восстановление поврежденных клеток и ингибирующих воспаление;
- 4) отсутствие иммуногенности и способность выполнять иммуномодулирующие функции.

Хотя и существует деление действия МСК на эти 4 аспекта, по сути, они объединяются и накладываются друг на друга. Их конкретная роль в терапевтическом воздействии МСК еще будет изучаться.

Способность к миграции и приживлению

МСК обладают способностью мигрировать и приживаться в очагах воспаления после системного введения и оказывать местное функциональное действие в резидентных тканях. Различные исследования показали, что при разных патологических состояниях МСК избирательно стремятся к поврежденным участкам, независимо от ткани. L.Ortiz и соавт. доказали, что мышечные МСК могут целенаправленно проникать в легкие в ответ на повреждение, принимать фенотип эпителия, а также уменьшать воспаление в легочной ткани мышей, поврежденной блеомицином [43]. Было также обнаружено, что пересаженные МСК могли мигрировать в поврежденные ткани мышц MDX-мышей [44]. Миграция клеток зависит от множества сигналов, начиная от факторов роста до хемокинов, выделяемых поврежденными клетками и/или иммунными клетками респондента [45]. Исследования *in vitro* показали, что миграция МСК контролируется большим количеством рецепторных тирозинкиназ, таких как тромбоцитарный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста 1, и хемокинов, таких как CCR2, CCR3, CCR4 или CCL5 [46].

Дифференцировка. МСК обладают способностью дифференцироваться в мезенхимальные линии, включая остеобласты, адипоциты и хондроциты как *in vitro*, так и *in vivo* [47]. Согласно многочисленным исследованиям, МСК могут дать начало и клеткам других линий. Было выявлено, что МСК, введенные C57BL/6-мышам непосредственно после повреждений, вызванных облучением, могли дифференцироваться в функциональные эпителиальные и эндотелиальные клетки легкого [48]. Другие исследования с

Таблица 4. Важные биологически активные вещества, секретируемые МСК, и их функция	
Соединение	Функция
Простагландин E2	Антипролиферативный медиатор [60]
	Противовоспалительная [61]
ИЛ-10	Противовоспалительная [62, 63]
	Супрессия пролиферации Т-лимфоцитов [64]
Трансформирующий фактор роста β-1, фактор роста гепатоцитов, антагонист рецептора ИЛ-1	Противовоспалительная [65]
Изоформа лейкоцитарного антигена человека G (HLA-G5)	Антипролиферативный для наивных Т-клеток [6, 7]
LL-37	Антимикробный пептид, уменьшение воспаления [67]
Ангиопоэтин-1	Восстановление проницаемости эпителиальных белков [68]
ММР3, ММР9	Медиация неоваскуляризации [69]
Фактор роста кератиноцитов	Транспорт жидкости альвеолярного эпителия [70]
Эндотелиальный фактор роста, основной фактор роста фибробластов, плацентарный фактор роста, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1	Усиление пролиферации эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры [71, 72]

использованием животных моделей повреждения легких, вызванных воздействием блеомицина, показали, что МСК, прижившиеся в легких, дифференцировались в пневмоциты типа I [49] и эпителиальные клетки типа II [43] или принимали фенотипические характеристики всех основных типов клеток в легких, включая фибробласты, эпителиальные клетки и миофибробласты [50]. Кроме того, МСК могут быть индуцированы к дифференцировке в клетки эктодермы. Например, G.Koren и соавт. были первыми, кто показал, что МСК, введенные в центральную нервную систему новорожденных мышшей, могут принять морфологические и фенотипические характеристики астроцитов и нейронов [51]. Последующие исследования подтвердили эти выводы [52, 53]. Доказательства того, что МСК были способны дифференцироваться в специализированные клетки тканей, такие как эпителиальные или нервные клетки, открыли возможность использования МСК для замещения поврежденных клеток при лечении разных заболеваний. На животной модели ишемии-реперфузии почки у C57BL/6-мышей было показано, что трансплантированные МСК способны дифференцироваться в направлении эпителия почечных канальцев на ранней стадии травмы. Дифференцированные клетки донора заменили освободившееся из-за мертвых клеток пространство, тем самым они способствовали поддержанию структурной целостности и стали предшественниками последующего процесса восстановления тканей [54]. Несколько исследований также продемонстрировали вклад дифференцировки МСК в лечение болезни [44]. Тем не менее накопленные данные свидетельствуют, что замещение МСК поврежденных клеток с помощью специфической дифференцировки может быть только небольшой частью механизма, лежащего в основе терапевтического действия МСК.

Секреция биоактивных соединений. МСК могут секретировать значительное количество биоактивных молекул, включая многие известные факторы роста, цитокины и хемокины, которые оказывают выраженное воздействие на внутриклеточные процессы. Использование кондиционной среды МСК способно оказывать на восстановление тканей такое же благотворное влияние, как и сами МСК. Например, данные D.Van Pol и соавт. представляют первое ясное доказательство того, что кондиционная среда МСК (МСК-КС)

обеспечивает трофическую поддержку поврежденной печени путем ингибирования гепатоцеллюлярной гибели и стимуляции регенерации, потенциально создавая новые возможности для лечения фульминантной печеночной недостаточности [55]. M.Takahashi и соавт. показали, что МСК КМ синтезирует разные цитокины, и эти цитокины способствуют улучшению функций сердца при ИМ путем непосредственного сохранения сократительной способности миокарда, ингибирования апоптоза кардиомиоцитов и вызывая терапевтический ангиогенез [56]. При проведении скрининга белков (A protein-array analysis) МСК-КС было обнаружено 69 из 174 исследованных белков, большинство из которых были молекулами факторов роста, цитокинов и хемокинов, оказывающих антиапоптотическое и стимулирующее регенерацию воздействие [57]. Это воздействие может быть прямым, косвенным или совместным: прямым – осуществляя внутриклеточную передачу сигнала, косвенным – заставляя другую клетку в микроокружении выделять функционально активные агенты. Недавние исследования свидетельствуют о важности секреции интерлейкина-6 (ИЛ-6) и активации Янускиназы/преобразователей сигнала и активаторов транскрипции (JK-STAT) в лечении сердечной патологии путем трансплантации МСК [58]. Недавнее исследование также показало, что паракринная активация сигнальных путей привела к увеличению выживаемости миоцитов желудочка благодаря Akt-индуцированному изменению кальциевой сигнальной системы в результате антиапоптотического воздействия трансплантированных МСК [59].

Иммунomodулирующие функции МСК. Способность МСК к иммунomodуляции была впервые обнаружена в 2000 г., когда K.Liechty и соавт. обнаружили, что МСК обладают уникальными иммунологическими характеристиками, которые позволяют им сохраняться в ксеногенном окружении [73]. С тех пор все новые и новые данные подтвердили иммунomodулирующие свойства МСК. Тем не менее точные механизмы, лежащие в основе их иммунomodуляции, до сих пор до конца не раскрыты. Непосредственный контакт клетка–клетка и/или высвобождение растворимых иммуносупрессивных факторов могут играть важную роль. МСК могут взаимодействовать с широким спектром иммунных клеток, в том числе Т-лимфоцитами, В-лимфоцитами, натуральными киллерами

и дендритными клетками. Иммуномодулирующее действие МСК также изучалось на разных животных моделях иммунных заболеваний. Например, донорские МСК могут вызвать долгосрочное функционирование аллотрансплантата на крысиной модели трансплантации сердца [74]. Иммуномодулирующие функции МСК вызывают огромный интерес в связи с потенциалом для лечения иммунных нарушений, таких как реакция «трансплантат против хозяина».

Обсуждение

Несмотря на многочисленные исследования по трансплантации МСК пациентам и на животных моделях, представления о механизмах, лежащих в основе действия трансплантации МСК, остаются неясными. Как упоминалось ранее, известно, что МСК выделяют растворимые паракринные факторы, которые предположительно вносят свой вклад в эндогенный кардиомиогенез и ангиогенез. Тем не менее механизм, с помощью которого эти факторы действуют, до сих пор не изучен.

В целом МСК, полученные из разных источников, требуют дальнейшего изучения, чтобы определить их клинические ограничения и разработать реалистичные клинические протоколы. Например, реплантации, доступные в настоящее время с использованием тканевой инженерии на скаффолдах, главным образом основаны на инородных материалах, таких как натуральные, синтетические или гибридные полимеры. Это приводит к отсутствию роста и ремоделирования, а также несет риск тромбоемболических осложнений и инфекций. Возможными проблемами, связанными с этими системами, являются системная токсичность, ограничение роста, ограничения дифференцировки и функции, проблемы с регистрацией и сложности доставки клетки или ткани. Таким образом, необходима разработка совместимых биоматериалов, которые не снижают регенеративного и иммуномодулирующего потенциала МСК [37].

Кроме того, так как долгосрочное выживание СК в ткани хозяина и создание схемы лечения являются критическими аспектами, препятствующими до сих пор широкому клиническому применению МСК, для успешного использования МСК в регенеративной медицине необходимо создание соответствующих клинических критериев для выделения, описания, длительного культивирования и технического обслуживания МСК человека [75].

Литература

1. Friedenstain AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow. Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation* 1968; 6: 230–47.
2. In 't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van D et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells* 2004; 22: 1338–45.
3. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
4. Bongso A, Fong CY. The therapeutic potential, challenges and future clinical directions of stem cells from the warton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cell Rev* 2013; 9: 226–40.
5. Rao MS, Mattson MP. Stem cells and aging: expanding the possibilities *Mech Ageing Dev.* 2001; 122(7): 713–34.
6. Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marsbak DR. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284: 143–7.
7. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C et al. Adipose-derived stem cells: Isolation, expansion and differentiation. *Methods* 2008; 45: 115–20.

8. Semenov OV, Koestenbauer S, Riegel M et al. Multipotent mesenchymal stem cells from human placenta: Critical parameters for isolation and maintenance of stemness after isolation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: e191–e193.
9. Ilancheran S, Moodley Y, Manuelpillai U. Human fetal membranes: A source of stem cells for tissue regeneration and repair? *Placenta* 2009; 30: 2–10.
10. Strakova Z, Livak M, Krezalek M, Ichnatovych I. Multipotent properties of myofibroblast cells derived from human placenta. *Cell Tissue Res* 2008; 332: 479–88.
11. Pappa KI, Anagnou NP. Novel sources of fetal stem cells: Where do they fit on the developmental continuum? *Regen Med* 2009; 4: 423–33.
12. Marcus AJ, Woodbury D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: Do not discard. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 730–42.
13. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006; 8: 315–7.
14. Lazarus HM, Haynesworth SE, Gerson SL et al. Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 557–64.
15. Otto WR, Wright NA. Mesenchymal stem cells: from experiment to clinic. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; 4: 20.
16. Devang M, Patel, Jainy Shab, Anand S, Srivastava. Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cells in Regenerative Medicine. *Stem Cells International* 2013, Article ID 496218, p. 15.
17. Williams R, Hare JM. Mesenchymal stem cells: biology, pathophysiology, translational findings, and therapeutic implications for cardiac disease. *Circ Res* 2011; 109: 923–40.
18. Cashman TJ, Gouon-Evans V, Costa KD. Mesenchymal stem cells for cardiac therapy: practical challenges and potential mechanisms. *Stem Cell Rev.* In press.
19. Zhang S, Ge J, Sun A et al. Comparison of various kinds of bone marrow stem cells for the repair of infarcted myocardium: single clonally purified non-hematopoietic mesenchymal stem cells serve as a superior source. *J Cell Biochem* 2006; 99: 1132–47.
20. Jiang S, Haider H, Idris NM et al. Supportive interaction between cell survival signaling and angiocompetent factors enhances donor cell survival and promotes angiomyogenesis for cardiac repair. *Circ Res* 2006; 99: 776–84.
21. Nagaya N, Kangawa K, Itob T et al. Transplantation of mesenchymal stem cells improves cardiac function in a rat model of dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 1128–35.
22. Shake JG, Gruber PJ, Baumgartner WA et al. Mesenchymal stem cell implantation in a swine myocardial infarct model: engraftment and functional effects. *Ann Thorac Surg* 2002; 73 (6): 1919–26.
23. Toma C, Pittenger MF, Cabill KS et al. Human mesenchymal stem cells differentiate to a cardiomyocyte phenotype in the adult murine heart. *Circulation* 2002; 105 (1): 93–8.
24. Quevedo HC, Hatzistergos KE, Oskouei BN et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via trilineage differentiating capacity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (33): 14022–7.
25. Makkar RR, Price MJ, Lill M et al. Intramyocardial injection of allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells without immunosuppression preserves cardiac function in a porcine model of myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2005; 10 (4): 225–33.
26. Silva GV, Litovsky S, Assad JAR et al. Mesenchymal stem cells differentiate into an endothelial phenotype, enhance vascular density, and improve heart function in a canine chronic ischemia model. *Circulation* 2005; 111 (2): 150–6.
27. Yang YJ, Qian HY, Huang J et al. Combined therapy with simvastatin and bone marrow-derived mesenchymal stem cells increases benefits in infarcted swine hearts. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2009; 29 (12): 2076–82.
28. Dixon JA, Gorman RC, Stroudet RE et al. Mesenchymal cell transplantation and myocardial remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2009; 120 (1): S220–S229.
29. Chen SL, Fang WW, Ye F et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94 (1): 92–5.
30. Hare JM, Traverse JH, Henry TD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of intravenous adult human mesenchymal stem cells (prochymal) after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (24): 2277–86.

31. Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL et al. Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. *Circ Res* 2011; 108: 792–6.
32. Chabchues JC, Trainini JC, Lago N et al. Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM clinical trial): one year follow-up. *Cell Transplant* 2007; 16 (9): 927–34.
33. Chabchues JC, Trainini JC, Lago N et al. Myocardial assistance by grafting a new bioartificial upgraded myocardium (MAGNUM trial): clinical feasibility study. *Ann Thorac Surg* 2008; 85 (3): 901–8.
34. Chen SL, Fang WW, Ye F et al. Effect on left ventricular function of intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cell in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 94: 92–5.
35. Chen SL, Fang WW, Qian J et al. Improvement of cardiac function after transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J* 2004; 117: 1443–8.
36. Wang et al. Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol* 2012; 5: 19.
37. Semenov O, Breymann C. Mesenchymal stem cells derived from wharton's jelly and their potential for cardio-vascular tissue engineering. *Open Tissue Eng Regen Med J* 2011; 4: 64–71.
38. Mayer JE, Jr. Uses of homograft conduits for right ventricle to pulmonary artery connections in the neonatal period. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 7: 130–2.
39. Schoen FJ, Levy RJ. Tissue heart valves: Current challenges and future research perspectives. *J Biomed Mater Res* 1999; 47: 439–65.
40. Shinoka T, Ma PX, Shum-Tim D et al. Tissue-engineered heart valves. Autologous valve leaflet replacement study in a lamb model. *Circulation* 1996; 94: II164–II168.
41. Kadner A, Zund G, Maurus C et al. Human umbilical cord cells for cardiovascular tissue engineering: A comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 635–41.
42. Kenar H, Kose GT, Toner M et al. A 3d aligned microfibrillar myocardial tissue construct cultured under transient perfusion. *Biomaterials* 2011; 32: 5320–9.
43. Ortiz IA, Gambelli F, McBride C et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8407–11.
44. Liu Y, Yan X, Sun Z et al. Flk-1+ adipose-derived mesenchymal stem cells differentiate into skeletal muscle satellite cells and ameliorate muscular dystrophy in mdx mice. *Stem Cells Dev* 2007; 16: 695–706.
45. Spaeth E, Klopp A, Dembinski J et al. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. *Gene Ther* 2008; 15: 730–8.
46. Yagi H, Soto-Gutierrez A, Parekkadan B et al. Mesenchymal stem cells: Mechanisms of immunomodulation and homing. *Cell Transplant* 2010; 19: 667–79.
47. Dan YY, Rieble KJ, Lazaro C et al. Isolation of multipotent progenitor cells from human fetal liver capable of differentiating into liver and mesenchymal lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9912–7.
48. Yan X, Liu Y, Han Q et al. Injured microenvironment directly guides the differentiation of engrafted Flk-1 (+) mesenchymal stem cell in lung. *Exp Hematol* 2007; 35: 1466–75.
49. Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium. *Development* 2001; 128: 5181–8.
50. Rojas M, Xu J, Woods CR et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 145–52.
51. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 10711–6.
52. Deng J, Petersen BE, Steindler DA et al. Mesenchymal stem cells spontaneously express neural proteins in culture and are neurogenic after transplantation. *Stem Cells* 2006; 24: 1054–64.
53. Wislet-Gendebien S, Hans G, Leprince P et al. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype. *Stem Cells* 2005; 23: 392–402.
54. Li K, Han Q, Yan X et al. Not a process of simple vicariousness, the differentiation of human adipose-derived mesenchymal stem cells to renal tubular epithelial cells plays an important role in acute kidney injury repairing. *Stem Cells Dev* 2010; 19: 1267–75.
55. Van Poll D, Parekkadan B, Cho CH et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules directly modulate hepatocellular death and regeneration *in vitro* and *in vivo*. *Hepatology* 2008; 47: 1634–43.
56. Takabasbi M, Li TS, Suzuki R et al. Cytokines produced by bone marrow cells can contribute to functional improvement of the infarcted heart by protecting cardiomyocytes from ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H886–93.
57. Parekkadan B, van Poll D, Suganuma K et al. Mesenchymal stem cell-derived molecules reverse fulminant hepatic failure. *PLoS One* 2007; 2: e941.
58. Shabbir A, Zisa D, Lin H et al. Activation of host tissue trophic factors through JAK-STAT3 signaling: a mechanism of mesenchymal stem cell-mediated cardiac repair. *Am J Physiol* 2010; 299 (5): H1428–H1438.
59. De Santiago J, Bare DJ, Semenov I et al. Excitation-contraction coupling in ventricular myocytes is enhanced by paracrine signaling from mesenchymal stem cells. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 52 (6): 1249–56.
60. Bouffi C, Bony C, Courties G et al. IL-6-dependent PGE2 secretion by mesenchymal stem cells inhibits local inflammation in experimental arthritis. *PLoS One* 2010; 5: e14247.
61. Foraker JE, Ob JY, Ylostalo JH et al. Cross-talk between human mesenchymal stem/progenitor cells (MSCs) and rat hippocampal slices in LPS-stimulated cocultures: the MSCs are activated to secrete prostaglandin E2. *J Neurochem* 2011; 119: 1052–63.
62. Nemeth K, Leelabavanichkul A, Yuen PS et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009; 15: 42–9.
63. Gupta N, Su X, Popov B et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol* 2007; 179: 1855–63.
64. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M et al. Human bone marrow stromal cells suppress T lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838–43.
65. Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C et al. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 11002–7.
66. Selmani Z, Naji A, Zidi I et al. Human leukocyte antigen-G5 secretion by human mesenchymal stem cells is required to suppress T lymphocyte and natural killer function and to induce CD4+CD25^{high}FOXP3+ regulatory T cells. *Stem Cells* 2008; 26: 212–22.
67. Krasnodembskaya A, Song Y, Fang X et al. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. *Stem Cells* 2010; 28: 2229–38.
68. Fang X, Neyrinck AP, Mattbay MA, Lee JW. Allogeneic human mesenchymal stem cells restore epithelial protein permeability in cultured human alveolar type II cells by secretion of angiopoietin 1. *J Biol Chem* 2010; 285: 26211–22.
69. Kim Y, Kim H, Cho H et al. Direct comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissues and bone marrow in mediating neovascularization in response to vascular ischemia. *Cell Physiol Biochem* 2007; 20: 867–76.
70. Lee JW, Fang X, Gupta N et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 16357–62.
71. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS et al. Local delivery of marrow-derived stromal cells augments collateral perfusion through paracrine mechanisms. *Circulation* 2004; 109: 1543–9.
72. Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote *in vitro* and *in vivo* arteriogenesis through paracrine mechanisms. *Circ Res* 2004; 94: 678–85.
73. Liechty KW, MacKenzie TC, Shaaban AF et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after *in utero* transplantation in sheep. *Nat Med* 2000; 6: 1282–6.
74. Popp FC, Eggenhofer E, Renner P et al. Mesenchymal stem cells can induce long-term acceptance of solid organ allografts in synergy with low-dose mycophenolate. *Transpl Immunol* 2008; 20: 55–60.
75. Kim D-W, Staples M, Shinozuka K et al. Borlongan Wharton's Jelly-Derived Mesenchymal Stem Cells: Phenotypic Characterization and Optimizing Their Therapeutic Potential for Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 11692–712.

Р.С.Акчурун¹, А.А.Ширяев¹, Д.М.Галаяутдинов¹, В.П.Васильев¹, Б.А.Руденко²,
А.С.Коллегаев¹, Д.И.Черкашин¹, А.В.Емельянов¹, Ю.В.Вдовенко¹

Коронарное шунтирование при рецидиве стенокардии после ангиопластики со стентированием коронарных артерий

¹ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности коронарного шунтирования (КШ) и повторного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с рецидивом стенокардии после предшествовавшего стентирования коронарных артерий.

Материалы и методы. Проанализированы результаты повторного лечения пациентов, которым была выполнена повторная ангиопластика со стентированием (группа ЧКВ – 80 пациентов) или коронарное шунтирование после стентирования (группа КШ – 72 пациента). Всем им ранее, в сроки от 3 мес до 6 лет, проводили ЧКВ. Конечными точками сравнения являлись рецидив стенокардии, повторное вмешательство, повторная госпитализация, связанная с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфаркт миокарда (ИМ), летальный исход. Длительность наблюдения – 1 год.

Результаты. На госпитальном этапе клинические результаты в исследуемых группах не отличались. Через 1 год отмечены различия по летальности (2,5% в группе ЧКВ и 0% в группе КШ) и заболеваемости ИМ (5,0 и 1,3% соответственно), не достигшие статистической значимости. Тем не менее отмечены достоверные различия по рецидивам приступов стенокардии (36,0 и 9,2%; $p < 0,05$), повторным вмешательствам (21 и 1,3%; $p < 0,05$), а также в необходимости приема антиангинальных препаратов (26 и 4%; $p < 0,05$) с лучшими результатами в группе КШ.

Заключение. Через 1 г после вмешательства эффективность хирургической реваскуляризации значительно выше, чем при повторных эндоваскулярных вмешательствах у пациентов с рецидивом приступов стенокардии после стентирования коронарных артерий.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, коронарное стентирование, микрохирургическая техника, коронарная эндартерэктомия.

Coronary artery bypass grafting for patients with recurrence angina after angioplasty and coronary stenting

R.S.Akchurin, A.A.Shiryaev, D.M.Galyautdinov, V.P.Vasilev, B.A.Rudenko,
A.S.Kolegaev, D.I.Cherkashev, A.V.Emelianov, Yu.V.Vdovenko

Abstract

Objective. Evaluation of the efficiency of coronary artery bypass grafting (CABG) and repeated percutaneous coronary intervention (PCI) for patients with recurrence angina after preceding coronary stenting.

Materials and methods. Outcomes of patients who had repeated angioplasty and stenting (80 observations in PCI group) or CABG after stenting (72 observations in CABG group) were analyzed. All patients had PCI during periods from 3 months to 6 years. The endpoints of our study were: recurrence angina, reintervention, repeated hospitalization, due to cardiovascular disease, myocardial infarction (MI) and mortality. The follow-up period was one year.

Results. The clinical outcomes in the groups did not vary at the hospital stage. After one year of follow-up the differences in mortality (2,5% in PCI group and 0% in the CABG group) and incidence of MI (5,0 and 1,3% respectively) did not reach the statistical significance. However, reliable differences in recurrence angina (36 and 9,2%; $p < 0,05$), repeated interventions (21 and 1,3%; $p < 0,05$) and the necessity of antianginal drugs intake (26 and 4%; $p < 0,05$) with the best results in the CABG group were distinguished.

Conclusion. IN one year after intervention the efficacy of surgical coronary revascularisation was significantly higher than repeated endovascular interventions for patients with recurrence angina after coronary stenting.

Key words: coronary artery disease, coronary artery bypass grafting, coronary stenting, microsurgical technique, coronary endarterectomy.

Сведения об авторах

Акчурун Ренат Сулейманович – акад. РАН, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: 3cardio@list.ru

Ширяев Андрей Андреевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: evsey101@mail.ru

Галаяутдинов Дамир Мажитович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: damirmaga@mail.ru

Васильев Владислав Петрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: vladpetrovich@mail.ru

Руденко Борис Александрович – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., врач отд-ния рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ФГБУ ГНИЦ ПМ. E-mail: rudenkoboris@rambler.ru

Коллегаев Александр Сергеевич – канд. мед. наук, врач отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: kolegaev-as@yandex.ru

Черкашин Дмитрий Игоревич – врач отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: cherkashin83@yandex.ru

Емельянов Александр Владимирович – врач отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: emav@inbox.ru

Вдовенко Юлия Владимировна – аспирант-кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: julliava@gmail.com

Характеристики	Группа КШ (n=72)		Группа ЧКВ (n=80)		p	
	абс.	%	абс.	%		
Возраст, лет	62±5		61±6		ns	
Мужчины	59	82	67	83	ns	
Функциональный класс стенокардии по классификации Канадской ассоциации кардиологов	II	2	2,7	36	45	p<0,05
	III	39	54,1	37	46,2	ns
	IV	23	31,9	2	2,5	p<0,05
Нестабильная стенокардия	6	8,6	4	5	ns	
Безболевая ишемия миокарда	2	2,7	1	1,3	ns	
Артериальная гипертония	57	79	61	76	ns	
Сахарный диабет типа 2	9	12,5	11	13	ns	
Постинфарктный кардиосклероз	21	29	19	26	ns	
Недостаточность кровообращения	6	8,5	4	5	ns	
Гиперхолестеринемия	46	64	49	68	ns	
Гипертриглицеридемия	35	48	43	53	ns	
Курение	48	66	57	71	ns	
Ожирение	17	23	21	26	ns	

В настоящее время хирургические и эндоваскулярные методы лечения занимают лидирующие позиции в интервенционном лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Ежедневно проводятся тысячи процедур по реваскуляризации миокарда с помощью чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) и операций коронарного шунтирования (КШ). Однако известно, что коронарная реваскуляризация не гарантирует радикальное лечение ИБС и отсутствие приступов стенокардии в будущем. Несмотря на высокую эффективность ЧКВ, а также их благоприятное влияние на клиническое состояние больных и показатели гемодинамики, нередко причинами повторных госпитализаций остаются возврат приступов стенокардии и развитие сердечной недостаточности, обусловленной в основном прогрессированием атеросклероза и/или рестенозом коронарных артерий (КА) [1]. В соответствии с рекомендациями по лечению ИБС, представленными в руководствах Американской ассоциации кардиологов и Американской коллегии кардиологов, коронарная реваскуляризация показана при наличии тяжелых симптомов заболевания у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и значительным поражением КА, не поддающихся контролю, несмотря на оптимальную консервативную терапию [2–4]. Реваскуляризация миокарда осуществляется по разным схемам, причем единой тактики и показаний к тем или иным вмешательствам до настоящего времени не выработано.

Материалы и методы

В исследование были включены данные о 152 пациентах с ИБС и многососудистым поражением КА, выбранные из баз данных отдела сердечно-сосудистой хирургии и лаборатории ангиографических и рентгенологических методов исследования Российского кардиологического научно-производственного комплекса. Всем им ранее была проведена ангиопластика со стентированием КА с последующим рецидивом стенокардии, и потребовалось повторное вмешательство. При всех первичных ЧКВ была достигнута полная реваскуляризация. Все пациенты получали дезагрегантную и гиполипидемическую терапию. Нами было выделено две группы: группа



КШ – 72 пациента, перенесшие аортокоронарное шунтирование, и группа ЧКВ – 80 пациентов, которым выполняли повторную ангиопластику со стентированием. Из базы данных были исключены сведения о больных после экстренной пластики, неудачных пластики или стентирования КА, после стентирования ствола левой КА (СЛКА), с фракцией выброса левого желудочка менее 30%, с аневризмой левого желудочка. Клиническими критериями были исключения: стентирование в остром периоде инфаркта миокарда (ИМ), перенесенный в предшествующие 6 мес ИМ, сочетанные признаки застойной недостаточности кровообращения, наличие острой почечной недостаточности, сопутствующая онкопатология, сочетанные операции.

Большинство обследованных повторно пациентов двух групп – мужчины (82%). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь – 118 (77%). Атеросклероз множественной локализации выявлен у 115 (76%) пациентов. Клинические данные представлены в табл. 1.

Большинство кандидатов на КШ составили пациенты с рецидивом стенокардии, развившимся в течение 1-го года после катетеризации (рис. 1).

При изучении динамики поражения коронарного русла, формирующей показания к повторной реваскуляризации, отмечено, что доля изолированного рестеноза в структуре поражения составляет 7%, в 23% случаев стенозы формировались в других сегментах восстановленного про-

Характер поражения	Пациенты (n=152)	
	абс.	%
Рестеноз или окклюзия стентированного сегмента	11	7
Прогрессирование атеросклероза в других сегментах восстановленной артерии (без рестеноза стента)	35	23
Рестеноз в других сегментах восстановленной артерии	17	11
Прогрессирование атеросклероза в других артериях	87	59

Характеристика поражения	КШ после ЧКВ (n=72)		Повторное ЧКВ (n=80)		p
	абс.	%	абс.	%	
Однососудистое	1	1,3	7	9,7	
Двухсосудистое	3	4,1	55	76	p<0,05
Трехсосудистое	68	95	18	25	p<0,05
Поражение СЛКА \geq 50%	7	10	0	0	p<0,05

Рис. 2. Эндартерэктомия из передней нисходящей артерии.

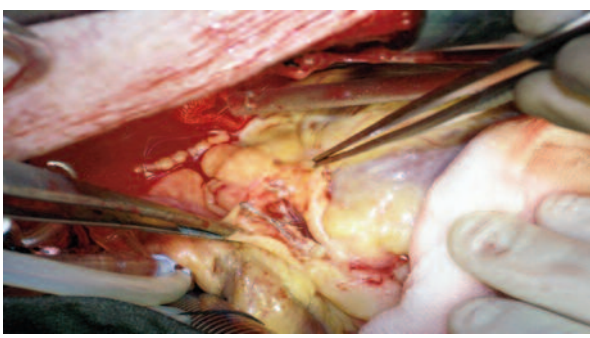
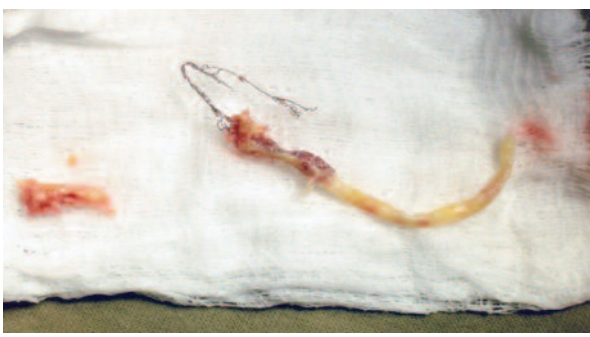


Рис. 3. Атеросклеротическая бляшка со стентом в просвете.



света артерии и в 70% случаев – в других артериях (табл. 2).

У 7 пациентов группы КШ был выявлен новый гемодинамически значимый стеноз СЛКА (табл. 3).

Состояние пациентов группы КШ было исходно тяжелее за счет большого числа пациентов с трехсосудистым поражением и стенозами СЛКА.

Коронарное стентирование (n=80) выполняли трансфеморальным или трансрадиальным доступом (стенты BX Velocity, BX Sonic, Cypher фирмы CORDIS, США). Ангиографически успешным считался результат при отсутствии остаточного стеноза в месте стентирования более 10%, признаков диссекции и тромбоза сосуда и кровотока TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction-trial) по сосуду, на котором производилось эндоваскулярное вмешательство.

КШ (n=72) проводили в сроки от 3 мес до 6 лет после первичной ангиопластики. Операцию осуществляли по методу полной реваскуляризации миокарда. Предпочтительным считали использо-

вание большой подкожной вены, как альтернативный вариант применяли трансплантаты из малой подкожной вены. Все операции выполнены из срединной стернотомии и с использованием левой внутренней грудной артерии. Важной особенностью оперативного вмешательства было использование микрохирургической техники и операционного микроскопа с возможностью увеличения 4–48 крат (OPMI 7D фирмы Zeiss, Германия). В случае тотального окклюзирующего поражения артерии на всем протяжении, при постановке нескольких стентов в одну артерию применяли коронарную эндартерэктомию по полуоткрытой методике. Зачастую атеросклеротическую бляшку удаляли вместе с окклюзированным имплантированным ранее стентом (рис. 2, 3).

В раннем послеоперационном периоде (госпитальный период до 15 сут) эффективность процедуры в двух группах оценивали по наличию или отсутствию симптомов стенокардии и других осложнений (ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК). Клинически эффективным считали результат при исчезновении симптомов стенокардии или снижении ее выраженности на 2 функциональных класса, а также при отсутствии осложнений. Сбор информации о состоянии больного через 1 год проводили по модифицированной версии анкеты SF-36.

Статистическую обработку данных выполняли при помощи программы STATISTICA 6.0. Для определения достоверности изменений и межгрупповых различий использовали показатели Фишера, статистически значимыми считали различия при p<0,05.

Результаты

В госпитальном периоде наблюдения летальных исходов не было. Развитие ИМ без зубца Q наблюдалось у 1 (1,25%) пациента в группе ЧКВ и у 1 (1,3%) пациента в группе КШ (p=ns). Сохранение симптомов стенокардии в раннем послеоперационном периоде достоверно не отличалось в группах сравнения (по одному пациенту в каждой из групп). В группе КШ у 1 (1,3%) пациента развилось ОНМК, в этой же группе у 3 (4,1%) пациентов в раннем послеоперационном периоде возникла фибрилляция предсердий, аналогичных осложнений в группе ЧКВ не отмечено.

За 1 год наблюдения в группе эндоваскулярного лечения наступило 2 летальных исхода. В одном

Клинический результат	КШ после ЧКВ (n=72)		Повторное ЧКВ (n=80)		p
	абс.	%	абс.	%	
Летальный исход	0	0	2	2,5	ns
ИМ	1	1,3	4	5	ns
ОНМК	1	1,3	1	1,3	ns
Рецидив стенокардии	7	9,2	29	36	p<0,05
Повторная реваскуляризация	1	1,3	17	21	p<0,05

Медикаментозная терапия	КШ после ЧКВ (n=72)		Повторное ЧКВ (n=80)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ацетилсалициловая кислота	72	100	80	100	ns
Гиполипидемические препараты	69	96	80	100	ns
ИАПФ*	33	46	37	46	ns
Антагонисты кальция	11	15	15	20	ns
Нитраты	3	4	19	26	p<0,05

*ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

из них вскрытие не проводилось, но известно, что смерть наступила внезапно через 1 мес после вмешательства, в другом – пациент скончался через 6 мес после ЧКВ и на вскрытии был обнаружен острый ИМ как следствие тромбоза стента. В группе КШ через 1 год после вмешательства летальных исходов не было. В группе эндоваскулярного лечения проведение повторной процедуры реваскуляризации понадобилось 17 (21%) пациентам, из них 6 (7,5%) была выполнена баллонная ангиопластика рестеноза стента, 9 (11%) – стентирование и 2 (2,5%) – КШ. В группе КШ проведение дополнительной реваскуляризации – стентирования – понадобилось лишь 1 (1,3%) больному. Клинические результаты лечения через 1 год после вмешательства в исследуемых группах представлены в табл. 4.

Через 1 год после лечения в группе ЧКВ 40% пациентов продолжали курить, адекватный контроль артериального давления проводился у 64% больных, гиперлипидемии – 34%. В группе КШ 48% пациентов курили, проводили контроль артериального давления 66% пациентов, контроль гиперлипидемии – 72%.

Медикаментозная терапия, проводимая в исследуемых группах через 1 год после лечения, представлена в табл. 5.

Как свидетельствуют полученные данные, через 1 год после проведенного вмешательства у больных, перенесших эндоваскулярное лечение, необходимость в приеме антиангинальных препаратов была достоверно выше по сравнению с хирургической группой.

Обсуждение

Совершенствование технологии ЧКВ определяет постоянный рост числа этих процедур во всем мире. С 1994 г. в Европе количество коронарных ангиопластик с имплантацией стента уже значительно превышает число операций КШ, и, по данным European Medical Association, к 2006 г. на 1 КШ выполнялось в среднем 3 ЧКВ [5–7].

В течение последнего десятилетия наблюдается неуклонный рост числа пациентов, у которых после вмешательства развился рецидив стенокардии, что потребовало повторной реваскуляризации. При этом, как показывают рандомизированные клинические исследования (от GABI [8] до

SYNTAX [9]), основную роль в структуре причин рецидивов стенокардии играют рестенозирование, прогрессирование ИБС и неполная реваскуляризация.

Несмотря на постоянное совершенствование технологий ангиопластики и стентирования, 20–25% больных с многососудистым поражением, перенесших ЧКВ, в ближайшие годы после ангиопластики становятся кандидатами на хирургическое лечение. Вместе с тенденцией к увеличению числа интервенционных вмешательств неуклонно растет и доля пациентов, направленных на КШ после ЧКВ. Если еще в 2005 г. доля пациентов, имеющих в анамнезе стентирование КА и поступающих для проведения КШ, составляла 5%, то в 2012 г. их стало 17–22%, что в первую очередь связано с увеличением числа самих процедур ЧКВ [10–17]. Наряду со стремительным развитием техники стентирования операции КШ также совершенствуются за счет использования микрохирургической техники наложения дистальных анастомозов, широкого применения аутоартериального шунтирования, оптимизации технологического и медикаментозного обеспечения операции и раннего послеоперационного периода, ранней активации и реабилитации пациентов после КШ [18]. Все это привело к минимизации госпитальной летальности, осложнений и к достижению максимально длительного эффекта реваскуляризации у больных с ИБС.

По данным двух последних исследований (SYNTAX) 12 мес и (MASSII) 10 лет, необходимость в повторной реваскуляризации после КШ составила 6 и 10% [19–20]. Учитывая эти данные, можно сказать, что ни один из перечисленных методов не гарантирует полное избавление от рецидива стенокардии и прогрессирования ИБС [21].

Общая частота развития рестеноза после первичной пластики в среднем составляет менее 10% [STRESS], – в нашей работе было 7% рестенозирования после первого ЧКВ [22]. Однако, как показали последние исследования, суть проблемы рецидива стенокардии после ЧКВ заключается не только в рестенозировании [23]. Помимо рестенозирования существует проблема возникновения тромбоза стента. Общая частота тромбозирования стента составляет 1,5–2% [24, 25]. В нашем исследовании тромбоз стента в передней нисхо-

дующей артерии наблюдался у одного пациента в группе ре-ЧКВ, вследствие чего больной получил фатальный ИМ.

Еще одной причиной рецидива стенокардии является естественное прогрессирование атеросклероза. Скорость нарастания атеросклеротических стенозов в КА может значительно различаться у разных пациентов. Появляются данные об ускорении этого процесса под влиянием повреждений интимы артерий во время процедур ЧКВ [26–28]. По нашим данным, большинство случаев рецидивов стенокардии приходилось на срок от полугода до 1 года после ЧКВ. Из всех обследованных нами пациентов у 56% рецидив возник именно в этот срок после первичной ЧКВ. Это диктует необходимость изучения причин развития рецидива стенокардии.

При проведении коронароангиографии нами были выявлены рестенозы в области стентов в 7% случаев, вновь образовавшиеся или прогрессирующие стенозы в стентированных артериях – в 23%, в 70% случаев определялись значимые стенозы в КА без стентов. Из этих данных можно заключить, что проблема раннего рецидива стенокардии не всегда связана с процессом рестенозирования стентов, вызванным реакцией пролиферации интимы в ответ на инородное тело.

Прогрессирование ИБС может быть отчасти связано с тем, что при первичном ЧКВ проводили реваскуляризации артерий с гемодинамически значимыми стенозами. В этом случае рецидив может быть связан с прогрессированием стенозов других КА. Однако тот факт, что более 50% обследованных пациентов через такой короткий срок стали нуждаться в повторной реваскуляризации, нельзя объяснить только этими двумя причинами.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о возникновении стеноза СЛКА и проксимальных стенозов как следствии повреждения интимы после эндоваскулярных вмешательств [29]. Отмечалось развитие стеноза СЛКА у пациентов, прошедших процедуру ЧКВ на ветвях левой КА, что потребовало проведения операции КШ. При этом среднее время между проведением ЧКВ и КШ составило 18 мес. Более чем 50% пациентов этой группы вмешательство было выполнено более одного раза.

За последние десятилетия роль и место эндоваскулярных методов лечения в кардиологической клинике претерпели существенные изменения. Диапазон их применения, показания к их проведению существенно расширились благодаря технологическому прогрессу, а также накоплению опыта и повышению квалификации персонала. В последнее время отмечается направленность в сторону интервенционного лечения пациентов с тяжелым многососудистым поражением коронарного русла, в том числе со стенозом СЛКА. Непосредственная эффективность таких вмешательств крайне высока, что зачастую является предопределяющим фактором для врача, стоящего перед выбором – КШ или ЧКВ. Берутся во внимание также малоинвазивность вмешательств и короткие сроки пребывания в стационаре.

Наряду с операцией КШ процедура стентирования КА является одним из эффективных способов радикального устранения симптомов ишемии

миокарда [30]. Учитывая современные возможности эндоваскулярных методов, применение коронарных стентов существенно расширило возможности врача. При этом необходимо помнить, что, согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов и кардиологов от 2010 г., основанным на результатах многоцентровых исследований по сравнению результатов КШ и ЧКВ, интервенция при многососудистом поражении, стенозе СЛКА, окклюзионном поражении коронарного русла является методом лечения 2-го порядка и выполняется в случае невозможности выполнения КШ. ЧКВ показано только пациентам при одно- и двухсосудистом поражении коронарного русла и отсутствии проксимальных стенозов, во всех остальных случаях – двухсосудистом проксимальном и диффузном поражении, при любом трехсосудистом поражении, поражении СЛКА с любой комбинацией сосудистого поражения – рекомендовано КШ. Примечательно, что указанные рекомендации даны для пациентов с впервые выявленным поражением КА. Контингент наших пациентов представлен вторичными поражениями, что предполагает больше аргументов в пользу проведения КШ.

Результаты нашего исследования демонстрируют высокую клиническую эффективность КШ по сравнению с повторным ЧКВ при лечении пациентов с рецидивом стенокардии после стентирования КА. Наиболее сложной категорией хирургического лечения остаются пациенты с необходимостью в повторных процедурах реваскуляризации после стентирования нескольких сегментов одной КА, так как это препятствует адекватному наложению дистальных анастомозов.

Литература

1. Abrams J. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 2005; 352: 2524–52.
2. Gibbons R, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 159–68.
3. Silber S, Albertsson P, Francisco F et al. *Eur Heart J* Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804.
4. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Guidelines on myocardial revascularization *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
5. Massoudy P, Thielmann M, Lehmann N et al. Impact of prior percutaneous coronary intervention on the outcome of coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: 840–5.
6. Society of Thoracic Surgeons. Spring 2007 Report-Adult Cardiac Database Executive Summary. 2007; Available from: <http://www.sts.org/sections/stsnationaldatabase/publications/executive/article.html>
7. King S, Aversano T, Ballard W et al. ACCF/AHA/SCAI 2007 update of the clinical competence statement on cardiac interventional procedures. *Circulation* 2007; 116: 98–124.
8. Kaehler J, Koester R, Billmann W. 13-year follow-up of the German angioplasty bypass surgery investigation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2148–53.

9. Chakravarty T, Buch MH, Naik H et al. Predictive accuracy of SYNTAX score for predicting long-term outcomes of unprotected left main coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2011; 107: 360–6.
10. Rigatelli GL, Rigatelli G. Coronary artery angiography in the interventional era: a combination of technological advancements and improved skill. *Minerva Cardioangiol* 2004; 52: 183–7.
11. Rigatelli GI, Docali G, Rossi P, Rigatelli G. Changes in the way diagnostic coronary arteriography is performed due to the interventional prospect: the clinical impact. *Int J Cardiovasc Imag* 2004; 20: 79–82.
12. Rao C, Stanbridge Rex De Lisle, Chikwe J et al. Percutaneous Coronary Stenting Compromise the Long-Term Efficacy of Subsequent Coronary Artery Bypass Surgery? A Microsimulation Study. *J Am Thorac Surg* 2008; 85: 501–7.
13. SoS Investigators. Coronary artery bypass surgery versus percutaneous coronary intervention with stent implantation in patients with multivessel coronary artery disease (the Stent or Surgery trial): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 965–70.
14. Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 575–81.
15. Rodriguez AE, Baldi J, Fernández Pereira C et al. Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 582–8.
16. Hannan EL, Raczy MJ, Walford G et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352: 2174–83.
17. Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS et al. Beyond restenosis: five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; 110: 1226–30.
18. Акчурун Р.С., Ширяев А.А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. М.: ГЕОТАР Медицина, 2004.
19. <http://www.cardiachealth.org/syntax-trial-after-five-years-final-results>
20. <http://circ.ahajournals.org/content/122/10/949.full>
21. Rensing BJ, De Feyter PJ. *Interventional cardiology* 2007–2012. Randomised trials 2012. *EuroIntervention Supplement. EUROINTERVENTION* 2012; 12 (Suppl. 8): 161, 196, 198, 212.
22. Savage MP, Fischman DL, Rake R et al. Efficacy of coronary stenting versus balloon angioplasty in small coronary arteries. Stent restenosis Study (STRESS) Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 307–11.
23. Versaci F, Gaspardone A, Tomai F et al. A comparison of coronary-artery stenting with angioplasty for isolated stenosis of the proximal left anterior descending coronary artery. *N Engl J Med* 1997; 336: 817–22.
24. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: Evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393–402.
25. Ståbli BE, Camici GG, Tanner FC. Drug-eluting stent thrombosis. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 45–52.
26. Kastrati A, Schomig A, Elezi S et al. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1428–36.
27. Waller B, Pinkerton C, Foster L. Morphologic evidence of accelerated left main coronary artery stenosis: A late complication of percutaneous transluminal balloon angioplasty of the proximal left anterior descending coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 1019–23.
28. Lai H, Lee W, Wang K et al. Late proximal coronary artery stenosis complicating percutaneous endovascular catheterisation procedures. *Netw Heart J* 2011; 19: 379–85.
29. Faggian G, Rigatelli G, Santini F et al. Left main coronary stenosis as a late complication of percutaneous angioplasty: an old problem, but still a problem. *J Geriatric Cardiol* 2009; 6: 26–30.
30. Акчурун Р.С., Ширяев А.А., Руденко Б.А. Ангиографические характеристики инвазивных вмешательств. *Кардиологический вестн.* 2011; 2: 37–45.

Л.С.Барбараш, В.И.Ганюков, В.А.Попов, Р.С.Тарасов, С.А.Торгунаков,
Н.А.Кочергин, О.Л.Барбараш

Госпитальные результаты лечения острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST при многососудистом поражении коронарных артерий в зависимости от метода и стратегии реваскуляризации

ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН

Резюме

Цель исследования. Оценка на основе данных одноцентрового регистрового исследования госпитальных результатов разных подходов к лечению больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) с многососудистым поражением (МСП) коронарного русла.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужил госпитальный регистр пациентов с ОКСбпST с МСП за 2012 г. (n=150). Критериями включения были верифицированный диагноз ОКСбпST и поражение двух и более значимых эпикардальных артерий. Конечными точками исследования явились такие значимые неблагоприятные кардиальные исходы, как смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация целевого сосуда, кровотечение.

Результаты. Большинству больных (n=91; 60,6%) в качестве стратегии реваскуляризации определялось чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое фактически было реализовано 103 (68,6%) пациентам. Коронарное шунтирование (КШ) рекомендовалось 40 (26,6%) больным, однако было выполнено лишь 25 (16,6%). Гибридная стратегия (ЧКВ–КШ) назначалась 10 (6,6%) пациентам, но была осуществлена только 4 (2,6%). Консервативная стратегия избиралась для 9 (6%) больных, однако была реализована 18 (12%) пациентам. Госпи-

тальная летальность ($15,3 \pm 4,2$ дня) в общей когорте составила 8,7%. В группе ЧКВ – 5,8%, в группе КШ – 8%, при консервативной стратегии – 27,8%.

Заключение. Большинство больных с ОКСбпST и МСП являются кандидатами на экстренное или срочное ЧКВ, которое может быть успешно реализовано. Однако значительная часть пациентов должны рассматриваться в качестве кандидатов на выполнение КШ, способного улучшить прогноз. В силу ряда обстоятельств существенная часть больных, требующая реваскуляризации методом КШ, не получают ее в оптимальные сроки, что приводит к конверсии ряда пациентов с ОКСбпST в группу консервативной терапии, ассоциированной с крайне неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, многососудистое поражение, стратегии реваскуляризации, чрескожное коронарное вмешательство, коронарное шунтирование.

Hospital results of treatment of acute coronary syndrome without ST-segment elevation in multivessel coronary artery disease, depending on the method and strategies of revascularization

L.S.Barbarash, V.I.Ganyukov, V.A.Popov, R.S.Tarasov, S.A.Torgunakov, N.A.Kochergin, O.L.Barbarash

Abstract

Aim. The purpose of the study was to evaluate the hospital outcomes of different approaches to the treatment of patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (non-STEMI) with multivessel disease (MV) based on the single-center registry.

Methods. One hundred fifty non-STEMI patients were enrolled in the study in 2012. The inclusion criteria was verified two or more significant ($\geq 70\%$) stenosis of the epicardial arteries and/or $\geq 50\%$ stenosis of the left main. The endpoints of the study were major adverse cardiac events (death, myocardial infarction, cerebrovascular accident, target vessel revascularization, bleeding).

Results. The strategy of revascularization for the majority of patients ($n=91$; 60,6%) was percutaneous coronary intervention (PCI), which was performed in 103 (68,6%) patients. Coronary artery bypass grafting (CABG) was recommended to 40 (26,6%) patients, but was implemented only in 25 (16,6%) patients. Hybrid strategy (PCI and CABG) recommended to 10 (6,6%) patients, but was made only in 4 (2,6%) cases. Conservative strategy was elected for 9 (6%) patients, but has been implemented in 18 (12%) patients. Hospital mortality ($15,3 \pm 4,2$ day) in the overall cohort was 8,7%. In PCI group – 5,8%, 8% in CABG group, and 27,8% in conservative strategy group.

Conclusions. The majority of non-STEMI patients with MV disease are candidates for emergency or urgent PCI, which can be successfully performed. However, a significant proportion of patients should be considered as candidates for CABG. A significant proportion of patients requiring revascularization by CABG does not get it at the optimum time, which leads to the conversion of a number of non-STEMI patients to conservative therapy associated with a very poor prognosis.

Key words: acute coronary syndrome, multivessel disease, revascularization strategy, PCI, CABG.

Сведения об авторах

Барбараш Леонид Семенович – проф., акад. РАМН, гл. науч. сотр. ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Ганюков Владимир Иванович – д-р мед. наук, зав. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Попов Вадим Анатольевич – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. мультифокального атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН. E-mail: drpopov@mail.ru

Тарасов Роман Сергеевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Торгунаков Сергей Аркадьевич – канд. мед. наук, врач отд-ния рентгено-хирургических методов диагностики и лечения ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Кочергин Никита Александрович – мл. науч. сотр. лаб. интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. 9 НИИ КПССЗ СО РАМН

Острый коронарный синдром (ОКС) без подъема сегмента ST (ОКСбпST) регистрируется в 3–4 раза чаще инфаркта миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (ИМпST) [1]. Средние показатели заболеваемости ОКСбпST составляют 3 на 1 тыс. населения в 1 год и могут варьировать в разных странах [2]. Госпитальная летальность пациентов с ОКСбпST ниже, чем при ИМпST, и составляет 3–5% против 7%, однако этот показатель становится идентичным к 6-му месяцу наблюдения: 13% против 12% соответственно [1–4]. В отдаленном периоде смертность после ОКСбпST становится выше, чем смертность пациентов с ИМпST. Так, к 4-му году наблюдения отмечалось двукратное различие [5].

Среди факторов, которые, возможно, могут влиять на неблагоприятный прогноз у пациентов с ОКСбпST, – многососудистое поражение (МСП) коронарного русла, встречающееся не менее чем у 50% пациентов с данной патологией, а также неопределенность тактических подходов к реваскуляризации [6]. Следует учитывать, что в Европейских рекомендациях по реваскуляризации у больных с ОКСбпST опциями лечения могут быть как чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на обусловившем симптоме сосуде, так и полная реваскуляризация, включающая многососудистое стентирование и коронарное шунтирование (КШ). Выбор той или иной стратегии

реваскуляризации определяется множеством причин, среди которых – клинический статус пациента, особенности коронарной анатомии, а также предпочтения интервенционных кардиологов и кардиохирургов в конкретном центре [7].

В литературе отсутствуют сведения о рандомизированных исследованиях, сравнивающих методы ЧКВ и КШ у пациентов с ОКСбпST высокого риска при МСП, в том числе при рефрактерной стенокардии, тяжелой сердечной недостаточности и угрожающих жизни аритмиях. И, как правило, именно эта группа больных имеет тяжелое, критическое МСП коронарного русла. Не вызывает сомнения то обстоятельство, что таким пациентам следует обязательно проводить urgentную ангиографию с последующей реваскуляризацией [7, 8]. Однако ее вид и сроки реализации до сих пор не были определены и вызывают множество спорных мнений. Что лучше: ЧКВ или КШ в качестве предпочтительной стратегии при ОКСбпST с МСП? Если же предпочтение было отдано ЧКВ, то что лучше избрать в данной клинической ситуации – проводить одномоментно полную реваскуляризацию или же лечение должно происходить поэтапно, со стентированием в первую очередь сосуда, обусловившего симптом? Если реваскуляризацию проводить поэтапно, то что предпочтительнее избрать на II этапе – ЧКВ или КШ и в

какие сроки? И, пожалуй, самый главный вопрос: от чего зависит дифференцированный подход к выбору стратегии реваскуляризации? В проведенном нами исследовании сделаны лишь попытки ответить на некоторые из поставленных ранее вопросов.

Цель работы заключалась в оценке на основе данных проведенного одноцентрового регистрового исследования госпитальных результатов разных подходов к лечению больных с ОКСбпST и МСП.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов, последовательно поступавших в клинику Кемеровского кардиологического диспансера в 2012 г. с диагнозом ОКСбпST, у которых по результатам коронарографии было выявлено МСП. Под МСП понималось наличие стенозов двух и более основных эпикардиальных артерий и/или их крупных ветвей ($\geq 2,5$ мм) $\geq 70\%$ и/или стеноз ствола левой коронарной артерии (СЛКА) $\geq 50\%$.

Пациенты с ОКСбпST и МСП ($n=150$) характеризовались тяжелым течением заболевания: высоким риском неблагоприятных кардиальных исходов (среднее значение по шкале GRACE – $135 \pm 47,6$, причем 40% имели $GRACE \geq 140$), дополнительно к МСП значимый стеноз СЛКА диагностирован у 16% больных, сахарный диабет был у каждого четвертого пациента, ИМ в анамнезе отмечен у 45%, объективные признаки мультифокального атеросклероза (МФА) выявлены у 42% больных исследуемой выборки (табл. 1).

Согласно принятому в центре алгоритму тактика лечения пациентов с ОКСбпST и МСП определялась непосредственно после коронарографии междисциплинарным консилиумом специалистов в составе кардиолога, интервенциониста и кардиохирурга. В зависимости от выбранной стратегии всю когорту разделяли на 3 группы:

- 1) больные, которым было определено ЧКВ ($n=91$; 60,6%), – подгруппа ЧКВ;
- 2) пациенты, которым было определено выполнение КШ ($n=40$; 26,6%), – подгруппа КШ;
- 3) больные, которым рекомендовалось только консервативное лечение ($n=9$; 6%), – подгруппа консервативного лечения.

Помимо этого 10 (6,6%) пациентам был предложен гибридный вариант лечения – ЧКВ по поводу вызвавшего симптом стеноза с последующей операцией КШ.

Средняя длительность пребывания в стационаре составила $15,3 \pm 4,2$ дня (от 10 до 32 сут). На протяжении пребывания больных в стационаре в ряде случаев произошла конверсия выбранных стратегий лечения, что привело к фактической реализации разделения по группам в следующем виде: ЧКВ/КШ/консервативно – 107 (71,3%), 25 (16,6%), 18 (12%) соответственно. Сравнительная клинко-демографическая характеристика исследованных подгрупп представлена в табл. 2.

Конечными точками исследования были такие значимые неблагоприятные исходы, как смерть, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR), кровотечение (3 и более градаций по классификации Bleeding Academic Research Consortium – BARC), произошедшие в течение срока госпитализации. Кроме того, учи-

Таблица 1. Общая клинко-демографическая характеристика исследуемой выборки

Общее число больных с ОКСбпST и МСП	$n=150$
Средний возраст, лет	$61,6 \pm 9,8$ (35–82)
Мужской пол, n (%)	89 (58,9)
ФВ ЛЖ	$55,9 \pm 11,2$ (21–73)
Среднее значение GRACE, баллов	$135 \pm 47,6$ (63–328)
Пациенты с $GRACE \geq 140$, n (%)	60 (40)
Поражение СЛКА $\geq 50\%$, n (%)	24 (16)
ХПН, n (%)	14 (9,3)
Сахарный диабет, n (%)	36 (24)
ПИКС, n (%)	68 (45,3)
Артериальная гипертония, n (%)	134 (89,3)
МФА (стенозы 30% и более), n (%)	64 (42,6)
Резидуальные явления ОНМК, n (%)	9 (6)
Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: ФВ – фракция выброса; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХПН – хроническая почечная недостаточность.	

тывали все случаи вероятного и определенного тромбоза стента согласно определению Academic Research Consortium definition [9, 10]. Геморрагические осложнения распределялись на основании классификации BARC в 3 подгруппы:

- тип 0 – нет геморрагических осложнений;
- тип 1–2 – не влияющие на состояние пациента и не требующие увеличения срока госпитализации, применения дополнительных способов лечения или требующие нехирургических методов коррекции и/или изменения сроков лечения и его интенсивности;
- тип 3–5 – значительная кровопотеря, требующая выполнения гемотрансфузии, хирургической коррекции, а также фатальные кровотечения [10, 11].

Результаты

При проведении сравнительного анализа клинко-демографических показателей трех исследуемых подгрупп достоверное отличие между группами КШ и ЧКВ было зарегистрировано по числу пациентов с поражением СЛКА (36% против 8,4% соответственно; $p=0,009$) и диагностированными признаками МФА (60% против 37% соответственно; $p=0,06$). Другие статистически значимые различия изучаемых показателей наблюдались между группами пациентов с реваскуляризацией и консервативным лечением, подчеркивая неблагоприятный прогностический потенциал последней (см. табл. 2). Так, больные без реваскуляризации характеризовались более зрелым возрастом ($67,4 \pm 10,2$ года), преобладанием больных женского пола (67%), высоким риском неблагоприятных кардиальных исходов (среднее значение GRACE – $180,5 \pm 72,9$). Большинство (67%) больных этой группы имели в анамнезе ИМ, и каждый третий имел сопутствующий сахарный диабет.

В 1-е сутки от момента госпитализации реваскуляризация была выполнена 94 (62,6%) больным, из них 93 пациентам – при помощи ЧКВ и только одному больному – посредством КШ. Таким образом, в 1-е сутки от начала заболевания ЧКВ было выполнено 93 из 107 (86,9%) пациентам, тогда как КШ – только 1 из 25 (4%).

Анализ конверсии первоначально выбранной стратегии лечения представлен в табл. 3.

Таблица 2. Сравнительная клинико-демографическая характеристика исследуемых подгрупп, объединенных по принципу фактически реализованных лечебных стратегий к концу госпитального периода

Подгруппы	ЧКВ [#] (n=107)	КШ (n=25)	Консервативно (n=18)	p≤0,05 (ЧКВ против КШ)	p≤0,05 (ЧКВ про- тив консерватив- ного подхода)	p≤0,05 (КШ про- тив консерватив- ного подхода)
Средний возраст, лет	60,5±9,9	62,1±7,9	67,4±10,2		0,05	
Мужской пол, n (%)	66 (61,7)	17 (68)	6 (33)		0,04	0,05
ФВ ЛЖ, %	56,4±10,8	56,3±10,8	51,9±14,1			
Среднее значение GRACE, баллов	130,4±41,7	133,7±49,3	180,5±72,9		0,004	0,02
Поражение СЛКА≥50%, n (%)	9 (8,4)	9 (36)	6 (33)	0,0005	0,009	
ХПН, n (%)	10 (9,3)	2 (8)	2 (11,1)			
Сахарный диабет, n (%)	25 (23,4)	5 (20)	6 (33)			
ПИКС, n (%)	44 (41,1)	12 (48)	12 (67)			
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (87,9)	23 (92)	17 (94,4)			
МФА (стенозы 30% и более), n (%)	40 (37,4)	15 (60)	9 (50)	0,06		
Резидуальные явления ОНМК, n (%)	4 (3,7)	2 (8)	3 (16,6)			

[#]Подгруппа ЧКВ включила 4 пациентов с гибридным методом реваскуляризации, которым на I этапе выполнено ЧКВ в госпитальном периоде.

Таблица 3. Фактическая конверсия лечебных стратегий к концу госпитального периода

Конверсия	Число конверсий/летальных исходов
ЧКВ→КШ	0/0
ЧКВ→консервативная терапия/из них летальных исходов	2/1
	Смерть больного 78 лет на фоне рецидивирующего ИМ
	Отказ от ретроградной реканализации ХОКА без летального исхода
КШ→ЧКВ/из них летальных исходов	7/1
	Смерть больного 79 лет на фоне острого ИМ, острой сердечной недостаточности и после экстренного ЧКВ
	Шесть случаев связано с высоким риском КШ вследствие совокупности факторов (возраст, снижение ФВ ЛЖ, сопутствующая патология или отказ больного)
КШ→консервативная терапия/из них летальных исходов	8/2
	Смерть больного 56 лет на фоне рецидива ИМ при подготовке к КШ
	Смерть больного 72 лет от рецидива ИМ, отказ от КШ в связи с выявленным онкологическим процессом
	Семь случаев связано с высоким риском КШ вследствие совокупности факторов (возраст, снижение ФВ ЛЖ, сопутствующая патология или отказ больного)
Консервативная терапия→ЧКВ/из них летальных исходов	1/0
	ЧКВ выполнено больному 76 лет на фоне отрицательной динамики клинической картины
Консервативная терапия→КШ/из них летальных исходов	0/0

Примечание. ХОКА – хроническая окклюзия коронарной артерии.

Наибольшее число случаев зарегистрировано после первоначального выбора в качестве метода лечения КШ: стратегия лечения была изменена 15 пациентам, что от первоначальной группы КШ (n=40) составило 37,5%. Семь больных «перешли» в группу ЧКВ, причем один из пациентов умер на фоне прогрессирования ишемии миокарда и выполненного по этому поводу экстренного ЧКВ; 8 больных «перешли» в группу консервативного лечения, из них 2 пациента умерли на фоне рецидивирующего ИМ на этапе подготовки к КШ. Основной причиной пересмотра стратегии КШ на консервативный подход был крайне высокий риск оперативного вмешательства, ассоциированный с пожилым возрастом, женским полом, тяжелой сопутствующей патологией, ожирением, снижением глобальной сократительной способности левого желудочка (ЛЖ), клапанной патологией и неудовлетворительным состоянием дистального коронарного русла.

В группе ЧКВ двум пациентам эндоваскулярная процедура не выполнена, и проводилось консервативное лечение. Отказ от выполнения ЧКВ в одном случае основывался на признании нецелесообразной реканализации хронической окклюзии при стабилизации состояния пациента. В дру-

гом случае ЧКВ у 78-летнего больного было отсрочено в связи с высоким риском, связанным с тяжелым множественным поражением коронарных артерий и сложной морфологией, требующей выполнения технически сложной процедуры. В результате больной умер на фоне рецидивирующего ИМ, не получив реваскуляризации.

Госпитальные результаты, касающиеся конечных точек исследования у анализируемых пациентов, отражены в табл. 4. Хотя бы одно значимое неблагоприятное явление было зарегистрировано у 15 (10%) пациентов, из них умерли 13 (8,6%), ИМ или его рецидив отмечены также у 13 (8,6%) больных. При этом у 11 из 13 больных смертельный исход был связан с ИМ. У одного больного смерть стала следствием прогрессирования сердечной недостаточности после ЧКВ на фоне низкой глобальной сократительной способности миокарда в сочетании с тяжелой митральной недостаточностью. Еще один больной умер после выполнения операции КШ в результате декомпенсации хронической сердечной недостаточности в рамках полиорганной.

Серьезные геморрагические осложнения (3 и более градаций по классификации BARC) отмечены в 6 (4%) случаях, все они были связаны с КШ. TVR

Таблица 4. Госпитальные результаты по конечным точкам в подгруппах, объединенных по принципу фактически реализованных лечебных стратегий, и в целом в группе ОКСбпСТ с МСП

Подгруппы	ЧКВ (n=107)	КШ (n=25)	Консерва- тивно (n=18)	ОКСбпСТ с МСП (n=150)	p≤0,05 (ЧКВ против КШ)	p≤0,05 (ЧКВ про- тив консерватив- ного подхода)	p≤0,05 (КШ против консервативного подхода)
Летальность, n (%)	6 (5,6)	2 (8)	5 (27,7)	13 (8,6)		0,009	
ИМ, n (%)	7 (6,5)	1 (4)	5 (27,7)	13 (8,6)		0,02	
ОНМК	0	0	0	0			
Геморрагические осложне- ния по BARC, тип 1–2, n (%)	1 (0,9)	0	0	1 (0,7)			
Геморрагические осложне- ния по BARC, тип 3–5, n (%)	0	6 (24)	0	6 (4)	0,0003		
TVR, n (%)	3 (2,8)	0	–	3 (2)			

потребовалась 3 (2%) больным и ассоциировалась с тромбозом стента. В группах ЧКВ, КШ и медикаментозного лечения по крайней мере одно значимое неблагоприятное явление наблюдалось в 6,5, 12 и 27,7% случаев соответственно.

Сравнительный анализ госпитальных исходов по группам показал наихудшие результаты в группе консервативного лечения, где обобщенный показатель значимых неблагоприятных исходов зарегистрирован у 5 (27,7%) пациентов, все они оказались фатальными и закончились летальным исходом. Каждый из пяти случаев госпитальной летальности был непосредственно связан с рецидивирующим ИМ и его осложнениями (в первую очередь с прогрессирующей острой сердечной недостаточностью).

Вероятный и определенный тромбоз стента, согласно определению Academic Research Consortium definition [9], отмечен у 3 (2,8%) больных группы ЧКВ, что послужило поводом к повторной реваскуляризации, которая была проведена только в этой подгруппе исследования. Каждый из трех случаев тромбоза стента стал причиной ИМ и в одном случае закончился летальным исходом.

Анализируя летальные случаи в исследуемой группе больных с ОКСбпСТ и МСП, можно отметить, что основной причиной смертельного исхода было прогрессирование основного патологического процесса (рецидивирующее течение ОКС) в сочетании с острой сердечной недостаточностью. Госпитальная летальность в группе пациентов с конверсией от выбранной стратегии реваскуляризации к консервативному лечению составила 30% (см. табл. 3). Из общего числа умерших – 13 (100%) – отказано в реваскуляризации было 5 (38%) пациентам. При этом 4 (30,7%) больным не было выполнено изначально рекомендованного метода реваскуляризации (1 – ЧКВ, 3 – КШ), тогда как 8 (62%) умерли после процедуры реваскуляризации (6 после ЧКВ, 2 после КШ).

Обсуждение

Проведенное исследование основано на анализе результатов лечения пациентов, последовательно поступивших в клинику, и имеет все ограничения, свойственные наблюдательным проектам. Основной целью этой работы являются анализ госпитальных результатов лечения больных с ОКСбпСТ и МСП в условиях обычной клинической практики и определение роли разных методов и стратегий реваскуляризации для лечения представленной группы больных.

В современных рекомендациях определена стратегия инвазивного лечения больных с

ОКСбпСТ высокого риска (пациенты с индексом GRACE>140). Этой группе больных абсолютно показано выполнение раннего инвазивного лечения (менее 24 ч от поступления) [7, 12, 13]. Пациентов, вошедших в наше исследование, можно условно отнести к обсуждаемой группе больных с учетом того, что они имели диагноз ОКСбпСТ, МСП коронарного русла и средний индекс GRACE – 135±47,6. В обычной клинической практике Кемеровского кардиологического диспансера в 2012 г. стандарты раннего инвазивного лечения ОКСбпСТ высокого риска у больных с МСП по тем или иным причинам удалось соблюсти только у 94 (62,6%) больных. При этом подавляющее большинство реваскуляризаций, проведенных в 1-е сутки от момента поступления, было выполнено эндоваскулярным способом (93 пациентам – при помощи ЧКВ и одному больному – КШ). Тем не менее к концу госпитального периода реваскуляризацию получили 88% больных. Из них 71,3% произведено стентирование коронарных артерий, а 16,6% – открытая операция на сердце. Анализируя эти цифры, можно отметить, что частота реализации стратегии КШ для данной группы пациентов оказалась несколько выше в нашем исследовании в сравнении с результатами, представленными в литературе, где фигурирует цифра 10% КШ для больных с ОКСбпСТ во время первичной госпитализации [7, 14]. С учетом того, что в представленной нами когорте исключительно все пациенты имели МСП, этот факт не вызывает удивления. Более того, реальная потребность в срочной реваскуляризации методом КШ в когорте больных с МСП может значительно превышать этот показатель.

Анализ случаев конверсии первоначально выбранной стратегии реваскуляризации показал, что очень часто (в 37,5%) первоначально выбранная стратегия реваскуляризации при помощи КШ была изменена на другой вид лечения, что было обусловлено как объективными, так и субъективными факторами. В связи с этим обращает на себя внимание тот факт, что госпитальная летальность больных, первоначально планируемыми на КШ, но в итоге имеющих только консервативную терапию, является крайне высокой – 20%. Если же любая стратегия реваскуляризации (ЧКВ или КШ) менялась на консервативное лечение, то каждый третий такой случай заканчивался фатальным исходом. При этом получается, что в ряде клинических ситуаций причину отказа от реваскуляризующих процедур нельзя признать вполне обоснованной, как то: наличие высокого индекса массы тела, пожилой возраст, прием антиагрегантных препаратов.

Госпитальная летальность в общей группе пациентов с ОКСбпST, по данным литературы, составляет 3–5% [1, 3, 4]. В этой связи несколько выбиваются из общей тенденции цифры летальности в исследовании Y.Ben-Gal и соавт. (2010 г.) [14], в котором КШ сравнивали с ЧКВ у пациентов с ОКСбпST высокого риска при МСП. Несмотря на то, что данная группа в целом явно тяжелее, чем общая группа больных с ОКСбпST, авторы демонстрируют лишь 2,5 и 2,1% ($p=0,69$) – тридцатидневную смертность для КШ и ЧКВ соответственно. Вероятно, это связано с тем, что из анализа были исключены пациенты с кардиогенным шоком и тяжелой сопутствующей патологией. Результаты нашего анализа кажутся более приближенными к обычной клинической практике, так как наше исследование выполнено в группе ОКСбпST высокого риска и МСП у последовательно поступивших больных без использования критериев исключения. В целом в нашей исследуемой группе госпитальная летальность составила 8,6% (по подгруппам: ЧКВ/КШ/консервативно – 5,6/8/27,7%). Несмотря на то, что число геморрагических осложнений типа 3–5 по BARC было достоверно выше в подгруппе КШ, чем в подгруппе ЧКВ, этот показатель не носил фатального характера и не ассоциировался с необходимостью существенного изменения плана лечения. Так, из 6 случаев кровотечений после КШ только одно послужило показанием к рестернизации, тогда как 5 других случаев стали основанием лишь к переливанию свежзамороженной плазмы и эритроцитарной массы.

Необходимо подчеркнуть, что летальность в подгруппе консервативного лечения – 27,7 и 30% среди лиц с конверсией от одного из методов реваскуляризации к консервативному лечению – это показатель, зарегистрированный только в сроки 15,3±4,2 дня от начала госпитализации. Можно предположить, что летальность в данной группе больных значимо увеличивается в отдаленном периоде времени, что согласуется с данными регистров ОКСбпST [1, 3–5].

Важным результатом нашего анализа является полученная крайне высокая частота вновь возникшего или рецидивирующего ИМ и летальности в группе консервативного лечения (до 27,7%). Несмотря на то, что наше исследование не носило рандомизированный характер и в целом в подгруппе медикаментозного лечения состояние больных было тяжелее, чем в двух подгруппах реваскуляризации, на основании полученных данных нам представляется возможным выдвинуть гипотезу о том, что лечение пациентов консервативной подгруппы может быть улучшено при своевременном и более частом выполнении реваскуляризирующих вмешательств. Результатирующими лечебными стратегиями здесь могут быть два пути: с одной стороны, более частое и более раннее применение КШ, а с другой – ЧКВ в условиях бивентрикулярной поддержки (экстракорпоральной мембранной оксигенации), которая как альтернативная стратегия реваскуляризации может быть применена у категории тяжелобольных, представляющих крайне высокий риск для проведения КШ.

Заключение

Большинство больных с ОКСбпST и МСП являются кандидатами на экстренное или сроч-

ное ЧКВ, которое может быть реализовано в большинстве случаев. Тем не менее существуют пациенты, предпочтительной стратегией для которых является КШ. Существенная доля больных, определяемая на реваскуляризацию методом КШ, не получают ее, или операция выполняется не в оптимальные сроки, что повышает вероятность развития у пациентов с данной патологией неблагоприятного исхода. Решение данной проблемы возможно путем совершенствования организационных подходов к системе оказания помощи пациентам с ОКС и увеличения доступности реваскуляризирующих процедур в ранние сроки госпитализации.

Литература

1. Yeh RW, Sidney S, Chandra M et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155–65.
2. Fox KA, Eagle KA, Gore JM et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009–GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095–101.
3. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–13.
4. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285–93.
5. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18–26.
6. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364: 226–35.
7. Christian W, Hamm CB, Bassand JP et al. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
8. Wijns W, Kolb P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501–55.
9. Cutlip DE, Windecker S, Mehan R et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–51.
10. Mehan R, Rao SV, Bhatt DL et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: A consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
11. Hicks KA, Stockbridge NL, Targum SL, Temple RJ. Bleeding Academic Research Consortium Consensus report: The Food and Drug Administration perspective. *Circulation* 2011; 123: 2664–5.
12. Mehta SR, Granger CB, Boden WE et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 360: 2165–75.
13. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA et al. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1416–24.
14. Ben-Gal Y, Moses JW, Mehan R et al. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2010; 3: 1059–67.

И.И. Чукаева¹, И.В. Комарова¹, А.В. Кравченко², Т.Е. Кушакова²

Гендерный фактор и риск развития факторов сердечно-сосудистых заболеваний у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, кафедра поликлинической терапии №2 лечебного факультета, Москва

²ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

Резюме

Цель работы. Выявить гендерную роль в развитии традиционных и «новых» факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохранной функцией иммунной системы и естественным течением ВИЧ-инфекции, получающих антиретровирусную терапию (АРВТ).

Материалы и методы. Обследовали 21 ВИЧ-инфицированного пациента с естественным течением ВИЧ-инфекции без сопутствующих хронических заболеваний, 106 ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, без сопутствующих хронических заболеваний, контрольную группу (КГ) составили 39 пациентов без ВИЧ-инфекции, без сопутствующих хронических заболеваний. У всех пациентов был оценен липидный, углеводный, провоспалительный и прокоагулянтный профиль.

Результаты. Выявлен достоверно более низкий уровень общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) у ВИЧ-инфицированных мужчин с естественным течением инфекции, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, и из КГ. Также нами выявлен достоверно более высокий уровень α -фактора некроза опухоли (α -ФНО) у мужчин и женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции, чем у мужчин и женщин из группы ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, и КГ. Выявлен достоверно более высокий фактор Виллебранда (ФВ) у ВИЧ-инфицированных мужчин с естественным течением инфекции, чем у ВИЧ-инфицированных женщин с естественным течением инфекции и мужчин, получающих АРВТ, и из КГ.

Заключение. Можно считать, что у ВИЧ-инфицированных пациентов имеет место протективная роль женского пола в развитии традиционных и «новых» факторов риска (ФР) развития ССЗ и что эффективная АРВТ помогает уменьшить их выраженность у ВИЧ-инфицированных лиц мужского пола.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, гендерный фактор, ВИЧ, антиретровирусная терапия.

Gender factor and risk of the development cardiovascular diseases in HIV – infected patients with safe immune function

I.I.Chukayeva, I.V.Komarova, A.V.Kravchenko, T.E.Kushakova

Summary

Aim. To evaluate the role of gender factor in the development of traditional and «new» cardiovascular risk factors in HIV – infected naïve and on antiretroviral therapy patients with safe immune function.

Materials and methods. We have examined 21 naïve HIV – infected patients without chronic diseases, 106 HIV – infected patients on antiretroviral therapy without chronic diseases, in control group was included 29 patients without HIV infection and chronic diseases. In all patients was evaluated lipid, carbohydrate, inflammatory and coagulator profile.

Results. We have discovered significant lower level of total cholesterol, low density lipoproteins and high density lipoproteins in naïve HIV – infected man in comparison with HIV – infected patients man on antiretroviral therapy and men in control group. Also we have discovered significant higher level of tumor necrosis factor – α in naïve HIV – infected men and women in comparison with HIV – infected men and women on antiretroviral therapy and men and women in control group. We have found significant higher level of WF in naïve HIV – infected men in comparison with naïve HIV – infected women and HIV – infected men on antiretroviral therapy and men in control group.

Conclusion. Based on received data we can conclude, that in HIV – infected patients is retained the protection role of female sex in the development of traditional and «new» risk factors and effective antiretroviral therapy helps to decrease theirs expression in HIV – infected men.

Key words: cardiovascular diseases, risk factors, gender factor, HIV, antiretroviral therapy.

Сведения об авторах

Чукаева Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Комарова Ирина Владимировна – ассистент каф. поликлинической терапии №2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Кравченко Алексей Викторович – д-р мед. наук, проф., ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

Кушакова Татьяна Евгеньевна – аспирантка ФБУН Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – одна из ведущих причин смертности. Большое значение в развитии ССЗ придается роли факторов риска (ФР). В то же время есть данные о протективной роли женского пола в развитии ФР ССЗ. Эстрогенный гормональный фон оказывает положительное влияние на липидный, углеводный, провоспалительный и прокоагулянтный профили. У лиц женского пола в сравнении с мужчинами ниже уровни общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов (ТГ) и выше уровень ЛПВП. Причем степень влияния эстрогенов на разные фракции липидного профиля неодинакова. Уровень ОХС и ЛПНП ниже на 5–15%, ТГ на 20–25%, ЛПВП выше на 10% [1, 2]. Это различие начинает наиболее ярко проявляться после полового созревания и нивелируется после достижения женщинами 70-летнего возраста и мужчинами 60-летнего возраста [3]. Известно также протективное действие женского пола на углеводный профиль. Эстрогены подавляют печеночный глюконеогенез, оказывают протективное действие на р-клетки поджелудочной железы, участвуют в регуляции биосинтеза и секреции инсулина, влияют на пролиферативные процессы клеток островков Лангерганса [4, 5]. При снижении уровня эстрогенов снижается чувствительность к инсулину, повышается тощачевой уровень глюкозы [6, 7]. Эстрогены оказывают воздействие и на систему гемостаза. Есть данные о том, что у женщин в постменопаузе выше уровень фактора Виллебранда (ФВ), фибриногена и VII фактора [8]. Эстрогены также оказывают влияние на провоспалительный профиль. У женщин в постменопаузе уровни С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) выше, чем у женщин в пременопаузе [9, 10].

В то же время сведений о роли гендерного фактора в развитии ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов недостаточно. Есть данные о более высоком уровне ХС ЛПВП у ВИЧ-инфицированных женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции, чем у мужчин [11, 12]. Было выявлено также, что у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением инфекции и сохраненной менструальной функцией гиперинсулинемия встречается реже, чем у женщин в постменопаузе [13]. Данные о роли гендерного фактора в развитии изменений в провоспалительном и прокоагулянтном профиле у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением инфекции в настоящее время нет. Недостаточно также данных о роли гендерного фактора в развитии ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию (АРВТ).

Целью исследования было выявление роли гендерного фактора в развитии традиционных и «новых» ФР ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов с сохраненной функцией иммунной системы с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих АРВТ.

Материалы и методы

Обследовали 21 пациента с естественным течением ВИЧ-инфекции в возрасте 25–40 лет (средний возраст $31,95 \pm 0,84$ года), из них 52% мужчин, 53% из всех обследованных пациентов курящие,

без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень $CD4^+$ клеток – $399,05 \pm 159,47$ кл/мл, с длительностью естественного течения ВИЧ-инфекции не более 5 лет и не получавших АРВТ, и 106 пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих АРВТ (42% получают ингибиторы протеазы, 58% – ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), 55% мужчины, 47% из всех обследованных пациентов курящие, без сопутствующих хронических заболеваний, средний уровень $CD4^+$ клеток – $480,8 \pm 172,75$. Контрольную группу (КГ) составили 39 пациентов (средний возраст $32,08 \pm 0,84$ года), 46% мужчины, 33% из всех обследованных пациентов курящие, без сопутствующих хронических заболеваний.

У всех пациентов определяли уровни ОХС, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП, ТГ, апопротеина В (апо-В), глюкозы, а также маркеров воспаления [α -ФНО, интерлейкинов 12 и 18 (ИЛ-12, -18)], гомоцистеина, ФВ, эндотелина, тромбомодулина. Измерение уровней ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, ХС ЛПВП, ТГ, апо-В, глюкозы в плазме крови проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Architect ci8200 (АВВОТТ, США). Уровни инсулина, гомоцистеина определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Immulite 2000, Siemens, США. Уровни α -ФНО, ИЛ-12, -18, эндотелина, тромбомодулина измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных планшетов. Уровень ФВ определяли реакцией агглютинации.

Статистическую обработку данных производили с использованием пакета статистической обработки данных Statistica 8.0. Числовые данные приведены в виде медианы (25% процентиль – 75% процентиль). Сравнение средних показателей производили с помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля. Для оценки достоверности различий между двумя группами использовали критерий Манна – Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами выявлены достоверно более высокие уровни ОХС и ХС ЛПНП у ВИЧ-инфицированных мужчин, получающих АРВТ, и у мужчин из КГ, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением ВИЧ-инфекции; в то время как у женщин достоверных различий по этим показателям отмечено не было. Также в группе с естественным течением ВИЧ-инфекции уровни ОХС и ХС ЛПНП были достоверно ниже у мужчин, чем у женщин. Учитывая, что для ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением инфекции характерно снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП, достоверно более высокие уровни ОХС и ХС ЛПНП у женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции, чем у мужчин, может говорить о сохранении у первых протективного действия эстрогенов, препятствующих развитию характерных для ВИЧ-инфекции изменений липидного профиля. Достоверное повышение уровней ОХС и ХС ЛПНП у ВИЧ-инфицированных мужчин, получающих эффективную АРВТ, по сравнению с их уровнями у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением инфекции (достоверных различий по уровню ОХС и ХС ЛПНП по сравнению с КГ не получено), может

	ВИЧ-инфицированные на АРВТ		ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции		Контрольная группа		Достоверность различий
	1 муж.	2 жен.	3 муж.	4 жен.	5 муж.	6 жен.	
ОХС, ммоль/л	4,6 (4,04–5,45)	4,33 (3,97–5,24)	3,17 (2,45–3,69)	4,01 (3,52–4,84)	4,63 (3,34–4,99)	4,16 (3,66–4,62)	$p(1-3) < 0,05$ $p(3-5) < 0,05$
ЛПНП, ммоль/л	2,52 (2,15–3,06)	2,34 (2,09–2,88)	1,72 (1,25–1,84)	2,37 (2,12–2,54)	2,61 (2,16–3,03)	2,29 (1,94–2,59)	$p(1-3) < 0,05$ $p(3-5) < 0,05$
ЛПОНП, ммоль/л	0,63 (0,37–0,9)	0,54 (0,38–0,71)	0,44 (0,31–1,01)	0,42 (0,35–0,44)	0,5 (0,42–0,71)	0,29 (0,27–0,42)	$p(2-6) < 0,05$ $p(5-6) < 0,05$
ЛПВП, ммоль/л	1,35 (1,14–1,49)	1,46 (1,32–1,64)	1,04 (0,75–1,12)	1,33 (1,23–1,99)	1,3 (0,99–1,55)	1,42 (1,11–1,61)	$p(1-2) < 0,05$ $p(1-3) < 0,05$ $p(3-4) < 0,05$ $p(3-5) < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,37 (0,8–1,97)	1,17 (0,82–1,55)	0,96 (0,68–2,2)	0,92 (0,76–0,97)	1,1 (0,91–1,55)	0,63 (0,58–0,88)	$p(2-6) < 0,05$ $p(4-6) < 0,05$ $p(5-6) < 0,05$
апо-В, г/л	0,83 (0,68–1,12)	0,77 (0,59–0,99)	0,65 (0,41–0,92)	0,69 (0,58–0,81)	0,8 (0,64–1,03)	0,72 (0,59–0,85)	$p(1-3) < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	4,43 (3,89–4,88)	4,29 (4,08–4,63)	4,51 (3,92–4,66)	4,36 (4,08–4,88)	4,39 (3,68–5,11)	4,62 (4,16–5,07)	$p < 0,05$
Инсулин, мкМЕ/мл	2,01 (2,0–8,33)	2,0 (2,0–2,5)	2,0 (2,0–5,76)	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (2,0–2,92)	2,0 (2,0–4,64)	$p < 0,05$
RBP 4 мк/мл	67,4 (50,0–87,8)	67,7 (41,0–81,1)	69,93 (44,0–98,7)	55,1 (34,1–66,9)	76,3 (61,4–90,20)	75,1 (64,0–92,8)	$p(2-6) < 0,05$ $p(4-6) < 0,05$

	ВИЧ-инфицированные на АРВТ		ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции		Контрольная группа		Достоверность различий
	1 муж.	2 жен.	3 муж.	4 жен.	5 муж.	6 жен.	
α -ФНО, пг/мл	1,9 (0,7–2,8)	1,6 (1,0–2,8)	3,7 (2,8–9,3)	5,21 (2,6–10,6)	1,0 (0,4–2,4)	1,7 (0,8–3,15)	$p(1-3) < 0,05$ $p(2-4) < 0,05$ $p(3-5) < 0,05$ $p(4-6) < 0,05$
ИЛ-12, пг/мл	0,0 (0,0–2,1)	0,0 (0,0–2,1)	0,0 (0,0–2,1)	0,0 (0,0–2,1)	0,0 (0,0–2,1)	0,0 (0,0–0,0)	$p < 0,05$
ИЛ-18, пг/мл	234,4 (155,6–517,7)	186,7 (124,1–321,8)	372,8 (185,5–889,4)	302,0 (130,7–651,7)	202,9 (114,9–489,8)	188,75 (116,85–335,5)	$p < 0,05$

говорить о нормализации липидного профиля на фоне адекватного лечения [14]. Выявленный нами достоверно более высокий уровень ХС ЛПОНП у женщин, получающих АРВТ, чем у женщин из КГ, может говорить о нивелировании этого защитного механизма эстрогенов на фоне проведения АРВТ. Выявлен достоверно более высокий уровень ХС ЛПВП у ВИЧ-инфицированных мужчин, получающих АРВТ, и у мужчин из КГ (достоверных различий по уровню ЛПВП в указанных группах не получено), по сравнению с ВИЧ-инфицированными мужчинами с естественным течением инфекции, что также может говорить о антиатерогенных изменениях в липидном профиле у мужчин на фоне проведения эффективной АРВТ. Нами выявлен также достоверно более высокий уровень ХС ЛПВП у женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающих АРВТ, чем у мужчин из соответствующих групп, что говорит о сохранении протективного влияния женского пола на уровень ХС ЛПВП на фоне ВИЧ-инфекции. Выявлен также достоверно более высокий уровень ТГ у ВИЧ-инфицированных женщин в обеих группах, чем у женщин из КГ, что может говорить о нивелировании влияния эстрогенов на уровень ТГ на фоне ВИЧ-инфицирования. Это предположение подтверждается тем, что между мужчинами и женщинами в группах с естественным течением ВИЧ-инфекции и получающими АРВТ отсутствуют отличия по уровню ТГ, в то время как в КГ

получены достоверные различия по уровню ТГ между лицами мужского и женского пола. Отмечен также достоверно более высокий уровень апо-В у ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих АРВТ, чем у ВИЧ-инфицированных пациентов с естественным течением инфекции, что может являться проатерогенным фактором. Достоверных различий по уровням глюкозы и инсулина получено не было. Выявлен достоверно более высокий уровень RBP-4 у женщин из КГ, чем у ВИЧ-инфицированных женщин из обеих групп. Среди мужчин достоверных различий по уровню RBP-4 получено не было (табл. 1).

При оценке провоспалительного профиля выявлен достоверно более высокий уровень α -ФНО у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин с естественным течением инфекции, чем у ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин, получающих АРВТ, и мужчин и женщин из КГ соответственно, что может говорить о более высоком провоспалительном статусе на фоне естественного течения ВИЧ-инфекции и снижении его на фоне применения АРВТ. Достоверных различий по уровням ИЛ-12 и ИЛ-18 получено не было (табл. 2).

При оценке прокоагулянтного профиля был выявлен достоверно более высокий уровень гомоцистеина у ВИЧ-инфицированных мужчин, с естественным течением инфекции и получающих АРВТ, чем у женщин из соответствующих групп, что может говорить о более высоком риске

Таблица 3. Прокоагулянтный профиль

	ВИЧ-инфицированные на АРВТ		ВИЧ-инфицированные с естественным течением ВИЧ-инфекции		Контрольная группа		Достоверность различий
	1 муж.	2 жен.	3 муж.	4 жен.	5 муж.	6 жен.	
ФВ, %	132 (110–188)	132 (98–188)	220 (188–220)	173 (110–188)	132 (98–188)	132 (98–188)	$p(1-3) < 0,05$ $p(3-4) < 0,05$ $p(3-5) < 0,05$
Эндотелин, нг/мл	0,02 (0,0–0,1)	0,02 (0,0–0,2)	0,1 (0,0–0,3)	0,01 (0,0–0,1)	0,02 (0,0–0,1)	0,01 (0,0–0,25)	$p < 0,05$
Тромбомодулин, нг/мл	4,62 (2,4–10,9)	4,77 (1,9–9,4)	4,21 (1,5–5,59)	5,4 (1,8–8,30)	6,5 (2,3–8,3)	2,21 (1,76–4,33)	$p < 0,05$
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,8 (12,1–17,7)	11,3 (10,0–13,5)	15,3 (12,8–18,5)	10,21 (9,06–11,7)	12,1 (11,0–15,3)	11,9 (9,82–18,2)	$p(1-2) < 0,05$ $p(3-4) < 0,05$

тромботических осложнений у ВИЧ-инфицированных мужчин, чем у женщин. Выявлен достоверно более высокий уровень ФВ у ВИЧ-инфицированных мужчин с естественным течением инфекции, чем у женщин с естественным течением ВИЧ-инфекции и мужчин, получающих АРВТ, и из КГ (табл. 3).

Заключение

Исходя из полученных в исследовании данных, можно сделать вывод о сохранении у ВИЧ-инфицированных пациентов протективного влияния женского пола на уровень ЛПВП и нивелирования его влияния на уровень ТГ. Учитывая достоверно более низкий уровень α -ФНО как у мужчин, так и у женщин, получающих АРВТ, по сравнению с ВИЧ-инфицированными пациентами с естественным течением инфекции, можно сделать вывод и о снижении провоспалительного профиля на фоне проведения эффективной АРВТ вне зависимости от пола, что можно расценить как кардиопротективный фактор. Учитывая достоверно более низкие показатели прокоагулянтного профиля у женщин с ВИЧ-инфекцией, чем у мужчин, и снижение их уровня на фоне проведения АРВТ, можно предположить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов женский пол ассоциирован с более низким риском развития тромбозов и что этот риск у мужчин снижается на фоне проведения эффективной АРВТ.

Таким образом, можно заключить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняется протективная роль женского пола в развитии традиционных и «новых» ФР развития ССЗ и эффективная АРВТ помогает уменьшить их выраженность у ВИЧ-инфицированных лиц мужского пола.

Литература

1. Kovanen PT, Brown MS, Goldstein JL. Increased binding of LDL to liver membranes from rats treated with 17- α -ethinyl estradiol. *J Biol Chem* 1979; 254: 11367–73.
2. Tikkanen MJ, Nikkila EA, Kuusi T, Sipinen S. HDL-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 1113–7.

3. Freedman DS, Jacobsen SJ, Barboriak JJ et al. Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 1990; 81 (5): 1498–506.

4. Nadal A, Alonso-Magdalena P, Soriano S et al. The pancreatic beta-cell as a target of estrogens and xenoestrogens: Implications for blood glucose homeostasis and diabetes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 304 (1–2): 63–8.

5. Louet JF, LeMay C, Mauvais-Jarvis F. Antidiabetic actions of estrogen: insight from human and genetic mouse models. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6 (3): 180–5.

6. Liu ML, Xu X, Rang WQ et al. Influence of ovariectomy and 17 β -estradiol treatment on insulin sensitivity, lipid metabolism and post-ischemic cardiac function. *Int J Cardiol* 2004; 97 (3): 485–93.

7. Barros RP, Machado UF, Gustafsson JA. Estrogen receptors: new players in diabetes mellitus. *Trends Mol Med* 2006; 12 (9): 425–31.

8. Meilahn EN, Kuller LH, Matthews KA, Kiss JE. Hemostatic factors according to menopausal status and use of hormone replacement therapy. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 445–55.

9. Sites CK, Toth MJ, Cushman M et al. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002; 77: 128–35.

10. Cioffi M, Esposito K, Vietri M et al. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002; 41: 187–92.

11. El-Sadr WM, Mullin CM, Carr A et al. Effects of HIV disease on lipid, glucose and insulin levels: results from a large antiretroviral-naïve cohort. *HIV Med* 2005; 6 (2): 114–21.

12. Denué BA, Alkali MB, Abjab AU et al. Changes in Lipid Profiles and Other Biochemical Parameters in HIV-1 Infected Patients Newly Commenced on HAART Regimen Infectious Diseases. *Research and Treatment* 2013; 6: 7–14.

13. Hadigan C, Miller K, Corcoran C et al. Fasting Hyperinsulinemia and Changes in Regional Body Composition in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1932–7.

14. Grunfeld C, Kotler DP, Hamadeh R et al. Hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989; 86: 27–31.

15. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM et al. Increased Cardiovascular Disease Risk Indices in HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 44–54.

16. Dolan SE, Hadigan C, Killilea KM et al. Increased Cardiovascular Disease Risk Indices in HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 44–54.

*

А.В.Ваваев¹, А.Д.Турашев¹, А.В.Ваваева², Н.М.Кутузова², А.В.Максименко¹

Влияние компонентов окислительно-восстановительного взаимодействия на сравнительный фибринолиз фибринового сгустка в модельной системе *in vitro*

¹Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России, Москва;

²ФГБОУ ВПО Московский педагогический государственный университет, Москва

Резюме

Цель исследования. Выяснить влияние на фибринолиз окислительно-восстановительных взаимодействий пероксида водорода и биферментного конъюгата супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталазы (СОД-ХС-КАТ), протекающих внутри или снаружи фибринового сгустка.

Материалы и методы. В модельной системе *in vitro* компоненты окислительно-антиоксидантного взаимодействия (H₂O₂ и СОД-ХС-КАТ) добавляли либо в тромбин-фибриногеновую смесь формирующегося фибринового сгустка, либо в омывающий его буферный раствор с урокиназой и плазминогеном для последующего определения скорости фибринолиза по изменениям абсорбции раствора и массе сохраняющегося сгустка.

Результаты. При разной локализации пероксид водорода ингибировал фибринолиз, придавая структуре сгустка резистентность к фибринолизу. Биферментный конъюгат встраивался в структуру сгустка, что снижало его антиоксидантное действие и фибринолиз. Одновременное присутствие в растворе или в сгустке обоих компонентов исследуемого окислительно-восстановительного взаимодействия обеспечивало наилучший фибринолиз.

Заключение. Полученные данные подчеркивают важность определения оптимума эффективных доз антиоксиданта и своевременность его введения для действенного фибринолиза в условиях окислительного стресса.

Ключевые слова: фибриновый сгусток, окислительный стресс, фибринолиз, пероксид водорода, антиоксиданты, биферментный конъюгат супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталаза, структура сгустка, резистентность к фибринолизу.

The influence of redox interaction components on comparative fibrinolysis *in vitro*

AV.Vavaev, AD.Turashev, AV.Vavaeva, NM.Kutuzova, AV.Maksimenko

Summary

Aim. To elicit the influence of redox interaction (hydrogen peroxide and superoxide dismutase-chondroitin sulphate-catalase /SOD-CHS-CAT/conjugate) on fibrinolysis within and outward fibrin clot.

Materials and methods. Hydrogen peroxide and SOD-CHS-CAT were added to thrombin/fibrinogen mixture of forming fibrin clot (within it) or in buffer solution with urokinase and plasminogen (outward clot) for further control of fibrinolysis in model system *in vitro*.

Results. Hydrogen peroxide induced fibrinolytic resistance at any localization of it. Conjugate of SOD-CHS-CAT incorporated in fibrin clot decreasing antioxidant action and fibrinolysis. Simultaneous presence of bienzyme conjugate and hydrogen peroxide conducted the most high fibrinolysis.

Conclusion. Optimum of effective antioxidant doses and timeliness of its administration are determinant for efficient fibrinolysis at oxidative stress.

Key words: fibrin clot, oxidative stress, fibrinolysis, hydrogen peroxide, antioxidants, bienzyme superoxide dismutase-chondroitin sulphate-catalase conjugate, clot structure, resistance to fibrinolysis.

Сведения об авторах

Ваваев Александр Владимирович – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. биохимической инженерии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России

Турашев Аскар Дамирович – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. биохимической инженерии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России

Ваваева Анна Владимировна – ассистент каф. органической и биологической химии ФГБОУ ВПО МПГУ

Кутузова Нина Михайловна – д-р биол. наук, проф., зав. каф. органической и биологической химии ФГБОУ ВПО МПГУ

Максименко Александр Васильевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимической инженерии ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: alexmak@cardio.ru

Эффективность тромболитической терапии эндогенными соединениями и экзогенными препаратами в значительной мере определяется величиной их активности и моментом воздействия [1]. При острых сердечно-сосудистых

поражениях реперфузионная терапия оказывается лечением выбора. Действенным резервом повышения ее эффективности предстает изучение структуры фибринового сгустка [2–4]. Его стабильность зависит от свойств фибрин-моно-

мера, и молекулярные механизмы, определяющие структуру образующегося фибрина, контролируют его стабильность (толщину фибриновых волокон, размер пор в его сети, полиморфизм фактора XIII, устойчивость фибринового сгустка к потоку и ферментативной деструкции) [2]. Фибриновый сгусток, построенный из коротких плотно упакованных волокон, сшитых под действием фактора XIIIa, становится жестким и резистентным к фибринолизу [5]. Образование подобных сгустков может быть предиктором поражения коронарных артерий и гипофибринолиза. У молодых пациентов (младше 45 лет) с острым инфарктом миокарда отмечалось образование таких фибриновых сгустков [2, 5]. Кроме того, фибриновый сгусток, образующийся у пациентов с острым коронарным синдромом, был менее проницаемым, чем сгусток, образующийся у пациентов со стабильной стенокардией [6]. Такие отличия были связаны со вкладом С-реактивного белка [6, 7] и окислительного стресса в фибриногенез [8, 9]. Приведенные сведения указывают на изменчивость структуры фибринового сгустка, ее важность для фибринолиза и влияние на образование фибриновой сети ряда факторов, в том числе и окислительного стресса [8–11].

Окислительный стресс весьма часто сопутствует развитию сердечно-сосудистой патологии. Отмечалось, что модификация структур фибриногена/фибрина под действием активных форм кислорода, избыточно образующихся при окислительном стрессе, придает возникающему фибриноному сгустку резистентность к фибринолизу [12, 13]. Усиливающее действие окислительного стресса на резистентность фибринового сгустка к фибринолизу дает основание оценить целесообразность применения антиоксидантов [6, 12, 13]. Вместе с тем влияние антиоксидантов, их взаимодействия с активными формами кислорода на стабильность фибринового сгустка исследованы еще не были.

Используя в качестве антиоксидантного средства полученный нами биферментный ковалентный конъюгат супероксиддисмутаза-хондроитинсульфат-каталазу (СОД-ХС-КАТ) [14] и вызывая развитие окислительного стресса введением в модельную систему фибринолиза пероксида водорода, мы оценивали влияние этих агентов и их взаимодействия на эффективность фибринолиза.

Целью изучения стало выяснение эффектов СОД-ХС-КАТ и пероксида водорода на формирование фибринового сгустка и его деструкцию (под действием урокиназы и плазминогена) при разной локализации (в сгустке или омывающем его растворе) компонентов окислительно-восстановительной системы (пероксида водорода и биферментного СОД-ХС-КАТ-конъюгата) в процессе фибринолиза.

Материалы и методы

Реагенты. В работе были использованы препараты нативной урокиназы (Japan Chemical Research, Япония), бычий фибриноген, очищенный от плазминогена (Miles Laboratories Inc., США), полученный и охарактеризованный в нашей лаборатории ранее биферментный конъюгат СОД-ХС-КАТ (содержание белка в препарате 5%) [9, 14]. Все остальные реактивы, включая тромбин, плазминоген, компоненты буферных

растворов, отечественного производства.

Методы. Определение фибринолитической активности *in vitro* проводили в модельной системе, разработанной нами ранее [15]. В пластмассовой трубке, одно из отверстий которой затянута полупроницаемой сеткой, формируется фибриновый сгусток. Трубка со сгустком затем помещается над поверхностью омывающего буферного раствора (0,05 М Na-фосфатный буфер pH 7,5 с 0,15 М NaCl) так, чтобы его поверхность касалась сетки с расположенным на ней фибриновым сгустком. В омывающем буферном растворе находятся активатор плазминогена (урокиназа) и плазминоген, и, в зависимости от условий эксперимента, пероксид водорода и/или биферментный конъюгат. Последние (H_2O_2 и СОД-ХС-КАТ) могут вноситься также в тромбин-фибриногеновую смесь при формировании фибринового сгустка. В ходе инкубации описанной системы при комнатной температуре происходит лизис фибринового сгустка, деградированные фрагменты которого переходят через мембрану-сетку в омывающий раствор. Периодически из последнего отбирали пробы и измеряли их абсорбцию (при длине волны 280 нм), а трубки (после подсушивания на фильтровальной бумаге) взвешивали на аналитических весах. Прирост оптической плотности раствора за единицу времени (пропорциональный скорости фибринолиза) вместе со степенью снижения массы подсушенного фибринового сгустка в ходе эксперимента служили параметрами, характеризующими эффективность фибринолиза в этих условиях.

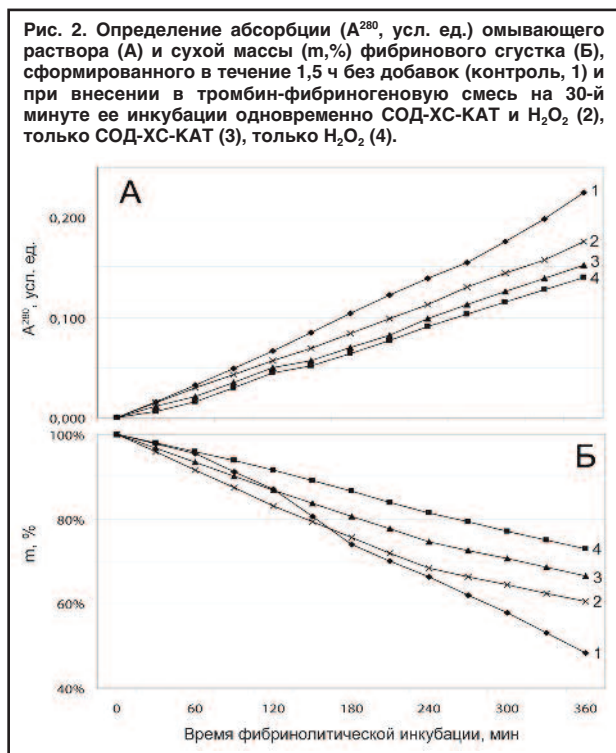
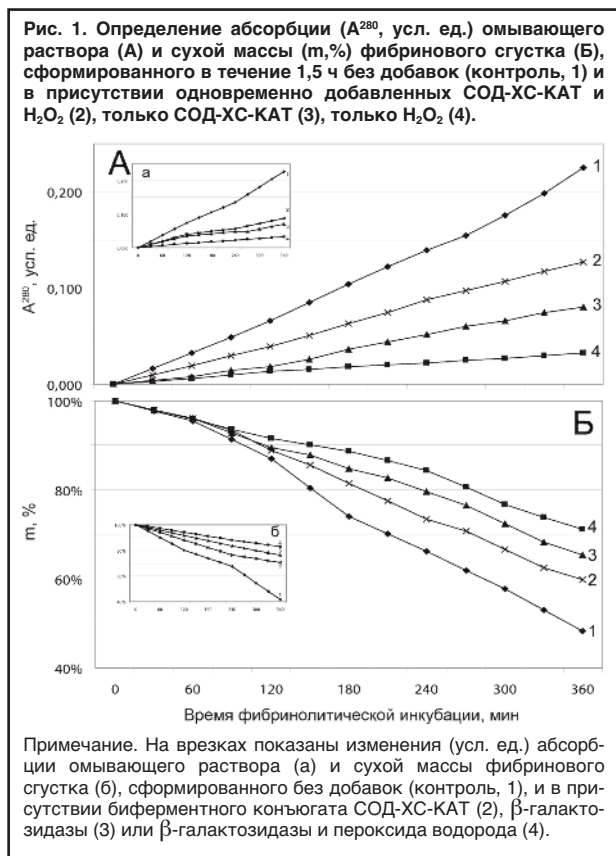
Формирование фибринового сгустка проводили в описанных выше вертикально установленных пластмассовых трубочках с полупроницаемой сеткой в ее нижней части, закрытой в течение срока формирования сгустка парафиновой пленкой. Сгустки формировали в течение 1,5 ч при комнатной температуре, инкубируя 0,33 мл указанного выше буферного раствора фибриногена (14 мг/мл, без примесей плазминогена) и 0,13 мл того же буферного раствора тромбина (32 U NIH/мл). Это стандартная процедура. Также в зависимости от условий эксперимента добавляли пероксид водорода (0,22–1,0 мМ) и/или биферментный конъюгат (0,1 мг белка). После формирования сгустка парафиновую пленку снимали, трубочку со сгустком взвешивали, после чего сгусток в трубочке подсушивали на фильтровальной бумаге и вновь взвешивали. По разнице полученных показателей оценивали эффективность тромбинового свертывания фибриногена.

В омывающем сгусток буферном растворе содержались стандартно урокиназа (250–300 IU/мл) и плазминоген (5 мг/мл). В него вносили по условиям эксперимента пероксид водорода (0,22–1,0 мМ) и/или биферментный конъюгат (0,1 мг белка). Объем омывающего раствора был постоянным (6 мл).

Детали экспериментальных манипуляций даны в подписях к представленным рисункам. Приведенные на них значения являются средним из 3–4 определений (величина погрешности измерения составляет 3–4%).

Результаты и обсуждение

Модельная система фибринолиза [15] позволяла судить об его эффективности посредством



периодического измерения абсорбции (оптической плотности) омывающего раствора, содержащего урокиназу и плазминоген, и по массе остающегося на мембране сгустка. В координатах «оптическая плотность омывающего раствора (A^{280}) – время инкубации с ним сгустка (t)» были получены следующие условные значения тангенсов наклона полученных спрямленных кривых: для омывающего буферного раствора без добавок – 0,2, с добавками плазминогена – 0,2,

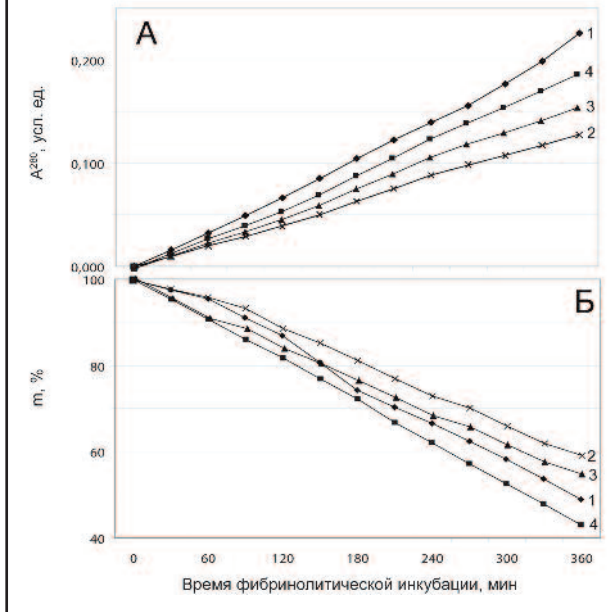
только урокиназы – 0,3, одновременно урокиназы и плазминогена – 0,9. Полученные значения подтверждали эффективное протекание фибринолиза в присутствии урокиназы и плазминогена, достоверно превосходящие показатели контрольных экспериментов. Установленные активные дозы урокиназы и плазминогена последовательно использовали во всех дальнейших экспериментах (с соответствующей периодической проверкой фоновых реакций). Величина погрешности измерений составила 3–4%.

Степень сворачиваемости фибриногена в фибриновый сгусток составляла в среднем для всех экспериментов $75,0 \pm 0,7\%$ (SD 5,9%). Статистически значимых различий ($p < 0,05$, ANOVA) между экспериментами с разным составом тромбин-фибриногеновой смеси (без и с добавками к ней пероксида водорода и/или биферментного конъюгата) не было обнаружено.

Влияние компонентов окислительно-восстановительной системы на формирование фибринового сгустка оценивали по сравнительному фибринолизу стандартного фибринового сгустка (без каких-либо добавок к тромбин-фибриногеновой смеси) и по отношению к фибриноному сгустку, полученному с добавлением к тромбин-фибриногеновой смеси указанных далее агентов. Исходный состав омывающего сгусток раствора был одинаков. Оказалось, что изначальное добавление к формирующемуся фибриноному сгустку пероксида водорода, биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ или одновременно их обоих вызвало замедление фибринолиза как по показателям абсорбции омывающего раствора (рис. 1, А), так и по данным изменения сухой массы остаточного сгустка (рис. 1, Б). Величина ингибирования уменьшалась в ряду: пероксид водорода > СОД-ХС-КАТ > одновременно H_2O_2 и СОД-ХС-КАТ. Влияние 0,22 или 1,0 мМ пероксида водорода на формирование фибринового сгустка было сходным. Поскольку 0,15–0,2 мМ пероксида водорода считаются физиологически избыточными [14], в дальнейших экспериментах использовали 0,22 мМ пероксида водорода. Отметим, что антиоксидантное действие СОД-ХС-КАТ уменьшало эффект пероксида водорода, а собственный вклад в ингибирование фибринолиза биферментный конъюгат вносил, по-видимому, благодаря встраиванию в формирующийся фибриновый сгусток его белковой структуры. Такое заключение подтверждалось сходным влиянием на фибринолиз конъюгата СОД-ХС-КАТ и близкой к нему по молекулярной массе β -галактозидазы (рис. 1, а, б), как и примеры других белков [16–18]. Присутствие в формирующемся сгустке β -галактозидазы вместе с пероксидом водорода вызвало ингибирование фибринолиза, по крайней мере, не меньшее, чем в присутствии только β -галактозидазы.

Добавление к формирующемуся сгустку исследуемых агентов через 0,5 ч после начала его образования давало в целом картину (рис. 2), сходную с обнаруженной ранее (см. рис. 1). Следует отметить, что при этом ингибирование фибринолиза пероксидом водорода и СОД-ХС-КАТ были сходны друг с другом (по тангенсам наклона прямых) и менее выражены, чем при изначальном присутствии в сгустке (см. рис. 1). Антиоксидантное действие СОД-ХС-КАТ оказалось более

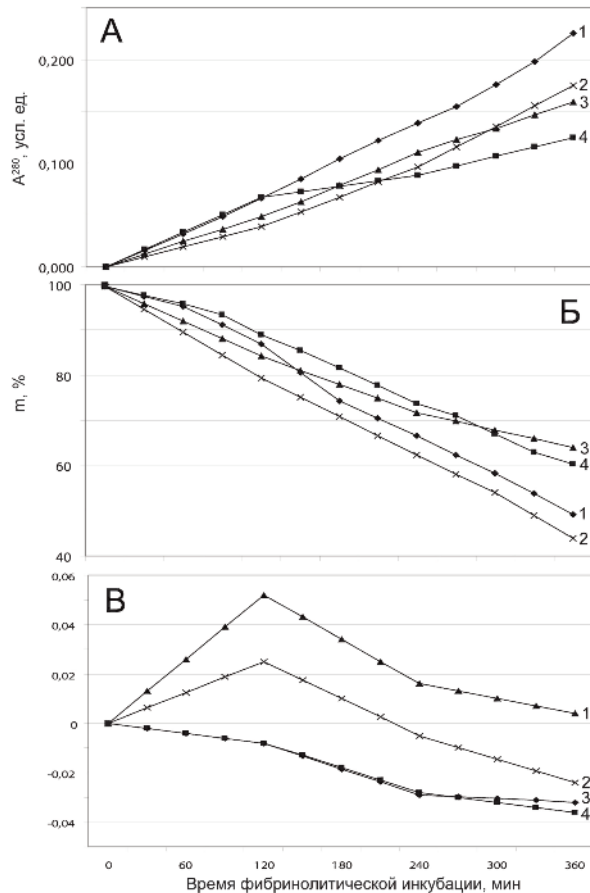
Рис. 3. Определение абсорбции (A^{280} , усл. ед.) омывающего раствора (А) и сухой массы (m, %) фибринового сгустка (Б), сформированного в течение 1,5 ч без добавок (контроль, 1) и при изначальном присутствии в тромбин-фибриногеновой смеси одновременно СОД-ХС-КАТ и H_2O_2 (2); только СОД-ХС-КАТ и при добавлении к ней на 30-й минуте ее инкубации H_2O_2 (3); только H_2O_2 и при добавлении к ней на 30-й минуте ее инкубации СОД-ХС-КАТ (4).



эффективным (см. рис. 2). Можно полагать, что сохранение фибриновым сгустком в большей мере своей оригинальной структуры способствует проявлению наблюдаемых эффектов.

Отмечая влияние пероксида водорода и конъюгата СОД-ХС-КАТ на формирование структуры образующегося фибринового сгустка, достоверно проявляющегося в повышении резистентности к фибринолизу (см. рис. 1, 2), мы попытались проследить влияние этих компонентов окислительно-восстановительной системы при разных сроках их попадания в тромбин-фибриногеновую смесь. При этом один из компонентов был внесен в нее с самого начала, а другой через 30 мин. Полученные данные сравнивались с исходным присутствием в формирующемся фибриновом сгустке пероксида водорода и конъюгата СОД-ХС-КАТ (рис. 3). Наибольшее ингибирование фибринолиза обеспечивалось именно в этом случае (рис. 3, А) и в случае внесения конъюгата СОД-ХС-КАТ с последующим добавлением пероксида водорода (рис. 3, Б). Увеличение временного интервала между внесением агентов до 1 ч давало сходную картину. Вероятно, включение СОД-ХС-КАТ в структуру фибринового сгустка ограничивало его подвижность в нем и снижало его антиоксидантное действие. В самом деле, при первоначальном внесении пероксида водорода с последующей добавкой через 30 мин (см. рис. 3) или 1 ч (не показано) конъюгата СОД-ХС-КАТ скорость фибринолиза оказывалась близкой к контрольному показателю, особенно по изменению массы лизируемого сгустка. При такой схеме эксперимента конъюгат СОД-ХС-КАТ, по-видимому, вполне эффективно успевал проявить свое антиоксидантное действие в тромбин-фибриногеновой смеси при сохранении своей подвижности в ней. С ростом интервала времени от появления пероксида водорода до внесения конъюгата она снижалась.

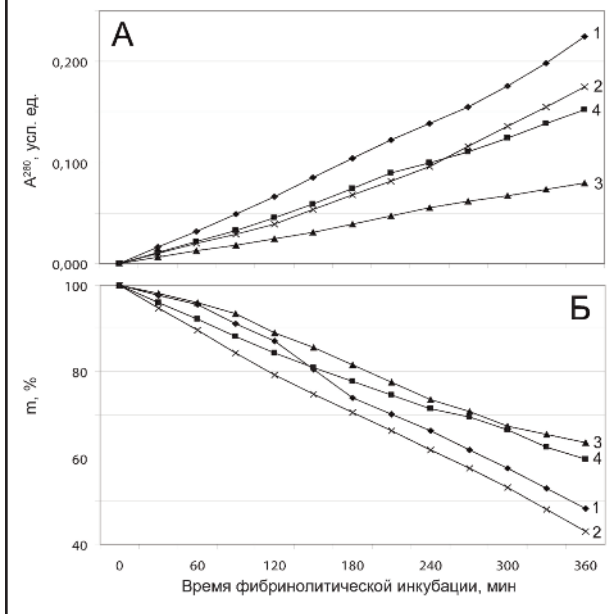
Рис. 4. Изменение абсорбции (A^{280} , усл. ед.) омывающего раствора (А) и сухой массы (m, %) фибринового сгустка (Б), сформированного по стандартной процедуре в течение 1,5 ч при отсутствии в омывающем растворе добавок (контроль, 1) или с исходным присутствием в нем одновременно СОД-ХС-КАТ и H_2O_2 (2), только СОД-ХС-КАТ (3), только H_2O_2 (4).



Примечание. На врезках показаны изменения (усл. ед.) абсорбции омывающего раствора (а) и сухой массы фибринового сгустка (б), сформированного без добавок исследуемых агентов (контроль, 1), и в присутствии биферментного конъюгата СОД-ХС-КАТ (2), β -галактозидазы (3) или β -галактозидазы и пероксида водорода (4).

Влияние компонентов окислительно-восстановительной системы, находящихся в омывающем растворе, на фибринолиз стандартного сгустка (сформированного без добавок исследуемых агентов) различалось по ингибирующему эффекту. В целом, как и ранее, индивидуальное внесение в омывающий раствор пероксида водорода и конъюгата СОД-ХС-КАТ вызывало ингибирование фибринолиза (рис. 4). Одновременное внесение этих агентов демонстрировало эффективность фибринолиза, близкую к контрольной. Можно полагать, что такой эффект вызывало антиоксидантное действие конъюгата СОД-ХС-КАТ (рис. 4, А, Б). Следует заметить, что в этих условиях внесение дополнительных соединений в омывающий раствор приводило к независимому от присутствия сформированного фибринового сгустка изменению абсорбции раствора (см. рис. 4, В). Это могло быть обусловлено взаимодействием белковых компонентов друг с другом, влиянием внесенных соединений на активность образующегося плазмينا и урокиназы, изменением свойств микрзоны активного фибринолиза и другими факторами. Такие задачи составляют предмет отдельного самостоятельного изучения. Излом спектрофотометрических

Рис. 5. Изменение абсорбции (A^{280} , усл. ед.) омывающего раствора (А) и сухой массы (m , %) фибринового сгустка (Б), сформированного по стандартной процедуре в течение 1,5 ч при отсутствии в омывающем растворе добавок (контроль, 1) или с исходным присутствием в нем одновременно СОД-ХС-КАТ и H_2O_2 (2), или с исходным присутствием в растворе только СОД-ХС-КАТ и добавлением к нему на 60-й минуте наблюдения фибринолиза H_2O_2 (3), или с исходным присутствием в растворе только H_2O_2 и добавлением к нему на 60-й минуте наблюдения фибринолиза СОД-ХС-КАТ (4).



данных наблюдался при сроке инкубации около 2 ч (см. рис. 4, А, В). Отмеченная особенность придавала большую надежность данным измерения сухой массы остающегося лизированного фибринового сгустка (см. рис. 4, Б), которая, в общем, изменялась достаточно сходно с данными спектрофотометрии (см. рис. 4, А).

Для выяснения отмеченных тенденций мы проследили за сравнительным фибринолизом стандартного фибринового сгустка при внесении агентов в омывающий раствор сразу и через 1 ч после начала фибринолиза. Оказалось, что первоначальное присутствие в растворе конъюгата СОД-ХС-КАТ, в меньшей мере пероксида водорода, заметно ингибировало фибринолиз (рис. 5). Такие результаты не исключали встраивание конъюгата СОД-ХС-КАТ в лизирующийся фибриновый сгусток и ограничение его взаимодействия с пероксидом водорода в объеме инкубационного раствора и по массе сгустка. С другой стороны, исходное присутствие пероксида водорода в омывающем сгусток растворе допускало как его нейтрализацию действием конъюгата СОД-ХС-КАТ, так и тромборезистентное воздействие оксиданта на сгусток. Представляется весьма важным изначальное одновременное присутствие в растворе пероксида водорода и конъюгата СОД-ХС-КАТ (обеспечивающее уровень фибринолиза, сходный с контрольным, особенно на рис. 4, Б; 5, Б). Эти результаты подчеркивали важность раннего присутствия антиоксиданта в зоне фибринолиза при окислительном стрессе.

Ограничения используемой системы

Нашу модельную систему фибринолиза *in vitro* [15] отличают простота устройства и ряд ограничений. Последние связаны с отсутствием клеточной компоненты сосудистой стенки и

крови, обеспечением простого молекулярного состава взаимодействующих реагентов, игнорированием роли потока биологической жидкости и пр. Вместе с тем предложенное упрощение системных взаимодействий позволяет наглядно проследить наблюдаемые тенденции изменения исследуемых параметров при сравнительно невысоком уровне затрат. Опираясь на выявленные закономерности, можно составить обоснованное заключение.

Заключение

При попадании компонентов исследуемой окислительно-восстановительной системы в тромбин-фибриногеновую смесь формирующегося фибринового сгустка по отдельности они ингибируют фибринолиз, встраиваясь и закрепляясь в структуре сгустка (как конъюгат СОД-ХС-КАТ), и изменяют ее, повышая резистентность к фибринолизу (как пероксид водорода). Одновременное присутствие в формирующемся сгустке производного СОД-ХС-КАТ и пероксида водорода в меньшей степени ингибирует фибринолиз благодаря антиоксидантному действию конъюгата и указывает на важность сохранения его подвижности в фибриновой сети. Нейтрализация активных форм кислорода антиоксидантами внутри фибринового сгустка способствует его фибринолизу в большей мере, чем без такого воздействия.

При локализации конъюгата СОД-ХС-КАТ или пероксида водорода снаружи сформированного фибринового сгустка (в омывающем его растворе) они ингибируют фибринолиз, встраиваясь в структуру свежего фибринового сгустка (как конъюгат СОД-ХС-КАТ) и придавая ей более высокую резистентность к фибринолизу (как пероксид водорода). Антиоксидантное действие конъюгата СОД-ХС-КАТ в модельной системе при одновременном присутствии в растворе вместе с пероксидом водорода способствует эффективному лизису фибринового сгустка, подчеркивая важность раннего присутствия антиоксидантного агента в зоне фибринолиза при окислительном стрессе.

Разнообразие наблюдаемых эффектов ингибирования фибринолиза (при разных сроках попадания в модельную систему компонентов окислительно-восстановительного взаимодействия) подчеркивает значимость определения достоверного интервала эффективных доз антиоксидантного агента в условиях окислительного стресса. Ситуация заметно усложняется при одновременном нахождении исследуемых компонентов в растворе и их попадании в образующийся сгусток. Полученные данные свидетельствуют в пользу применения невысоких доз белковых антиоксидантов и необходимости их скорейшего введения в зону фибринолиза.

Настоящая работа была поддержана грантами РФФИ 12-04-00015 и 12-08-00010, а также Минздравсоцразвития России.

Литература

1. Maksimenko AV. Thrombolysis research – new objectives after a shift of accent. *Med Sci Monit* 2002; 8 (1): RA13–RA21.
2. Lord ST. Molecular mechanisms affecting fibrin structure and stability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 3: 494–9.
3. Silveira A, Hamsten A. Fibrin gel architecture influences endogenous fibrinolysis and may promote coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2419–20.

4. Maksimenko AV, Tischenko EG. Macromolecular ensembles of internal and external fibrinolysis: the resources for enhancement of thrombolysis efficacy. *Curr Med Chem* 2006; 13: 1617–25.
5. Collet JP, Allali Y, Lesty C et al. Altered fibrin architecture is associated with hypofibrinolysis and premature coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2567–73.
6. Undas A, Szuldrzynski K, Stepien E et al. Reduced clot permeability and susceptibility to lysis in patients with acute coronary syndrome: effect of inflammation and oxidative stress. *Atherosclerosis* 2008; 196: 551–7.
7. Weil BR, Greiner JJ, DeSouza CA, Stauffer BL. Relation of C-reactive protein to endothelial fibrinolytic function in healthy adults. *Am J Cardiol* 2011; 108: 1675–9.
8. Uppburch Jr GR, Ramdev N, Walsb MT, Loscalzo J. Prothrombotic consequences of the oxidation of fibrinogen and their inhibition by aspirin. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 5 (1): 9–14.
9. Maksimenko AV. Experimental antioxidant biotherapy for protection of vascular wall by modified forms of superoxide dismutase and catalase. *Curr Pharm Design* 2005; 11 (16): 2007–16.
10. Рагино ЮИ, Баум ВА, Полонская ЯВ. и др. Взаимосвязь окисленного фибриногена с нарушениями гемостаза и функции эндотелия при инфаркте миокарда. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008; 145 (4): 389–91.
11. Пирыязев АП, Асейчев АВ, Азизова ОА. Влияние окислительно-модифицированного фибриногена на образование и лизис фибринового сгустка в плазме крови. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2009; 147 (12): 640–3.
12. Липинский Б. Особенности структуры фибрина могут быть причиной устойчивости к тромболитической терапии. *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов*. 2009; 8: 11–3.
13. Parastatidis I, Tomson L, Burke A et al. Fibrinogen β -chain tyrosine nitration is a prothrombotic risk factor. *J Biol Chem* 2008; 283 (49): 33846–53.
14. Maksimenko AV, Golubykh VL, Tischenko EG. The combination of modified antioxidant enzymes for anti-thrombotic protection of the vascular wall: the significance of covalent connection of superoxide dismutase and catalase activities. *J Pharmacy Pharmacol* 2004; 56: 1463–8.
15. Максименко АВ, Тищенко ЕГ, Добровольский АВ. Сочетанная активация плазминогена под действием тканевого активатора плазминогена и конъюгата урокиназа-фибриноген в условиях *in vitro*. *Хим.-фарм журн.* 1998; 32 (4): 3–7.
16. Kolev K, Longstaff C, Machovich R. Fibrinolysis at the fluid-solid interface of thrombi. *Curr Med Chem Cardiovasc Haematol Agents* 2005; 3 (4): 341–55.
17. Kolev K, Tenekedjiev K, Ajtai K et al. Myosin: a noncovalent stabilizer of fibrin in the process of clot dissolution. *Blood* 2003; 101 (11): 4380–6.
18. Merkle DL, Cheng CH, Castellino FJ, Chibber BA. Modulation of fibrin assembly and polymerization by the β -amyloid of Alzheimer's disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7 (6): 650–8.

Н.А.Дорошук, А.Д.Дорошук, О.В.Родненков, М.К.Осяева, З.Б.Хасанова,
Ю.Д.Хесуани, А.Ю.Постнов, И.Е.Чазова

Изменение длины теломер хромосом при воздействии климатических условий, имитирующих жару в Москве летом 2010 года

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Резюме

Цель исследования. Изучить состояние теломерных повторов хромосом у жителей Москвы и влияние неблагоприятных погодных условий (имитирующих условия жары 2010 г. в Москве) на теломеры хромосом в лейкоцитах периферической крови.

Материалы и методы. ДНК, выделенная из периферической крови жителей Западного округа Москвы и из крови 6 добровольцев, находившихся в изолированном помещении, где были воспроизведены условия жары 2010 г. в Москве. Относительную длину теломер (ОДТ) измеряли на приборе для полимеразной цепной реакции в реальном времени. Математический расчет ОДТ производился по разработанной методике.

Результаты. Разработан метод математического расчета ОДТ. Определена относительная норма длины теломерных повторов для жителей Западного округа г. Москвы.

Заключение. Показано достоверное уменьшение ОДТ на 16,5% у лиц, находящихся в условиях гипертермии, а также при повышенном содержании СО₂.

Ключевые слова: относительная длина теломер, ДНК, ПЦР в реальном времени.

Change in length of telomeres of the chromosomes under the influence of the climatic conditions that simulate hot weather at Moscow in summer 2010

NA.Doroshuk, AD.Doroshuk, OV.Rodnenkov, MK.Osyayeva, ZB.Hasanova, Yu.D.Hesuan, AYu.Postnov, IE.Chazova

Summary

The purpose of the study. To examine the state of telomeric repeats in chromosomes in Moscow and the impact of adverse weather conditions (simulating the conditions of heat, 2010 in Moscow) at the telomeres of chromosomes in peripheral blood leukocytes.

Materials and methods. DNA isolated from the peripheral blood of the inhabitants of Moscow and from the blood of six volunteers were in a separate room, where the heat conditions were reproduced in 2010 in Moscow. The relative telomere length was measured on the device in real-time PCR. Mathematical calculation of the relative telomere length was produced by the developed method.

Results. Developed a method for the mathematical calculation of relative telomere length. Defined relative norm length of telomeric repeats for residents of the Western District of Moscow.

Conclusion. Demonstrated a significant decrease in the relative telomere length is 16,5% of individuals in situations of hyperthermia, as well as elevated levels of CO.

Key words: the relative length of telomeres, DNA, real-time PCR.

Сведения об авторах

Дорошук Наталья Александровна – врач-лаборант кабинета медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: natador28@mail.ru

Дорошук Александр Дмитриевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хронической ишемической болезни сердца ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Осяева Мария Константиновна – лаборант-исследователь отд. хронической ишемической болезни сердца ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Хасанова Зухра Биляловна – мл. науч. сотр. лаб. медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Хесуани Юсеф Джоржевич – лаборант-исследователь лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Постнов Антон Ювенальевич – д-р мед. наук, рук. отд. сердечно-сосудистой патологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России. E-mail: anton-5@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАМН, дир. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Теломеры – специализированные ДНК-белковые структуры на концах линейных отделов хромосом. Теломерная ДНК человека и всех млекопитающих, рептилий, амфибий, птиц и рыб представлена многократным TTAGGG-повтором. Теломеры в клетке выполняют несколько функций. Одна из самых важных – это решение проблемы концевой недорепликации ДНК. Отстающая цепь репликативной вилки в синтезе ДНК не может синтезироваться до 5'-конца в отсутствие рибопраймера, который, в свою очередь, не образуется непосредственно на концевом фрагменте. Потери концевой ДНК делают невозможной бесконечную пролиферацию. Предполагают, что укорачивание хромосом до определенного размера индуцирует процессы клеточного старения, а длина теломер (по этим представлениям) может служить мерой пролиферативного потенциала клеток. Теломеры также играют важную роль в создании специфической архитектуры и внутренней упорядоченности клеточного ядра.

Важная характеристика теломерной ДНК – ее длина. У человека она составляет 2–20 тыс. пар оснований, в лейкоцитах периферической крови – 5–12. Длина теломерной ДНК не является постоянной величиной. С каждым клеточным делением она уменьшается на 50–200 нуклеотидов [1]. Связано это с неполной репликацией 5'-конца хромосомы [2, 3]. Значительное укорочение теломерной ДНК приводит к тому, что клетка перестает делиться и умирает. А скорость укорочения теломер напрямую влияет на скорость старения в целом.

Ранее в некоторых работах была показана корреляция между длиной теломер и старением как клеточной культуры, так и целого организма [4, 5]. Точная оценка биологического возраста человека, представляющая интерес как для антропологических, так и для криминалистических исследований, сопряжена с большими методическими сложностями [6]. Не только абсолютное значение, но и распределение длин теломер в клеточных популяциях периферической крови может стать информативным маркером для этих целей. На данный момент известен

целый ряд заболеваний, при которых происходит ускоренное укорочение теломер в клетках разных тканей [7].

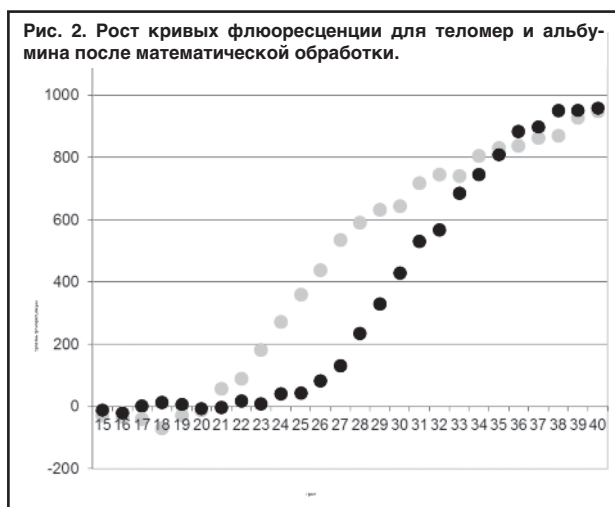
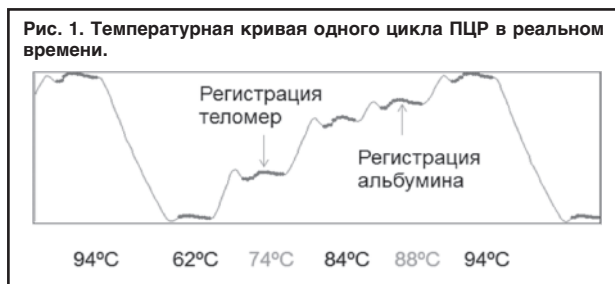
Материалы и методы

В работе использовали ДНК, выделенную из лимфоцитов периферической крови. При взятии крови использовали вакутейнеры, содержащие антикоагулянт этилендиаминтетраацетат (ЭДТА). ДНК выделяли с использованием набора для выделения ДНК «ДНК-Экстран-1» (ЗАО «Синтол», Россия).

Полученные образцы ДНК доводили до концентрации 2 нг/мкл. Измерение концентрации проводили при помощи нанофотометра IMPLEN (Германия). Для данного метода необходимо предельно точно определять концентрацию выделенной ДНК и затем доводить до нужной концентрации. Реакционная смесь объемом 25 мкл содержала: 20 нг ДНК, 10 мкл смеси SIBRGreen, по 1 мкл праймеров telg, telc, albu, albd – концентрация 900 нМ каждого (см. таблицу). Полученную смесь доводили до объема 25 мкл деионизированной водой. Таким образом, реакционная смесь для каждого образца содержала как праймеры для теломерной ДНК, так и праймеры для гена альбумина. Причем температура гибридизации праймеров к теломерным повторам составляла 74°C, а температура гибридизации праймеров к альбумину составляла 84°C. Альбумин служил внутренним контролем, относительно которого определяли длину теломерного повтора. В качестве отрицательного контроля мы использовали реакционную смесь, не содержащую ДНК, с двумя парами праймеров, а также реакционную смесь, содержащую только специфические праймеры для гена альбумина.

Аmplификацию в реальном времени проводили на приборе АНК-32 (Россия) в следующем режиме [8]: денатурация ДНК – 15 мин при 95°C; синтез синтетической матрицы теломерного повтора – 2 цикла 15 с 94°C, 15 с 49°C; амплификация теломерного повтора и гена альбумина – 50 циклов 15 с 94°C, 10 с 62°C, 15 с 74°C, 10 с 84°C, 15 с 88°C (рис. 1).

Нуклеотидные последовательности праймеров для определения ОДТ	
Название	Нуклеотидная последовательность праймера
Telg	5'-ACACATAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT-3'
Telc	3'-TGTTAGGTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTATCCCTAACAA-5'
albu	5'-CGGCGGCGGGCGGCGGCTGGGCGGaaatgctcacagaatccttg -3'
albd	3'-GCCCGGCCGCGCGCCCGTCCCGCCGaaaagcatggtcgcctgtt-5'



Кривые накопления продукта, полученные в процессе полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, были подвергнуты математической обработке. Для этого нами был разработан метод математической обработки данных, который ранее не был описан в литературе.

Показания уровня флуоресценции для теломер снимались при температуре 74°C, а для альбумина — при температуре 88°C. Для этого, перейдя в режим ручной обработки данных, мы снимали показания уровня флуоресценции для всех точек всех циклов. Далее эти значения переносили в программу Microsoft Office Excel и выделяли те показания флуоресценции, которые соответствовали температуре 74°C для теломер и 88°C — для альбумина. На основании полученных показаний мы строили две кривые роста уровня флуоресценции для теломер и для альбумина отдельно (рис. 2). Полученные данные использовали для построения логарифмических прямых, расстояние между которыми определялось как δCT (рис. 3). Относительную длину теломер (ОДТ) вычисляли по формуле: $2 \delta CT$. В качестве калибратора использовали ДНК, выделенную из крови 10-летнего ребенка. Конечным результатом обработки являлся процент величины ОДТ от калибратора.

В ходе работы была определена ОДТ 378 человек в возрасте 18–75 лет, жителей Западного округа Москвы. Исследуемая группа включила в себя 141 мужчину и 237 женщин. Средний возраст составил 51 год. Определение ОДТ проводили 3 раза для каждого образца ДНК. Для образ-

цов, в которых при сравнении значений ОДТ для трех повторов разброс величин превышал 10%, эксперимент проводили заново.

Производили также замер ОДТ для 6 добровольцев, мужчин в возрасте 22–46 лет, которые находились в течение 30 дней на изолированной базе медико-технического комплекса Института биологических проблем РАН при искусственно созданных климатических условиях, моделирующих погоду лета 2010 г. в Москве. Температура окружающей среды составляла от 30 до 38°C в дневное время и 23–31°C в ночное время при влажности до 75% и уровне CO от 5 до 40 мг/м³. Взятие крови производили у испытуемых в вакутейнеры, содержащие антикоагулянт ЭДТА за 2 мес до начала исследования, а также в момент начала и окончания данного исследования.

Результаты исследования

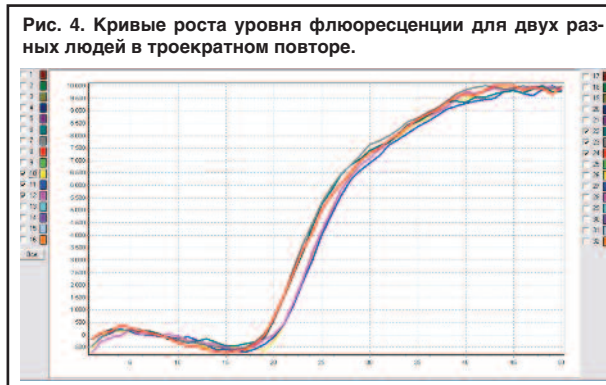
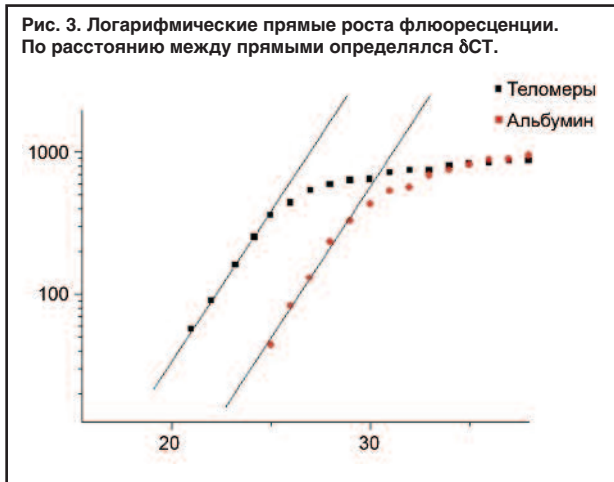
Воспроизводимость методики была высокой (рис. 4). На рис. 4 видно практически полное совпадение кривых роста флуоресценции для каждого человека. Получена отрицательная корреляция между ОДТ и возрастом (рис. 5), что согласуется с данными литературы [9, 10]. Данная закономерность была обнаружена в исследуемой выборке как у мужчин, так и у женщин. Средняя длина теломер в лейкоцитах периферической крови жителей Москвы — 71,15%.

У мужчин средняя ОДТ оказалась несколько ниже, чем у женщин, и составила 69,2%. У женщин средняя ОДТ была равна 73,1%. В возрастной группе москвичей 20–45 лет ОДТ в лейкоцитах периферической крови составила 74,8%. В старшей возрастной группе (45–75 лет) средняя ОДТ составила 67,5%.

ОДТ лейкоцитов периферической крови 6 участников климатического исследования за 2 мес до начала испытания и на момент начала испытания были практически равны и составили 81,7 и 81% соответственно. После пребывания испытуемых в экстремальных климатических условиях в течение 30 дней произошло достоверное снижение ОДТ в лейкоцитах периферической крови на 16,5% ($p < 0,02$); рис. 6. Если до начала исследования показатели ОДТ соответствовали средним возрастным показателям, то после окончания исследования эти значения снизились до нижних границ средних возрастных показателей и стали соответствовать средним значениям старшей возрастной группы.

Обсуждение

Полученные данные однозначно показывают влияние экстремальных климатических условий на ОДТ лейкоцитов периферической крови. Однако в настоящее время невозможно сказать, какие именно климатические изменения столь сильно влияют на значения ОДТ. Данные этого, во многом пилотного, проекта требуют дальнейшего исследования в лабораторных условиях на экспериментальных животных. Объяснить такие изменения в длине теломерных повторов только



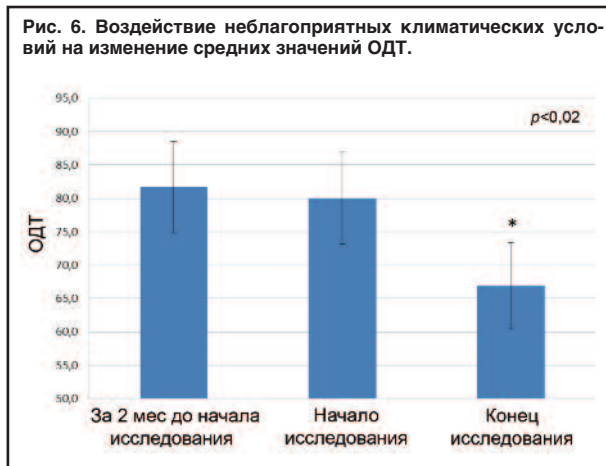
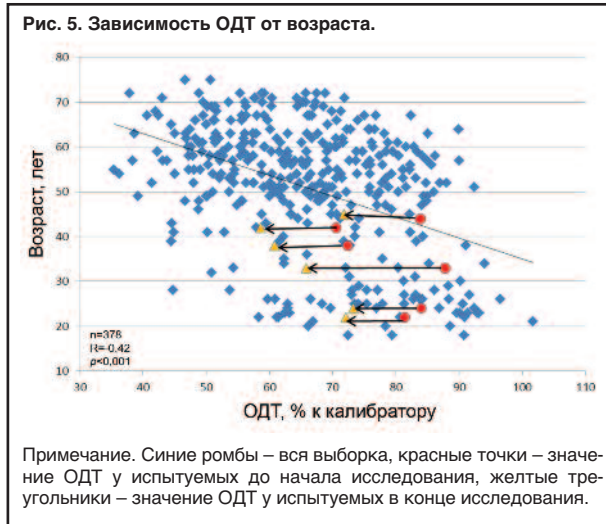
делением клеток невозможно. Скорее всего, они связаны с деградацией ДНК в результате воздействия окислительного стресса, развившегося в результате неблагоприятных воздействий факторов окружающей среды.

На сегодняшний день определение длины теломер с помощью метода ПЦР в реальном времени получило широкое распространение. Это связано с удобством и простотой данного метода. Такой метод определения длины теломер, как Саузерн-блот, является более точным по сравнению с ПЦР в реальном времени. Однако этот метод более трудоемкий и медленный. Существует также метод гибридизации *in situ* для определения длины теломер. Данный метод весьма трудоемкий, а также требует специальной пробоподготовки. Ранее была показана корреляция длины теломер, полученных разными способами [11]. Для определения длины теломер в большой выборке удобнее пользоваться методом ПЦР в реальном времени. Данный метод позволяет дешево, быстро и достаточно точно получить результаты.

Значения длин теломер, полученные в лейкоцитах периферической крови, могут не отражать истинную длину теломер в слабопролиферирующих тканях, таких как мозг или печень. Для подтверждения данной взаимосвязи требуются дополнительные исследования на экспериментальных животных.

Список использованной литературы

1. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. *Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. Nature* 1990; 345: 458–60.
2. Оловников АМ. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов. Докл. Акад. наук. 1971; 201: 1496–9.
3. Watson JD. *Origin of concatameric T4 DNA. Nature* 1972; 239: 197–201.
4. Tsuji A, Ishiko A, Takasaki T, Ikeda N. *Estimating age of humans based on telomere shortening. Forensic Sci Int* 2002; 126: 197–9.
5. Cawthon RM et al. *Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. Lancet* 2003; 361: 393–95.
6. Johnson TE. *Recent results: Biomarkers of aging. Expl Gerontol* 2006; 41: 1243–6.
7. Lansdorp PM. *Telomeres and disease. EMBO J* 2009; 28 (17): 2532–40.
8. Cawthon RM. *Telomere length measurement by a novel multiplex quantitative PCR method. Nucleic Acids Res* 2009; 37 (3): e21.



9. Oeseburg H, de Boer RA, van Gilst WH, van der Harst P. *Telomere biology in healthy aging and disease. Pflugers Arch Eur J Physiol* 2010; 459: 259–68.
10. Joeng KS, Song EJ, Lee K-J, Lee J. *Long lifespan in worms with long telomeric DNA. Nature genetics* 2004; 36 (3): 607–11.
11. Aviv A, Hunt SC, Lin J et al. *Impartial comparative analysis of measurement of leukocyte telomere length. DNA content by Southern blots and qPCR. Nucleic Acids Res* 2011; 39: e134.
12. Titiade Lange. *Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. Genes Dev* 2005; 19: 2100–10.
13. Callaghan NJ, Fenech M. *A quantitative PCR method for measuring absolute telomere length. Biol Proced Online* 2011; 13: 3.

*

А.В.Демин, А.В.Суворов, Ю.А.Шулагин

Тонус вегетативной нервной системы человека при разном содержании оксида углерода в атмосфере

ФГБУ науки ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

Резюме

Цель исследования. Установить изменения тонуса вегетативной нервной системы (ВНС) практически здоровых людей при разном содержании оксида углерода (СО) во вдыхаемом воздухе.

Материалы и методы. Выполнен статистический анализ влияния повышенного содержания СО в атмосфере на тонус ВНС 6 практически здоровых людей – экипажа герметического объекта Наземного экспериментального комплекса ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН. Артериальное давление и частоту сердечных сокращений измеряли тонометром Omron M10-IT. Концентрации СО в альвеолярном воздухе измеряли газоанализатором Micro CO и с помощью хромато-масс-спектрометрической системы с масс-селективным детектором Agilent 5973N на базе хроматографа Agilent 6890. Карбоксигемоглобин (HbCO) в капиллярной крови тестировали на СО-оксиметре ABL800 FLEX.

Результаты. Концентрация СО существенно влияла на вычисляемый из параметров кровообращения вегетативный индекс Кердо – интегративную физиологическую характеристику кардиореспираторной системы человека, имеющую физический смысл. При уровнях СО в атмосфере 5 ppm и более 12 ppm средние величины HbCO составили соответственно 1,35±0,15% и 3,92±0,61%.

Заключение. У 4 из 6 испытуемых при увеличении уровня СО в атмосфере исходный тонус ВНС однонаправленно изменился в сторону предельного симпатического тонуса.

Ключевые слова: статистический анализ, тонус вегетативной нервной системы, индекс Кердо, оксид углерода, герметический объем.

Tone of the autonomic nervous system at different carbon monoxide in the atmosphere

AV.Demin, AV.Suvorov, YA.Sbulagin

Summary

Aim. Set the tone changes autonomic nervous system (ANS) in healthy subjects with different content of carbon monoxide (CO) in the breathing air.

Materials and methods. In the paper, a statistical analysis of the effect of increased carbon monoxide in the atmosphere on the tone of the autonomic nervous system of six healthy people – crew hermetic object NEC RF SRC – Institute of Biomedical Problems. Blood pressure and heart rate were measured with tonometer Omron M10-IT. CO concentration in the alveolar air and the gas analyzer measured Micro CO and CO using gas chromatography-mass spectrometric system with mass spectrometry-based Agilent 5973N GC Agilent 6890. HbCO in capillary blood tested for the CO-oximeter ABL800 FLEX.

Results. Found that the concentration of carbon monoxide factor significantly influenced the calculated parameters of circulatory vegetative index Kerdo – integrative physiological characterization human cardiorespiratory system, which has a physical sense. At levels of CO in the atmosphere 5 ppm and >12 ppm averages % HbCO were respectively 1,35±0,15% and 3,92±0,61%.

Conclusion. In 4 of 6 test with increasing levels of carbon dioxide in the atmosphere, the tone of the autonomic nervous system has changed unidirectionally toward limiting sympathetic tone.

Key words: statistical analysis, the tone of the human autonomic nervous system, Kerdo's index, carbon monoxide, sealed volume.

Сведения об авторах

Демин Артем Валерьевич – науч. сотр. лаб. физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ – ИМБП РАН. E-mail: a_demin2005@mail.ru

Суворов Александр Владимирович – д-р мед. наук, зав. лаб. физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы ГНЦ РФ – ИМБП РАН. E-mail: suvalex@imbpr.ru

Шулагин Юрий Алексеевич – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. систем формирования искусственной газовой среды ГНЦ РФ – ИМБП РАН. E-mail: sbulagin-yury@yandex.ru

Известно, что повышенное содержание оксида углерода (СО) во вдыхаемом воздухе негативно влияет на функционирование основных физиологических систем организма человека, в частности на кардиореспираторную систему (КРС) [1–3]. Установлено также, что тонус вегетативной нервной системы (ВНС) человека взаимосвязан с деятельностью КРС, в частности с потреблением кислорода [4, 5] и энерготратами [6, 7]. В доступной нам литературе мы не нашли работ об изменениях количественных характеристик тонуса ВНС практически здоровых людей, длительно находящихся в атмосфере с контролируруемыми уровнями содержания СО. С целью установления таких изменений в рамках совместного эксперимента «Климат-2010» ФГУ

«Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России, ГНЦ РФ – Института медико-биологических проблем РАН и МГУ, одобренного Биоэтической комиссией, нами было проведено специальное исследование тонуса ВНС при двух режимах содержания СО в атмосфере НЭК ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Цель работы – установить изменения тонуса ВНС практически здоровых людей при разном содержании СО во вдыхаемом воздухе. Основная задача – с использованием вероятностной меры найти изменения значений ВИК у 6 испытуемых при двух разных уровнях содержания СО в атмосфере.

Материалы и методы

При двух разных уровнях содержания СО в атмосфере гермообъекта 5 ppm (parts per million – частей на миллион, миллионная доля – единица измерения концентрации) и более 12 ppm у испытуемых проводили измерения %HbCO. Применение газоанализатора CO Micro СО для измерения равновесной концентрации СО и HbCO у испытуемых в гермообъекте при высоком содержании СО в среде обитания показало, что эти измерения оказались сильно занижены из-за автоматического вычитания прибором СО в среде гермообъекта. Это стало причиной изменения процедуры исследования. Прибор Micro СО перенесли в модуль ЭУ-100, где концентрация СО оставалась атмосферной, а испытуемые вызывались по одному в этот модуль, где в течение 5–6 мин проводили тестирование СО в выдохе после задержки дыхания. Тестирование проводили 2 раза – утром и вечером. Был получен поправочный коэффициент между измерениями в среде с высоким содержанием СО (ЭУ-150) и измерениями в отсеке с его атмосферным содержанием (ЭУ-100). При разных величинах содержания СО в среде гермообъекта была проведена проверка нашего метода измерения %HbCO по величине, равновесной СО после задержки дыхания испытуемыми. Испытуемые после задержки дыхания выдыхали в эластичный 3-литровый мешок, пробы из которого тестировались прибором Micro СО в хромато-масс-спектрометрической системе с масс-селективным детектором Agilent 5973N на базе хроматографа Agilent 6890 [8]. Одновременно у испытуемых брали капиллярную кровь и тестировали ее на СО-оксиметре ABL800 FLEX фирмы «Radiometer». У испытуемых при уровнях СО в атмосфере 5 ppm и более 12 ppm средние величины HbCO составили соответственно 1,35±0,15 и 3,92±0,61%.

В течение 30 сут эксперимента во время обязательных ежедневных медосмотров шестеро испытуемых 2 раза в сутки трехкратно измеряли ЧСС в минуту и АД – в положении лежа, сидя и стоя. Измерения выполняли с помощью цифрового автоматического тонометра Omron M10-IT (Япония). Из результатов измерений, выполненных в положении сидя, вычисляли физиологический показатель [9–11] ВИК по формуле:

$$V = 1 - \frac{x}{y}, \quad (1)$$

где V – значение ВИК,
 x – значение диастолического АД в мм рт. ст.,
 y – ЧСС в минуту.

Умножения в правой части (1) на 100 мы не используем, так как умножение на 100 не увеличивает информационную ценность индекса, но лишь делает выражение более громоздким. Физический смысл ВИК доказан нами в ранее опубликованных работах [6, 7].

Шесть измерений усредняли и принимали за среднесуточное значение ВИК. За разные режимы содержания СО в атмосфере отсека ЭУ-150 НЭКа взяты интервалы: 1–9-е сутки эксперимента (5 ppm) и 21–26-е сутки эксперимента (более 12 ppm). Все вычисления проводились с помощью системы символьной математики DERIVE 5.05. В результате вычислений по известным формулам:

$$X_{cp} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n X_i \quad (2)$$

$$S_x^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - X_{cp})^2 \quad (3)$$

$$S_x = \sqrt{S_x^2}, \quad (4)$$

в которых X_i, Y_i – значения результатов измерений, X_{cp} – среднее арифметическое значений, S^2 – точечные оценки дисперсий, S – точечные оценки среднеквадратических отклонений (СКО), установлены численные значения статистик ВИК, помещенные в табл. 1. Подробные сведения о вычисляемых статистических характеристиках и их интерпретациях можно найти в работах В.И.Чернецкого [12] и В.Е.Гмурмана [13].

Результаты

В целях повышения адекватности дальнейших количественных оценок в соответствии с рекомендациями из ранее опубликованных нами работ [6, 7] перевели значения ВИК в систему СИ и в абсолютную шкалу значений с помощью найденной нами формулы:

$$V_c = -(7980 \cdot V - 7979), \quad (5)$$

где V – ВИК во внесистемных единицах, V_c – ВИК в системе единиц СИ (табл. 2).

Для решения задачи об изменении тонуса ВНС при разных уровнях СО в атмосфере применим известный аппарат статистической проверки гипотез. Возможны два случая, в одном из которых значения ВИК при разных уровнях СО в атмосфере – величины независимые, в другом – зависимые. Ниже представлен анализ данных для каждого случая.

Случай зависимых выборок. Для этого случая, воспользовавшись доступными рекомендациями из работ А.И.Романовского [14, 15], выполнили сравнение величин методом дисперсионного анализа (табл. 3). В результате предварительной проверки равенства дисперсий выборок значений ВИК разных уровней фактора было установлено, что дисперсии равны (вероятность ошибки первого рода $\alpha=0,39$).

Для оценки существенности влияния разных концентраций СО на ВИК сравнивали факторную и остаточную дисперсии с помощью критерия

Фишера–Снедекора, использовавшихся ранее в работах других авторов [16, 17], используя значения из табл. 4. В нашем случае рассматривались два фактора ($p=2$):

- 1) содержание СО в атмосфере 5 ppm;
- 2) содержание СО в атмосфере более 12 ppm.

Испытание каждого фактора повторялось 6 раз, т.е. у фактора 6 уровней ($q=6$), так что всего мы будем иметь $p \times q = 2 \times 6$ значений ВИК. Согласно теории дисперсионного анализа мы можем в общей дисперсии S^2 всех зарегистрированных значений ВИК выделить дисперсию S_f^2 , происходящую от влияния факторов (разного содержания СО в атмосфере), и остаточную дисперсию S_e^2 , происходящую от случайных причин. По критерию Фишера–Снедекора, сравнивая факторную и остаточную дисперсии, мы можем определить, является ли влияние факторов на ВИК существенно отличным от влияния случайных причин или нет, и таким образом оценить влияние факторов на ВИК в целом. Если фактор концентрации СО в атмосфере замкнутого объема не оказывает существенного влияния на ВИК, то, согласно теории дисперсионного анализа, мы должны получить с большой вероятностью только несущественные расхождения между всеми дисперсиями S^2 , S_f^2 , S_e^2 . Выполнив вычисления, мы нашли, что в нашем случае общая сумма квадратов отклонений $S=6\,000\,000$, сумма квадратов отклонений по факторам $S_f=95\,050$, а остаточная сумма квадратов отклонений $S_e=5\,900\,000$. Теперь по формулам, приводимым в работах [6–8], нашли значения дисперсий S^2 , S_f^2 , S_e^2 :

$$s^2 = \frac{S}{pq - 1} \quad (6)$$

$$s_f^2 = \frac{S_f}{p - 1} \quad (7)$$

$$s_e^2 = \frac{S_e}{p(q - 1)} \quad (8)$$

В результате вычислений получили, что $S^2=545\,454$, $S_f^2=95\,050$, $S_e^2=590\,000$. Числа, стоящие в знаменателях формул (6), (7), (8), есть числа степеней свободы для соответствующих дисперсий. Для дальнейшего решения задачи об изменении тонуса ВНС испытуемых при разном содержании СО в атмосфере гермообъекта применили критерий Фишера–Снедекора с $k_1=p-1=1$ и $k_2=p(q-1)=2(6-1)=10$ степенями свободы. В случае когда $S_e^2 > S_f^2$, значение F -критерия вычисляется как

$$F = s_e^2 / s_f^2 \quad (9)$$

Известно [21], что плотность вероятностей случайной величины t с k_1 и k_2 -степенями свободы, распределенной по закону Фишера–Снедекора, записывается как:

$$f(t) = \frac{\Gamma\left(\frac{k_1+k_2}{2}\right) \cdot k_1^{k_1/2} \cdot k_2^{k_2/2}}{\Gamma\left(\frac{k_1}{2}\right) \cdot \Gamma\left(\frac{k_2}{2}\right)} \cdot t^{\frac{k_1}{2}-1} \cdot (k_1 \cdot t + k_2)^{-(k_1+k_2)/2}, \quad (10)$$

где $\Gamma(t)$ – эйлеров интеграл второго рода (γ -функция).

Применение выражений (9) и (10) позволяет вычислить, а не назначить, как это нередко делается, значение вероятности ошибки первого рода α . При широко распространенном подходе назначать значение ошибки первого рода, как правило, $\alpha=0,05$, $0,01$ или $0,001$ всегда происходит ситуация, в которой по заданному значению α гипотеза принимается или отклоняется уже не из математических результатов, а по воле исследователя. В результате статистическая проверка гипотез теряет свой первоначальный смысл. Сейчас в медицине и биологии своеобразным стандартом стало писать: $p < 0,05$ или $p > 0,05$, – и к этому сводить весь статистический анализ. Мы придерживаемся рекомендации из авторитетного учебника А.А.Боровкова «Математическая статистика» о том, что значение вероятности ошибки первого рода α правильнее вычислять, а не назначать [18].

Значение вероятности ошибки первого рода α вычисляется в нашем случае как:

$$\alpha = \int_F^{+\infty} f(t) dt, \quad (11)$$

где F – фактически достигаемое значение критерия (9).

Воспользовавшись формулой (9), вычислили значение $F=590\,000/95\,050=6,21$.

Далее, из выражения (11) вычислили вероятность ошибки первого рода:

$$\alpha = \int_{6,21}^{\infty} \frac{\Gamma\left(\frac{1+10}{2}\right) \cdot 1^{\frac{1}{2}} \cdot 10^{\frac{10}{2}}}{\Gamma\left(\frac{1}{2}\right) \Gamma\left(\frac{10}{2}\right)} \cdot x^{\frac{1}{2}-1} \cdot (1 \cdot t + 10)^{-(1+10)/2} \approx 0,03$$

Это означает, что, отвергая гипотезу о равенстве факторной и остаточной дисперсий, мы совершим ошибку с вероятностью $\alpha \approx 0,03$. Считая такую ошибку достаточно малой, гипотезу о равенстве дисперсий отклонили. Следовательно, изменение ВИК-испытателей неслучайно и действие фактора разной концентрации СО существенно. Итак, нами установлено существенное влияние разных уровней содержания СО в атмосфере гермообъекта на тонус ВНС испытуемых.

Случай независимых выборок. Выполнив вычисления, воспользовавшись рекомендациями В.Е.Гмурмана [13] для результатов измерений из табл. 2, нашли доверительные интервалы значений ВИК (см. табл. 4).

Для случая независимых выборок методом доверительных интервалов нами доказано, что в большинстве случаев (в 5 из 6) значение ВИК достоверно изменилось, причем в 4 из 6 случаев значение ВИК изменилось однонаправленно – в сторону абсолютного нуля ВИК (испытатели А, В, Е, F). При увеличении уровня СО в атмосфере значение ВИК у испытуемого С не изменилось. У испытуемого D при увеличении уровня СО в атмосфере значение ВИК достоверно увеличилось.

Обсуждение

Абсолютному нулю ВИК в используемой шкале значений соответствует предельный симпатический тонус ВНС [6, 7]. Следовательно, у 4 испытуемых при увеличении уровня СО в атмосфере тонус покоя ВНС изменился в сторону предельного симпатического тонуса ВНС. Однако

Обследуемые	[CO], ppm	Среднее значение ВИК	СКО	п, сут
A	5	-0,17	0,155	9
	>12	-0,08	0,071	6
B	5	-0,09	0,10	9
	>12	+0,021	0,036	6
C	5	+0,174	0,10	9
	>12	+0,16	0,056	6
D	5	-0,006	0,08	9
	>12	-0,129	0,11	6
E	5	-0,085	0,081	9
	>12	-0,057	0,0995	6
F	5	-0,253	0,083	9
	>12	-0,212	0,06	6

Обследуемые	[CO], ppm	Средние значения ВИК, $\frac{H-c}{M^2}$	СКО, $\frac{H-c}{M^2}$	п, сут
A	5	9332	410	9
	>12	8650	227	6
B	5	8731	280	9
	>12	7812	120	6
C	5	6587	268	9
	>12	6698	185	6
D	5	8025	213	9
	>12	9011	359	6
E	5	8664	215	9
	>12	8431	324	6
F	5	10 001	222	9
	>12	9669	196	6

[CO], ppm (факторы)	Средние значения ВИК, $\frac{H-c}{M^2}$ (уровни фактора) испытуемых А–F						Сумма	Среднее значение
	A	B	C	D	E	F		
5	9333	8731	6587	8025	8664	10 001	51 340	8557
>12	8651	7813	6698	9011	8431	9669	50 270	8379
								8468

Обследуемые	[CO], ppm	ВИК, $\frac{H-c}{M^2}$	Надежность γ	Заключение
A	5	(9017, 9648)	0,95	Интервалы не пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале уменьшилось
	>12	(8412, 8888)	0,95	
B	5	(8519, 8942)	0,95	Интервалы не пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале уменьшилось
	>12	(7692, 7932)	0,95	
C	5	(6523, 6650)	$\geq 0,5$	Интервалы пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале не изменилось
	>12	(6643, 6752)	$\geq 0,5$	
D	5	(7861, 8189)	0,95	Интервалы не пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале увеличилось
	>12	(8634, 9387)	0,95	
E	5	(8585, 8743)	0,7	Интервалы не пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале уменьшилось
	>12	(8278, 8583)	0,7	
F	5	(9863, 10139)	0,9	Интервалы не пересекаются; значение ВИК в абсолютной шкале уменьшилось
	>12	(9507, 9830)	0,9	

заклучения о преобладании симпатического или парасимпатического тонуса ВНС в покое, об увеличении (уменьшении) энергозатрат [6] или потребления кислорода [4, 5] при разных концентрациях CO в атмосфере для каждого испытуемого требуют знания значений индивидуального нуля [19] ВИК, вычисляемого из данных фоновых мониторингов ВИК. Случаи, когда тонус ВНС остался неизменным (испытатель С) или изменился в сторону, противоположную от предель-

ного симпатического тонуса ВНС (испытатель D), могут быть следствием неоднородности выборки по возрасту: испытуемые С и D оказались значительно моложе (22 и 24 года) остальных испытуемых (34, 41, 43 и 45 лет). Установленные разнонаправленные неслучайные изменения значений ВИК, по нашему мнению, согласуются также с данными о существовании индивидуальных ритмов и реакций ВНС [20–25]. Результаты настоящей работы развивают и дополняют результаты

ранее проведенных нами работ [1, 26, 27] и могут быть использованы при сравнительном анализе с результатами измерений других показателей сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Шулагин ЮА, Степанов ЕВ. Выделение эндогенной окиси углерода у человека и животных. *Лазерный мониторинг окиси углерода в выдыхаемом воздухе*. LAP Lambert Academic Publishing 2012.
2. *Краткий справочник по космической биологии и медицине*. Под ред. АИ.Бурназяна, ЮГ.Нефедова, ВВ.Парина и др. М.: Медицина, 1967.
3. Kizakevich PN, McCartney ML, Hazucha MJ et al. Noninvasive ambulatory assessment of cardiac function in healthy men exposed to carbon monoxide during upper and lower exercise. *Eur J Appl Physiol* 2000; 83: 7–16.
4. Демин АВ. Разработка способа косвенной оценки потребления кислорода человеком. *Вестн. Тверск. гос. универс.* 2013; 2: 90–8.
5. Демин АВ, Иванов АИ, Орлов ОИ. Методическое пособие по математической физиологии. Количественная оценка связи потребления кислорода с тономусом вегетативной нервной системы при физической работе. Часть 9. Под ред. АМ.Носовского. М.: Слово, 2013.
6. Демин АВ, Иванов АИ, Малый АВ, Орлов ОИ. Методическое пособие по математической физиологии. Количественная оценка вегетативных энергозатрат и восстановления человека. Часть 1. Под ред. АМ.Носовского. М.: Слово, 2012.
7. Демин АВ, Иванов АИ, Малый АВ, Орлов ОИ. Методическое пособие по математической физиологии. Внутренние законы возникновения колебаний тонуса вегетативной нервной системы человека в условиях длительной изоляции. Часть 2. Под ред. АМ.Носовского. М.: Слово, 2012.
8. Anderson CR, Wu W-H. Analysis of Carbon Monoxide in Commercially Treated Tuna (*Thunnus spp.*) and Mabi-Mabi (*Coquhbaena hippurus*) by Gas Chromatography. *Mass Spectrometry. J Agric Food Chem* 2005; 53 (18): 7019–23.
9. Kerdo I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Acta neurovegetativa* 1966; 29 (2): 250–68.
10. Кердо И. Индекс, вычисляемый на основе параметров кровообращения для оценки вегетативного тонуса. Пер. с нем. *Спортивная медицина. Украина*. 2009; 1–2: 33–43.
11. Мызников ИЛ, Глико ЛИ, Паюсов ЮА и др. Методика контроля за функциональным состоянием моряков. *Диагностические индексы и физиологические нагрузочные тесты*. Мурманск: Север, 2008.
12. Чернецкий ВИ. Математическое моделирование стохастических систем. Монография. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводск. гос. универс., 1994.
13. Гмурман ВЕ. Теория вероятностей и математическая статистика. Учебное пособие для вузов. Изд. 12-е. М.: Высшее образование, 2007.
14. Романовский ВИ. Применения математической статистики в опытном деле. М.-Л.: Гостехиздат, 1947.
15. Романовский ВИ. Математическая статистика. Кн. 2. *Оперативные методы статистики*. Ташкент: АН УзССР, 1963.
16. Кремер НШ. Теория вероятностей и математическая статистика. Изд. 2-е доп. и перераб. Учебник. М.: Юнити-Дана, 2004.
17. Фадеева ЛН, Лебедев АВ. Теория вероятностей и математическая статистика: учеб. пособие. М.: Рид Групп, 2011.
18. Боровков АА. Математическая статистика. Оценка параметров. Проверка гипотез: учеб. пособие. М.: Наука, 1984.
19. Демин АВ, Иванов АИ, Орлов ОИ. Методическое пособие по математической физиологии. Новый способ численной оценки энергозатрат человека. Часть 8. Под ред. АМ.Носовского. М.: Слово, 2013.
20. Демин АВ, Иванов АИ, Орлов ОИ, Суворов АВ. Патент на изобретение №2461353. Способ определения уровня физиологического восстановления организма человека. Зарегистр. в Государственном реестре изобретений РФ 20 сентября 2012 г.
21. Демин АВ, Иванов АИ, Орлов ОИ, Суворов АВ. Патент на изобретение №2462180. Способ подбора индивидуального режима физиологического восстановления организма человека. Зарегистр. в Государственном реестре изобретений РФ 27 сентября 2012 г.
22. Демин АВ, Иванов АИ, Малый АВ, Суворов АВ. Независимые ритмы реактивности вегетативной нервной системы человека. *Биомед. радиоэлектр.* 2011; 2: 10–6.
23. Демин АВ, Иванов АИ, Суворов АВ. Внутренние законы возникновения колебаний тонуса вегетативной нервной системы человека в покое. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2013; 2: 17–21.
24. Демин АВ, Иванов АИ, Малый АВ, Суворов АВ. Синодические ритмы тонуса вегетативной нервной системы человека. *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2013; 3: 21–5.
25. Демин АВ, Иванов АИ, Орлов ОИ. Методическое пособие по математической физиологии. Нахождение ритмов и стационарностей физиологических процессов вероятностным методом. Часть 3. Под ред. АМ.Носовского. М.: Слово, 2012.
26. Демин АВ, Иванов АИ, Малый АВ. Математическая модель изменения содержания оксида углерода в гермообъекте при длительном пребывании в нем человека. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2009; 4: 56–60.
27. Демин АВ, Степанов ЕВ, Шулагин ЮА. Модель изменения концентрации оксида углерода в атмосфере обитаемого гермообъекта в ночной период. *Авиакосмич. и экологич. медицина*. 2009; 2: 67–9.

— * —

Ю.А.Карпов, О.С.Булкина, В.В.Лопухова, И.Л.Козловская

Влияние климатических и метеорологических факторов на течение ишемической болезни сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Аннотация

Погодные факторы (ПФ) оказывают влияние на течение ишемической болезни сердца. Сведения об этом влиянии противоречивы. В качестве неблагоприятных ПФ называют низкую и высокую температуру воздуха, особенно в течение продолжительного времени (температурные волны), атмосферное давление и его изменения, влажность воздуха, ветер. Зависимость здоровья населения от ПФ связана с полом, возрастом, наличием хронических заболеваний, условиями проживания и работы, расой, вредными привычками, уровнем жизни. В связи с тем, что механизмы влияния ПФ большей частью неясны, разрабатываются мероприятия, направленные на ослабление неблагоприятного воздействия погоды. Всемирной организацией здравоохранения, Всемирным банком созданы международные программы и проекты, направленные на охрану здоровья в условиях меняющегося климата. В России разработаны и введены в действие методические рекомендации по оценке риска и ущерба от климатических изменений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания, смертность, заболеваемость, климат, погода, температура воздуха, относительная влажность воздуха, атмосферное давление, ветер, высота снежного покрова, осадки.

The impact of climatic and meteorological factors on the course of ischemic heart disease

Y.A.Karpov, O.S.Bulkina, V.V.Lopukhova, I.L.Kozlovskaya

Annotation

Weather factors influence the course of ischemic heart disease. The evidence of this influence is controversial. High and low air temperature, especially during a long-term period (temperature waves), barometric pressure and its fluctuations, relative air humidity and wind are considered to cause adverse effects. The relation between people's health and weather factor is modulated by gender, age, chronic disease, conditions of life and labour, race, bad habits, living standards. While the fine mechanisms of deleterious weather impact remains unclear, the protective measures mostly come to the limitation of exposure. International programs and projects are launched by the WHO, The World Bank for the purpose of health preservation in the changing climate. The Recommendations for Climate Change Risk and Damage Assessment have been worked out and applied in our country.

Key words: ischemic heart disease, cardio-vascular disease, mortality, morbidity, climate, weather, air temperature, relative air humidity, barometric pressure, wind, snow cover, precipitation.

Сведения об авторах

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., первый зам. ген. дир., рук. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Булкина Ольга Самуиловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.
E-mail: olgabulkina@mail.ru

Лопухова Вероника Викторовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ангиологии НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: trialvvi@mail.ru

Козловская Ирина Леонидовна – аспирант отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК.
E-mail: ilkozlovskaya@yandex.ru

Заблеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и смертность от них остаются высокими, несмотря на постоянно растущий арсенал медикаментозных и хирургических методов лечения. Немаловажной причиной того, что заболеваемость и смертность не снижаются, является состояние внешней среды (ВС). Некоторые ее факторы, такие как климат и атмосферные явления, изменить невозможно. В то же время понимание их значимости для здоровья человека позволяет проводить мероприятия по уменьшению их негативного влияния. Другие факторы ВС, например загрязнение, в случае очевидности их вредного влияния могут быть уменьшены или устранены.

В качестве основных погодных факторов (ПФ), способных влиять на здоровье человека, чаще всего рассматриваются температура воздуха,

относительная влажность, атмосферное давление, реже – скорость ветра, количество дней со снежным покровом/уровень снежного покрова, количество солнечных часов за день. Наиболее значимым и изученным ПФ в большинстве известных к настоящему времени исследований оказалась температура воздуха. В зависимости от длительности изучаемого периода действия температурного фактора можно выделить краткосрочные и долгосрочные эффекты температуры окружающей среды на общую смертность, смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), а также частоту развития инфаркта миокарда (ИМ), острого коронарного синдрома (ОКС). Под долгосрочным эффектом колебаний температуры понимают изменения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), происходящие за период более чем 1 мес, чаще сезонные. К кратко-

срочным эффектам температуры относят суточные изменения частоты ССО за период менее 1 мес. Изменения частоты ССО могут отмечаться в один день с изменением температуры или с отсрочкой в несколько дней, называемой лаг. Если температура воздуха удерживается на определенном уровне (повышенном или пониженном для данного региона в данный период времени) в течение нескольких дней, то этот период называют волной жары или холода. Выделение холодных и тепловых волн целесообразно, так как показано, что их влияние на смертность и частоту развития ССО сильнее, чем влияние высоких/низких температур в течение одних суток. В случае волн длина лага отсчитывается от точки, соответствующей максимальной (волны жары) или минимальной (волны холода) температуре на кривой температура–время. Кроме того, у волн описаны собственные эффекты. В частности, после периода повышения частоты конечных точек в результате холодной/тепловой волны обычно следует период уменьшения частоты развития ССО, т.е. волна вызывает смерть или ИМ у тех, с кем это могло произойти несколько позднее. Данный эффект получил в литературе название «эффект жатвы» (или «эффект урожая»).

Долгосрочные (сезонные) эффекты температуры воздуха

Наиболее неблагоприятным ПФ признается низкая температура воздуха. Впервые рост общей смертности в холодное время года был замечен в 1700-е годы в Швеции, а сердечно-сосудистой смертности (ССС) – в 1800-е годы в Германии. В начале XX в. пик смертности приходился на весну, в настоящее время – на зиму. Его смещение в последующем на более холодный период может объясняться тем, что менее тяжелобольные, которые могли пережить зиму и умирали весной, в настоящее время не умирают. Таким образом, зимний пик ССС формируется более тяжелобольными. Последние полвека отмечена тенденция к снижению амплитуды сезонного прироста смертности [1], в то же время, по данным D.Seretakis и соавт. [2], зимний прирост смертности от ССО уменьшался ежегодно на 2% лишь до 1970 г., а затем происходило его увеличение.

В настоящее время уровень общей смертности, смертности от ИБС и ИМ, цереброваскулярных болезней (ЦВБ), респираторных заболеваний максимален зимой (в январе, феврале) и минимален летом (в июне, августе). Подобная сезонность характерна для всех перечисленных заболеваний, однако амплитуда сезонных колебаний смертности зависит от конкретной нозологии. Рассматривая заболеваемость и смертность от ИБС, следует обратить внимание на то, что если уровень смертности от ИБС и частота развития ИМ максимальны зимой и минимальны летом, то сезонность выживаемости при коронарных заболеваниях не описана.

Интересно наблюдение S.Najat и A.Haines, обнаруживших в Лондоне увеличение обращаемости в амбулаторные службы по поводу хронических заболеваний в осенне-зимний период за счет респираторных заболеваний, при этом роста обращаемости по поводу сердечно-сосудистой патологии не было [3]. По мнению авторов, меньшая амбулаторная обращаемость по поводу ИБС в

зимнее время обусловлена большей частотой госпитализаций в этот период.

Амплитуда сезонных колебаний общей смертности, смертности от ИБС и госпитализаций по поводу ИМ может зависеть от климатических особенностей региона. Так, в северных регионах Финляндии и Швеции отмечен больший прирост ССС, чем в южных [1]. В исследовании, где изучали ССС, в Норвегии и Ирландии за 10-летний период (1985–1995 гг.) этот показатель зимой был значительно выше [4]. В Ирландии прирост был больше, чем в Норвегии (средний годовой прирост смертности зимой составил 45 и 29% соответственно). Население региона, расположенного севернее, оказалось в данном случае более устойчивым к зимнему похолоданию. G.Laschewski и G.Jendritzky объясняют этот феномен меньшей разницей между летними и зимними температурами в северных широтах, тогда как другие исследователи склонны связывать меньшую избыточную смертность зимой у северян с мерами, направленными на сохранение здоровья (в литературе можно встретить термин «адаптивное поведение»): они раньше начинают носить теплую одежду, головной убор, перчатки, при выходе на улицу стараются не стоять, а двигаться [5]. Важность подобных мероприятий велика: в Швейцарии температура воздуха вне помещения не оказывала никакого влияния на смертность от ИМ, что было объяснено хорошим отоплением домов [6]. С другой стороны, опыт финских и шведских исследователей говорит о большей значимости ПФ, так как в пределах одной страны традиции и образ жизни, привычки людей примерно одинаковы.

Кроме того, существуют исследования, в которых гипотеза о влиянии климата региона на амплитудные характеристики сезонной кривой смертности (общей и коронарной) не подтвердилась, как, например, в исследовании, проведенном в 28 городах разных климатических поясов США [7].

В 1997 г. в журнале «Lancet» были опубликованы результаты крупного европейского исследования EUROWINTER [8], в котором был проанализирован зимний прирост общей смертности, смертности от ИБС, ЦВБ, респираторных заболеваний в разных регионах за 1988–1992 гг. с учетом пола и возраста. Были отмечены следующие основные факторы, увеличивающие риск смерти и ИМ в зимнее время: возраст старше 60 лет, постоянное проживание в регионе с более мягким климатом, низкие температуры в жилых помещениях, недостаточное отопление жилых помещений, малая подвижность или нехватка теплой одежды во время пребывания на улице. В целом в конце XX в. благодаря улучшению бытовых условий в мире отмечено уменьшение зимнего прироста смертности.

Краткосрочные эффекты температуры

Связь температуры окружающей среды со смертностью в течение суток изучается с 1930-х годов [9]. Для каждой местности существуют свои кривые зависимости общей, ССС и заболеваемости ИМ от температуры (температурные кривые) с разным наклоном в сторону повышения и понижения температур. При этом в сторону похолодания смертность нарастает медленнее, чем в сторону потепления, характер зависимости нели-

нейный (U-образная кривая) [10, 11]. В Финляндии минимум осложнений приходится на 14°C, в Средиземноморье – на 22–25°C, в Якутске при температуре –48°C все еще не наблюдалось роста смертности [12]. Повышение температуры относительно оптимальной приводит к одинаковому росту смертности в разных климатических поясах (наклон кривой примерно одинаков) [11], тогда как снижение температуры относительно оптимума на 1°C приводит к большему росту смертности в регионах с теплым климатом [13].

В некоторых исследованиях эффект абсолютных температур не оказал заметного влияния на суточную частоту конечных точек, но повышение температуры воздуха по сравнению с предшествующим днем или увеличение количества часов температурного дискомфорта за сутки значимо влияло на частоту развития ИМ [14, 15].

Связь смертности и частоты ССО с суточными колебаниями температуры изучали в нескольких крупных исследованиях. Одно из них проводилось в рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) MONICA (Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease), охватившего 24 популяции в 21 стране за период 1980–1985 гг. [16]. В нем оценивали зависимость частоты коронарных осложнений (КО) от колебаний средней температуры воздуха за последние 4 дня. Было показано, что при снижении температуры на 1°C в странах с низкой температурой воздуха наблюдался меньший по амплитуде прирост частоты КО, чем в странах с теплым климатом. Кроме того, в странах с холодным климатом этот прирост отмечался с большей отсрочкой: до 10 дней в Турку (Финляндия) и 11 дней в Северной Карелии. Также при понижении температуры описан больший прирост частоты фатальных осложнений по сравнению с частотой развития нефатальных. Отсюда сделан вывод о том, что суточные колебания температуры в сторону похолодания опаснее, чем в сторону потепления. Факторами, повышающими вероятность КО в случае похолодания, оказались: возраст старше 60 лет, принадлежность к женскому полу (максимально риск, обусловленный принадлежностью к женскому полу, увеличивался при проживании в регионе с мягким климатом), бытовые условия (особенно плохое отопление в домах, низкая температура в помещениях). Наличие в анамнезе ИМ не повышало вероятность КО. В другом исследовании, проводившемся в рамках проекта MONICA в г. Лилль, при снижении температуры воздуха суточная заболеваемость ИМ и коронарная смертность максимально увеличивались у людей старше 55 лет и при наличии КО в анамнезе [17].

В исследовании EUROWINTER (включавшем 8 регионов с разным климатом) пол, возраст и анамнез существенно не изменяли риск смерти от ИБС на фоне похолодания, на первый план вышли особенности климата в данном регионе и бытовой фактор [8].

В итальянском исследовании (10 городов провинции Тоскана) [18] роль возраста была двоякой: в ответ на увеличение количества часов жары за сутки ИМ чаще развивался у людей моложе 65, холода – старше 65 лет.

Помимо абсолютной величины температуры воздуха, на частоту ССО влияет также продолжи-

тельность ее действия – волны холода/жары. При понижении температуры воздуха в Великобритании, удерживавшемся в течение двух дней, существенно увеличивались показатели смертности, тогда как единичные дни с той же температурой не имели подобного эффекта. Эффект от изменения температуры, как правило, проявляется не сразу, а отсроченно (лаг составляет от нескольких дней до 1 нед), и может удерживаться до 40 дней.

Волны холода оказывают действие на смертность (общую, ССС) позднее, чем волны жары (лаги волн холода обычно составляют около 1 нед, волн жары – 0–1 день), меньше повышают амплитуду смертности, но эта повышенная амплитуда смертности сохраняется более длительно, и за периодом повышенной смертности на фоне низких температур не следует период меньшей смертности. Волны жары, напротив, быстро дают резкое повышение смертности, а затем в течение некоторого времени смертность оказывается ниже средней величины. Поскольку продолжительность волн жары в северных регионах меньше, чем волн холода, они имеют меньший удельный вес в структуре неблагоприятных исходов за год.

Волны жары изучали во многих исследованиях примерно с начала XX в. [19]. В настоящее время отмечено увеличение их частоты и интенсивности. Волны жары, возникающие весной или в начале лета, приводят к меньшему количеству ССО, чем в конце лета. Выделены следующие группы риска смерти:

- дети до 1 года;
- люди старше 60 лет;
- афроамериканцы;
- люди, живущие в центре города и работающие физически;
- малообеспеченные люди;
- одинокие люди;
- инвалиды и больные, прикованные к постели;
- люди, принимающие транквилизаторы;
- психически больные, больные эпилепсией;
- люди, не живущие дома постоянно;
- живущие на самом высоком этаже;
- алкоголики.

Гипотония и прием диуретиков также способствуют увеличению заболеваемости и смертности от ССЗ (Fouillet, 2006).

Факторами защиты признаны:

- кондиционеры в помещениях;
- возможность перемещаться из менее комфортных в более комфортные условия;
- проживание в хорошо озелененных районах;
- подвижный образ жизни;
- склонность к обильному потреблению жидкости.

Загрязнение воздуха играло двоякую роль и рассматривалось, с одной стороны, как фактор ошибки, с другой – как фактор, усиливающий эффект высокой температуры.

Если действие температурного фактора на смертность и частоту развития ИМ изучали в большом количестве исследований, то описание его влияния на частоту госпитализаций по поводу ИБС встречается значительно реже. В одном из таких исследований, включавшем 2459 пациентов (1562 мужчины и 869 женщин), регистрировали метеорологические параметры (температура и влажность) и количество госпитализаций в

течение суток за 12-летний период с учетом пола и возраста. Было показано, что госпитализации с хронической ИБС имеют несколько другое сезонное распределение, чем случаи ИМ: в популяции в целом и среди мужчин минимум госпитализаций по поводу стенокардии приходился на лето, максимум – на весну. У женщин в отличие от мужчин максимум госпитализаций приходился на осень (особенно на октябрь). Наибольшая частота госпитализаций для мужчин отмечена в январе и июле, для женщин – в октябре [20].

У женщин большая частота госпитализаций в осеннее время может быть вызвана большей их чувствительностью к началу похолодания. Исследователи объяснили это тем, что стенокардия у женщин часто связана с нарушением состояния микрососудов. Уже небольшое похолодание может приводить к их спазму. У мужчин, напротив, чаще поражаются крупные субэпикардальные артерии, подверженные действию экстремального похолодания. Пик в июле может объясняться большей частотой физических нагрузок на открытом воздухе при похолодании [20].

Тенденция к более раннему увеличению частоты госпитализаций по поводу ИБС у женщин отмечена также в канадском исследовании [21]. В нем изучали действие климатических факторов на заболеваемость ИБС в разных регионах провинции Квебек за 1989–2006 гг. Наибольшая частота госпитализаций в зимнее время у мужчин приходилась на январь и февраль, а у женщин – на декабрь, январь.

Патогенетические механизмы ССО, вызываемые действием температурного фактора, сложны. Во многих работах отмечено увеличение заболеваемости респираторными инфекциями в зимнее время, что может пагубно отражаться на течении ИБС. Холод вызывает спазм сосудов, что ведет к сокращению теплоотдачи и повышению артериального давления (АД), у больных ИБС это может ухудшать течение болезни. Также есть данные о повышении не только АД, но и его суточной вариабельности в зимнее время [22]. Повышение АД влечет за собой повышение потребности миокарда в кислороде, провоцируя ишемию. При воздействии холода происходит частичная централизация кровообращения. Усиление потоотделения в жаркую погоду также способствует гемоконцентрации. Дегидратации может способствовать употребление алкоголя в жару. В крови повышаются концентрации эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, холестерина, фибриногена, увеличивается вязкость крови. С другой стороны, протеин С, обладающий антикоагулянтными свойствами, перемещается в межклеточное вещество, что также повышает вероятность тромбообразования. Повышение смертности, происходящее сразу после похолодания, может быть объяснено действием рефлекторных механизмов, а происходящее с отсрочкой – изменением состояния системы гемостаза и системным воспалением [1, 23–25].

Проводились исследования, в которых определяли пропорциональную зависимость между снижением температуры и повышением концентрации в крови биомаркеров воспаления у больных с доказанной ИБС: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, интерлейкина-6 (ИЛ-6) [26]. Однако известно, что концентрации ИЛ-6 и СРБ подвер-

жены сезонным и суточным колебаниям и у здоровых людей. Исследований, в которых бы сравнивали изменения этих показателей в ответ на изменение температуры у больных и здоровых людей, не найдено. Представляют особый интерес группы риска среди больных ИБС: возможно, что у части больных со стабильной ИБС, у которых впоследствии происходят ССО, в ответ на снижение/повышение температуры воздуха отмечается более выраженное повышение концентрации СРБ, фибриногена.

Интересное наблюдение было сделано британскими учеными, изучавшими связь ПФ в перинальный период с развитием в дальнейшем ИБС и нарушений углеводного обмена [27]. Проанализировав заболеваемость ИБС и инсулинорезистентность у 4286 женщин в возрасте 60–79 лет, проживающих в 23 разных городах Великобритании, с учетом бытовых и социальных факторов, исследователи пришли к выводу: женщины, родившиеся зимой и в период похолодания, в большей степени подвержены ИБС, низкая температура атмосферного воздуха в момент рождения также является предиктором инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии, нарушения функции легких. Данный тренд в наибольшей степени был выражен у людей, рожденных в малоимущих семьях.

Влияние других факторов на течение ИБС, таких как атмосферное давление, влажность, скорость ветра, высота снежного покрова, солнечная освещенность/облачность, нашли отражение в значительно меньшем количестве исследований. В швейцарском исследовании [6] именно атмосферное давление/активность ветра оказались наиболее значимыми во всех климатических поясах, тогда как температурный фактор не оказывал влияния на частоту развития ИМ.

Атмосферное давление, при рассмотрении его суточных колебаний, оказывало значимое влияние на частоту развития КО. В ретроспективном исследовании, проводившемся в Швейцарии и включавшем 6560 пациентов, связь атмосферного давления и заболеваемости ОКС в 1990–1994 гг. оказалась статистически достоверной во всех регионах страны. Было показано, что высокие абсолютные значения атмосферного давления, значительные колебания его в течение суток, а также высокая скорость ветра (величина, зависящая от атмосферного давления) сопровождаются увеличением частоты ОКС с однодневным лагом [6]. В Техасе в 1993–1996 гг. частота развития ОКС увеличивалась при повышении и в большей степени при понижении атмосферного давления (лаг 1 сут), причем абсолютная величина атмосферного давления не имела существенного влияния на частоту ССО, значимой оказалась суточная частота колебаний атмосферного давления и их амплитуда [28]. Наибольшая частота колебаний атмосферного давления в Техасе была отмечена зимой и осенью, в это же время в Техасе ОКС развивался чаще всего. В среднем при понижении атмосферного давления на $\sim 8,13$ мбар за сутки вероятность увеличения суточной частоты развития ОКС на 1 составляла 10%. Эти данные согласуются с результатами исследования, проведенного в Лилле в рамках проекта ВОЗ MONICA [17]. В соответствии с ними зависимость заболеваемости ИМ от атмосферного давления пред-

ставляет собой V-образный график. Значение атмосферного давления, соответствующее минимальной частоте развития ИМ, составляет 1016 мбар. При снижении барометрического давления на каждые 10 мбар происходит увеличение частоты развития ИМ на 12%, при повышении на 10 мбар – на 11% (т.е. в сторону уменьшения линейный график круче в противоположность температурной кривой). Эта зависимость отмечена для всех случаев ИМ, включая фатальные, первые и повторные, но наиболее сильная корреляционная связь показана в группе пациентов старше 45 лет, а также при повторных ИМ. Существование линейной зависимости между развитием ИМ и уровнем барометрического давления подтверждается результатами других исследований [29–32], хотя величина наиболее благоприятного для больных атмосферного давления варьирует в разных регионах.

Один из **механизмов** увеличения частоты возникновения ССО **при изменениях атмосферного давления** может быть связан с ответными колебаниями АД, особенно у больных гипертонией. Очевидно, что атмосферное давление является самостоятельным фактором, так как его действие сохраняется даже после статистической обработки данных с учетом температуры воздуха и относительной влажности.

Связь **относительной влажности воздуха** с ССО в большинстве исследований отсутствовала или была недостоверной. Тем не менее есть работы, где эта связь доказана. D.V.Panagiotakos отметил корреляцию относительной влажности воздуха с суточной частотой развития нефатальных ОКС в Афинах [33]. P.Delaveris и соавт. установили, что среднемесячная смертность от ИМ в Афинах является линейной функцией от среднемесячной влажности (связь положительная) [34]. В большинстве исследований вероятность осложнений повышалась при высокой влажности воздуха. Наряду с этим в ряде исследований показано, что заболеваемость ИМ или ИБС возрастала при понижении влажности, причем для заболеваемости ИБС в Квебеке описана U-образная зависимость [21].

В исследованиях, связанных с климатом, как правило, риск развития ССО выше у пожилых (старше 70 лет), однако, в Лейстерском исследовании (2254 пациента с ОКС за 1979–1988 гг.) наибольшая частота развития ИМ при повышенной влажности воздуха отмечалась у людей моложе 40 лет [35]. Возможно, это связано с тем, что сравнительно молодые люди даже при неблагоприятной погоде чаще находятся вне помещения (эффект экспозиции).

О **механизмах действия собственно влажности** на течение ИБС известно немного. Очевидно, что при высокой влажности затрудняется потоотделение и теплоотдача, а перегревание увеличивает частоту сердечных сокращений (ЧСС). Механизм связи ИМ с низкой влажностью неясен.

В отдельных исследованиях показана связь между ССО и **высотой снежного покрова**, снегопады могут способствовать увеличению заболеваемости ИМ. Высказывается предположение о том, что данный факт обусловлен «эффектом чистильщика снега»: после дней обильного снегопада наступают дни с малым уровнем осадков,

люди расчищают территорию возле своих жилищ, и эта интенсивная физическая нагрузка на холоде является мощным триггером для компенсированной ранее ишемии. После снежных бурь отмечено увеличение частоты развития ОКС [36, 37].

На территории Российской Федерации также проводились исследования по изучению действия метеорологических и климатических факторов на состояние здоровья населения, показатели смертности и заболеваемости, в том числе ССЗ, ИМ; изучалась также индивидуальная метеочувствительность у здоровых лиц и кардиологических больных [38–50]. В частности, для московского региона показан сезонный характер общей и ССС с минимумом в августе и максимумом в январе (разница составила около 31% для ИБС и около 35% для инсульта). В группе риска оказались люди старше 60 лет. Минимум температурной кривой общей смертности лежит в области 18–20°C. Эффект холодных температур (<19°C) является отсроченным, эффект высоких температур (>20°C) имеет нулевой лаг. Аналогичные кривые могут быть построены для смертности от ИБС (лаг, соответственно, 3 дня и 0 дней), ЦВБ, хронических заболеваний нижних дыхательных путей.

Эффекты московских волн жары и холода

Наибольшее число исследований, связанных с влиянием погоды на здоровье человека в Москве, проведено Б.А.Ревичем. По его определению, для московского региона холодная волна – период продолжительностью не менее 9 последовательных дней со среднесуточной температурой ниже -14,4°C, из которых в течение не менее 6 последовательных дней удерживается среднесуточная температура ниже -19,3°C. Тепловая волна – период продолжительностью не менее 5 последовательных дней со среднесуточной температурой выше 22,7°C, из которых в течение не менее 3 последовательных дней удерживается среднесуточная температура выше 25°C [41].

Было изучено влияние нескольких периодов необычных для Москвы температурных режимов. Так, волна жары июля 2001 г., когда среднесуточная температура превышала 25°C в течение 9 последовательных дней (при норме 3 дня в год), привела к тому, что суточная смертность на ее максимуме превысила среднее многолетнее значение смертности для июля на 93% (для сравнения: при Чикагской жаре – 85%). По расчетам Б.А.Ревича, прирост смертности вследствие этой волны оказался больше, чем последующее уменьшение смертности, обусловленное «эффектом жатвы». Абсолютная дополнительная смертность во время волны жары 2001 г. составила 1177 случаев. Волна жары июля 2002 г. (температура воздуха выше 25°C) продолжалась 8 дней, однако она состояла из 2 периодов по 4 дня, разделенных двумя днями с меньшей температурой воздуха (22,7°C). Возможно, благодаря этому волна жары 2002 г. сопровождалась в 4 раза меньшей смертностью по сравнению со смертностью при волне жары 2001 г. Волна холода января-февраля 2006 г. длилась в общей сложности 26 дней и состояла из двух периодов. Первый период включал 10 дней с температурой воздуха ниже -14,4°C, из них 6 дней с температурой ниже -21°C. Второй период

состоял из 16 дней с температурой воздуха ниже -14°C , из них 8 – с температурой ниже $-19,3^{\circ}\text{C}$. Волны смертности прослеживались после обоих периодов с лагом 4–5 дней. Избыточная смертность в результате волны холода 2006 г. составила 400 случаев, в основном в группе старше 75 лет.

Волна жары июля-августа 2010 г. в Москве была самой длительной и непрерывной. Она продолжалась 45 дней, из них в течение 37 дней температура воздуха была выше 25°C [42]. В июле 2010 г. было зарегистрировано 10, а в августе – 9 температурных рекордов. Температурный рекорд – это день, когда температура воздуха максимальна для этого календарного числа за весь период наблюдения с 1885 г. Особенностью волны 2010 г. явился также длительно удерживавшийся антициклон, который привел к серьезному повышению концентрации загрязняющих веществ в воздухе. Среди механизмов повышения частоты развития ССО в этот период обсуждается гипоксия, вызванная связыванием угарного газа с гемоглобином и раздражением верхних дыхательных путей, а также собственным тромбо-, атеро- и аритмогенное действие загрязняющих веществ.

В результате по сравнению с июлем-августом 2009 г. смертность во время волны жары 2010 г. в Москве выросла на 11 тыс. случаев по всем классам причин, включая ССС (по России – на 44,7 тыс. человек). Число выездов скорой помощи в июле выросло на 32%, преимущественно за счет ССЗ, а в августе на 31% по сравнению с июлем увеличилось число вызовов по поводу болезней органов дыхания. Период повышения смертности длился до сентября, в сентябре смертность оказалась ниже, чем в сентябре 2009 г. «Эффект жатвы» продлился до декабря 2010 г.

Б.А.Ревичем совместно с сотрудниками Центральной клинической больницы (ЦКБ) №1 ОАО РЖД, Института космических исследований РАН и Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В.Пушкова в рамках программы Российского фонда фундаментальных исследований «Фундаментальные науки – медицине» по направлению «Атмосфера и Здоровье» [43] отдельно на территории Москвы изучалась связь ПФ с заболеваемостью ИМ и инсультом. Показана сезонность ИМ с минимумом зимой и летом, максимумом весной и осенью (разница 36%), при увеличении суточного перепада температур на 1°C суточное число ИМ возрастало на 1,9%, вторым по значимости фактором была гелиомагнитная активность, при увеличении разницы между среднесуточными показателями атмосферного давления на каждый 1 мм рт. ст. заболеваемость ИМ увеличивалась на 0,9%. Известно, что атмосферное давление является медленнодействующим фактором, однако исследователями из Института физики атмосферы им. А.М.Обухова РАН (Москва) и ЦКБ РАН показано также наличие его колебаний в диапазоне 0,1–3 и 0,1–48 ч [47]. Отмечена корреляция между увеличением интенсивности колебаний давления в разных диапазонах и частотой госпитализаций по поводу ССЗ.

Так как человек подвергается действию множества ПФ, разрабатываются интегральные индексы патогенности погоды (ИПП), учитывающие одновременное влияние разных погодных явлений.

Для составления медицинского прогноза погоды предложено также учитывать загрязнение окружающей среды озоном, оксидами азота и углерода, мелкодисперсной пылью PM10. Показано, что ИПП коррелирует с систолическим и пульсовым АД. Работа проводилась на базе ИФА им. А.М.Обухова РАН, Пятигорского государственного научно-исследовательского института курортологии Федерального медико-биологического агентства, ЦКБ РАН, Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Гидрометцентра России, Института народнохозяйственного прогнозирования РАН [44, 45].

Российскими учеными был разработан ряд методик оценки индивидуальной метео- и магниточувствительности организма человека [46–50]. Наиболее показательным параметром, свидетельствующим о метеочувствительности, является АД. Определение АД технически просто и дешево. По сравнению с ЧСС оно меньше зависит от прочих внешних факторов, менее вариабельно. В разных методиках однократно и в одно и то же время или чаще, дважды в сутки, определялись усредненные из трех измерений систолического и диастолического АД; проводился корреляционный анализ с метеорологическими и гелиомагнитическими параметрами. Оценка индивидуальной чувствительности определялась методом дисперсионного анализа либо по изменению его уровня на 30 мм рт. ст. и более [50]. Получены противоречивые данные о метео- и магниточувствительности здоровых людей: по данным Т.К.Бреус, Б.А.Ревича и соавт. (2008 г.), 40% здоровых людей являются магниточувствительными (и, вероятно, метеочувствительными); по данным А.Н.Рогозы и соавт., у больных с ИБС также отмечена связь с ишемической динамикой (при холтеровском мониторингировании электрокардиограммы), а все здоровые люди были неметеочувствительны [50].

Среди других параметров, по которым можно судить о метеочувствительности, называют скорость распространения пульсовой волны и исследование эндотелиальной функции [50].

В целом в мире отмечается тенденция к росту температур и потеплению климата. В Москве с 1975 по 2000 г. темпы роста температуры почти в 2 раза выше, чем в мире в среднем ($0,25^{\circ}\text{C}$ и $0,13^{\circ}\text{C}$ соответственно), причем потепление зимой (кроме ноября и декабря) более выражено, чем летом. В то же время увеличивается число аномально жарких и аномально холодных дней. Потепление климата сопровождается снижением смертности из-за повышения среднесезонных температур и повышением смертности из-за увеличения числа дней с экстремально высокими температурами летом и экстремально низкими зимой. Б.А.Ревич в своей статье о потеплении климата приводит расчеты, которые демонстрируют небольшое результирующее снижение смертности, однако, по его мнению, этот эффект может быть погрешностью самих вычислений. Существуют и другие небольшие работы, показывающие некоторый положительный эффект глобального потепления, однако в целом в мире растет беспокойство по этому поводу.

Во многих исследованиях обнаружена связь внешних факторов с заболеваемостью человека, изучаются механизмы этой связи с целью разработки мер по устранению влияния погоды, объ-

единяются усилия ученых разных стран. Одним из больших популяционных исследований по изучению факторов риска сердечно-сосудистой патологии, в том числе климатических и метеорологических, является проект ВОЗ MONICA, охвативший 10 млн человек из 21 страны в возрасте 25–64 лет за 10-летний период наблюдения. Результаты данного исследования до сих пор не утратили своей актуальности.

Существуют также международные и региональные программы и проекты, направленные на сохранение здоровья человека в условиях меняющегося климата. Так, в рамках системы Организации Объединенных Наций (ООН) на основе резолюции Генеральной Ассамблеи ООН создана программа по окружающей среде ЮНЕП (United Nations Environment Programme – UNEP), способствующая координации охраны природы на общесистемном уровне. В 1988 г. ЮНЕП совместно со Всемирной метеорологической организацией основали Межправительственную группу экспертов по изменению климата (Intergovernmental Panel on Climate Change – IPCC, МГЭИК), в задачи которой входит оценка риска глобального изменения климата, вызванного техногенными факторами. В 4-м оценочном докладе МГЭИК прогнозируются разные последствия изменения климата для разных регионов. В частности, в Центральной части России ожидаются учащение аномальных погодных явлений, сокращение периода отопления, увеличение продолжительности периода навигации, а также расширение ареала некоторых трансмиссивных заболеваний. В рамках программы ООН также существует проект ВОЗ «Изменение климата и здоровье людей», включающий проект Европейского регионального бюро «Изменение климата и стратегии адаптации к нему в интересах охраны здоровья населения» (сCASHh). По итогам проекта предложено создание систем раннего предупреждения о наступлении периодов сильной жары, усиление эпиднадзора, сбор медицинских, метеорологических, экологических и социально-экономических данных на местном, региональном и национальном уровнях с учетом временного фактора. Всемирным банком запущен проект «Среда и энергия» (Environment and Energy), включающий направление «Изменение климата» (Climate Change). В рамках данного направления Всемирный банк в первую очередь оказывает материальную помощь развивающимся странам в переходе на экологичные способы производства энергии, реализации социальных мер по сохранению здоровья населения в условиях меняющегося климата. Кроме того, Всемирным банком выделяются средства на научную и просветительскую деятельность.

В нашей стране в рамках программы РФФИ Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине» проводится работа по изучению воздействия климатических факторов на здоровье населения. С 17 января 2012 г. в России введены в действие «Методические рекомендации по оценке риска и ущерба от климатических изменений, влияющих на повышение уровня заболеваемости и смертности в группах населения повышенного риска». Как и во всем мире, в России активно внедряются специальные социальные программы по раннему оповещению и пред-

отвращению нежелательных последствий действия экстремальных ПФ и глобального потепления на здоровье населения.

Литература

1. Simo Nāyhā. Cold and the Risk Of Cardiovascular Diseases. A Review. *Int J Circ Health* 2002; 61 (4): 373–80.
2. Seretakis D, Pagona L, Lipworth L et al. Changing seasonality of mortality from coronary heart disease. *JAMA* 1997; 278: 1012–4.
3. Hajat S, Haines A. Associations of cold temperatures with GP consultations for respiratory and cardiovascular disease amongst the elderly in London. *Intl J of Epid* 2002; 31: 825–30.
4. Eng H, Mercer JB. Seasonal variations in mortality caused by cardiovascular diseases in Norway and Ireland. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 89–95.
5. Laschewski G, Jendritzky G. Effects of the thermal environment on human health: an investigation of 30 years of daily mortality data from SW Germany. *Climate Research* 2002; 21: 91–103.
6. Goerre S, Egli C, Gerber S et al. Impact of weather and climate on the incidence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2007; 118 (1): 36–40.
7. Davis RE, Knappenberger PC, Michaels PJ et al. Seasonality of climate–human mortality relationships in US cities and impacts of climate change. *Clim Res* 2004; 26: 61–76.
8. Keatinge WR for the Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341–6.
9. Huntington E. Weather and health: a study of daily mortality in New York City. *National Research Council Bulletin no 75, Washington DC. The Council* 1930.
10. Nāyhā S. Environmental temperature and mortality. *Int J Circ Health* 2005; 64: 5.
11. Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E et al. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. *BMJ* 2000; 321: 670.
12. Donaldson GC, Ermakov SP, Komarov YM et al. Cold related mortalities and protection against cold in Yakutsk, eastern Siberia: observation and interview study. *BMJ* 1998; 317: 978–82.
13. Keatinge WR, Donaldson GC, Cordioli E et al. Heat related mortality in warm and cold regions of Europe: observational study. *BMJ* 2000; 321: 670–3.
14. Morabito M, Modesti PA, Cecchi L et al. Relationships between weather and myocardial infarction: a biometeorological approach. *Int J Cardiol* 2005; 105: 288–93.
15. Messner T, Lundberg V, Wikstrom B. A temperature rise is associated with an increase in the number of acute myocardial infarctions in the subarctic area. *Int J Circ Health* 2002; 61: 201–7.
16. Barnett AG, Dobson AJ, McElduff P et al. for the WHO MONICA project. Cold periods and coronary events: an analysis of populations worldwide. *J Epid Comm Health* 2005; 59: 551–7.
17. Danet S, Richard F, Montayeet M et al. Unhealthy effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of myocardial infarction and coronary deaths. A 10-year survey: the lille-world Health organization MONICA project (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) <http://circ.abajournals.org/content/100/1/e1.long>
18. Morabito M, Crisci A, Moriondo M et al. Air temperature-related human health outcomes: current impact and estimations of future risks in Central Italy. *Sci Total Environ* 2012; 15 (441): 28–40.
19. Basu R, Samet JM. Relation between Elevated Ambient Temperature and Mortality: A Review of the Epidemiologic Evidence. *Epid Rev* 2002; 24 (2): 190–202.
20. Abrignani MG, Corrao S, Biondoet GB et al. Effects of ambient temperature, humidity, and other meteorological variables on hospital admissions for angina pectoris. *Eur J Prevent Cardiol* 2012; 19 (3): 342–8.

21. Bayentin L, Adlouni S, Ouarda T. *Int J Health Geo* 2010; 9 (5): 1–10. <http://www.ij-healthgeographics.com/content/9/1/5>
22. Jehn M, Appel LJ, Sacks FM et al. The effect of ambient temperature and barometric pressure on ambulatory blood pressure variability. *Am J Hypertens* 2002; 15: 941–5.
23. Keatinge WR, Colesbaw SRK, Cotter F et al. Increases in platelet and red cell counts, blood viscosity, and arterial blood pressure during mild surface cooling: factors in mortality from coronary and cerebral thrombosis in winter. *BMJ* 1984; 289: 1405–8.
24. Neild PJ, Syndercombe-Court D, Keatinge WR et al. Cold-induced increases in erythrocyte count, plasma cholesterol and plasma fibrinogen of elderly people without a comparable rise in protein C or factor X. *Clin Sci* 1994; 86: 43–8.
25. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9–13.
26. Schneider A. Air Temperature and Inflammatory Responses in Myocardial Infarction Survivors. *Epid* 2008; 19: 391–400.
27. Lawlor DA, Sibb GD, Mitchell R et al. Temperature at birth, coronary heart disease, and insulin resistance: cross sectional analyses of the British women's heart and health study. *Heart* 2004; 90: 381–8.
28. Houck PD, Lethen JE, Riggs MW et al. Relation of atmospheric pressure changes and the occurrences of acute myocardial infarction and stroke. *Am J Cardiol* 2005 1; 96 (1): 45–51.
29. Li QB, Sheng L, He Y et al. Effect of climatic factors on the onset of acute myocardial infarction. 1997; 32 (11): 621–4.
30. Kriszbacher I, Bódis J, Csoboth I, Boncz I. The occurrence of acute myocardial infarction in relation to weather conditions. *Int J Cardiol* 2009; 12; 135 (1): 136–8.
31. Wang H, Matsumura M, Kakehashi M et al. Effects of atmospheric temperature and pressure on the occurrence of acute myocardial infarction in Hiroshima City, Japan. *Hiroshima J Med Sci* 2006; 55: 45–51.
32. Sarna S, Romo M, Siltanen P. Myocardial infarction and weather. *Ann Clin Res* 1977; 9: 222–32.
33. Panagiotakos DB. Climatological variations in daily hospital admissions for acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2004; 94 (2–3): 229–33.
34. Dilaveris P, Syntetos A, Giannopoulos G et al. CLIMATE Impacts on Myocardial infarction deaths in the Athens Territory: the CLIMATE study. *Heart* 2006; 92: 1747–51.
35. Thompson DR, Pobl JE, Tse YS, Hiorns RW. Meteorological factors and the time of onset of chest pain in acute myocardial infarction. *Intern J Biometeorol* 1996; 39: 116–20.
36. Hammoudeh AJ, Haft JL. Coronary plaque rupture in acute coronary syndromes triggered by snow shoveling: editorial. *New Engl J Med* 1996; 335: 2001–2.
37. Gorjanc ML. Effects of temperature and snowfall on mortality in Pennsylvania. *Am J Epid* 1999; 149 (12): 1152–60.
38. Ревич БА. Неблагоприятные метеорологические условия как факторы риска здоровья населения России. Проблемы анализа риска. 2007; 4 (1): 16–26.
39. Ревич БА. К оценке факторов риска смертности населения России и реальности их снижения. Проблемы прогнозирования. 2006; 6: 114–32.
40. Ревич БА, Шапошников ДА. Изменения климата, волны жары и холода как факторы риска повышенной смертности населения в некоторых регионах России. Проблемы прогнозирования. 2012; 002: 122–38.
41. Ревич БА, Шапошников ДА. Климатические условия, качество атмосферного воздуха и смертность в Москве в 2000–2006 годах. В кн.: Климат, качество атмосферного воздуха и здоровье москвичей. М.: АдамантЪ, 2006; с. 102–40.
42. Ревич БА. Волны жары, качество атмосферного воздуха и смертность населения европейской части России летом 2010 года: результаты предварительной оценки. Экология человека. 2011; 7: 3–9.
43. Ревич БА, Гурфинкель Ю.И. и др. Сочетанное влияние метеорологических и геомагнитных факторов на показатели заболеваемости острым инфарктом миокарда и инсультом. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы «Фундаментальные науки – медицине» в 2008 году. М.: Слово, 2008. <http://ras.imbpr.ru/>
44. Куличков С.Н., Алехин А.И., Овсянникова О.В., Буш Г.А. и др. Влияние вариаций атмосферного давления на состояние пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы «Фундаментальные науки – медицине» в 2010 году. М.: Слово, 2010. <http://ras.imbpr.ru/>
45. Голицын Г.С., Истошин Н.Г., Гранберг И.Г. и др. Разработка методов оценки влияния климатических и метеорологических факторов для создания системы профилактики патогенных метеотропных реакций у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Источники: Тезисы докладов на конференциях и семинарах по научным направлениям Программы «Фундаментальные науки – медицине» в 2010 году. М.: Слово, 2010. <http://ras.imbpr.ru/>
46. Зенченко ТА, Мерзлый АМ, Поскотнинова Л.В. Методика оценки индивидуальной метео- и магниточувствительности организма человека и ее применение на различных географических широтах. Экология человека. 2009; 10: 3–11.
47. Зенченко ТА. Методика анализа временных рядов данных в комплексной оценке метео- и магниточувствительности организма человека. Экология человека. 2010; 2: 3–11.
48. Зенченко ТА, Рехтина А.Г., Хорсева Н.И. и др. Сравнительный анализ чувствительности различных показателей гемодинамики здоровых людей к действию атмосферных факторов в условиях средних широт. Геофизические процессы и биосфера. 2009; 8 (4): 61–76.
49. Бреус Т.К., Гурфинкель Ю.И., Зенченко ТА, Ожередов В.А. Сравнительный анализ чувствительности различных показателей сосудистого тонуса к метеорологическим и геомагнитным факторам. Геофизические процессы и биосфера. 2010; 9 (2): 23–6.
50. Зенченко ТА, Цагареишвили Е.В., Ощепкова Е.В. и др. К вопросам влияния геомагнитной и метеорологической активности на больных артериальной гипертензией. Клин. медицина. 2007; 1: 31–5.

* —————

В.Н.Титов

Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. Реализация ее при метаболическом синдроме – синдроме переедания

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Аннотация

С позиций физиологии метаболический синдром является синдромом переедания, когда оптимальной по составу жирных кислот (ЖК) пищи оказывается афизиологично много. Это формирует оментальный вариант увеличения массы тела. Олеиновые триглицериды (ТГ) накапливаются в жировых клетках сальника и при активации липолиза на уровне паракринно-регулируемых сообществ клеток и органов высвобождают в кровь много незэтерифицированных ЖК (НЭЖК) – все их не может связать альбумин. Не связанные альбумином полярные ЖК – свободные ЖК (СЖК) – формируют в крови прямые гетерогенные мицеллы, которые спонтанно встраиваются в плазматическую мембрану монослоя эндотелия. При этом образуются гидрофильные липидные поры, через которые в цитозоль входят Ca^{++} , Na^+ , вода и выходит K^+ . Гидратация цитозоля и гиперкальциемия увеличивают размеры, толщину монослоя эндотелия, суживают просвет артериол мышечного типа и увеличивают сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Компенсаторно увеличивается гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла с развитием далее артериальной гипертензии. Поздний в филогенезе инсулин не может блокировать липолиз в жировых клетках сальника – они не имеют рецепторов к инсулину. Пока в плазме крови повышен уровень НЭЖК, клетки не станут поглощать и окислять глюкозу; НЭЖК формируют резистентность к инсулину, гипергликемию и гиперинсулинемию, в крови возрастает концентрация ТГ. Увеличение в сальнике числа перегруженных ТГ жировых клеток рыхлой соединительной ткани формирует биологическую реакцию воспаления вплоть до гибели по типу апоптоза перегруженных ТГ клеток. Это увеличивает в плазме крови содержание С-реактивного белка. Все симптомы синдрома переедания (метаболического синдрома) сформированы в рамках единого патогенеза.

Ключевые слова: незэтерифицированные жирные кислоты, липидные поры, Na^+ , K^+ -АТФаза, артериальная гипертензия, резистентность к инсулину, метаболический синдром.

Unesterified and free fatty acids in blood plasma. Pathogenesis of arterial hypertension and symptoms of the overeating syndrome – metabolic syndrome (lecture)

V.N.Titov

Annotation

We believe that, physiologically, metabolic syndrome is a syndrome of overeating, when food optimal in the fatty acid (FA) composition becomes non-physiologically abundant. This results in omental weight gain. Oleic triglycerides (TG) are accumulated in the adipocytes of the omentum and after activation of lipolysis at the level of paracrine-regulated cell communities and organs release considerable amounts of unesterified FA (UNFA) in the bloodstream, where they cannot be bound by albumin. Albumin-unbound polar FA, i.e., free FA form linear heterogeneous micellae that are spontaneously integrated into the plasma membrane of endothelial cells with formation of hydrophilic lipid pores via which Ca^{++} , Na^+ and water enter the cell, and K^+ leaves it. Hydration of the cytosol and hypercalcemia increase endothelial thickness, decrease the lumens of arterioles and increase blood flow resistance in distal arterial bed. A compensatory increase in hydrodynamic pressure in the proximal arterial bed leads to arterial hypertension. Phylogenetically late insulin (INS) cannot block lipolysis in omental adipocytes that lack INS-specific receptors. At high plasma content of UNFA cells do not uptake and oxidize glucose; thus, UNFA form INS resistance, hyperglycemia and hyperinsulinemia with an increase in blood TG concentration. An increase in the number of TG-overloaded adipocytes in loose connective tissue is a prerequisite of the biological reaction of inflammation up to apoptosis-like death of TG-overloaded cells, which coincides with high plasma content of C-reactive protein.

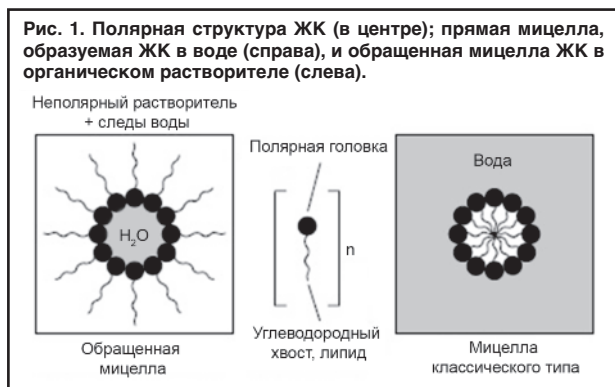
Key words: unesterified fatty acids, lipid pores, Na^+ , K^+ -ATPase, arterial hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome.

Сведения об авторе

Титов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. клин. биохимии липидов и липопротеинов ИКК ФГБУ РКНПК. E-mail: vn_titov@mail.ru

Согласно филогенетической теории патологии [1] патогенез «метаболических пандемий», включая атеросклероз, эссенциальную артериальную гипертензию (АГ), синдром резистентности к инсулину (ИНС), ожирение и метаболический синдром (МС), сформирован по

единому алгоритму. Однако произошло это на разных ступенях филогенеза. Соответственно методологическому подходу биологической субординации новые способы регуляции биологических функций (БФ) в филогенезе надстраиваются над ранее существующими, активно с



ними взаимодействуют, но отменить действие филогенетически ранних гуморальных медиаторов более поздние регуляторы не могут. При единении становления БФ и реакций метаболизма на ступенях филогенеза регуляция их сформировалась на трех филогенетических уровнях: а) аутокринном – на уровне клеток; б) паракринном – в паракринно- (локально) регулируемых сообществах клеток (СК), структурных единицах всех органов; в) на уровне организма.

Энтероциты и жировые клетки сальника – единое паракринное сообщество

С позиций филогенетической теории патологии [2] энтероциты тонкого кишечника и жировые клетки рыхлой соединительной ткани (РСТ) сальника – это функционально единое паракринно-регулируемое СК. Оно начало реализовывать БФ трофологии (питания), включая биологические реакции (БР) экзотрофии (внешнее питание) и эндотрофии (внутреннее питание, вне приема пищи). На последующих ступенях филогенеза параллельно становлению БР произошло формирование и афизиологических процессов – основ патогенеза «метаболических пандемий» [3]. Совершенствование БР экзотрофии наиболее интенсивно проходило на поздних ступенях филогенеза при становлении БФ локомоции (движение за счет поперечнополосатых миоцитов) и системы ИНС. Биологическая роль ИНС – обеспечение энергией БФ локомоции.

На ранних ступенях филогенеза ранние многоклеточные организмы сформировали паракринное СК для реализации БФ трофологии, БР экзотрофии. Оно состояло из специализированных энтероцитов, локального перистальтического насоса (артериолы мышечного типа) и пула РСТ с жировыми клетками. Запасание жирных кислот (ЖК) пищи в форме эфиров со спиртом глицерином – триглицеридов (ТГ) – стало проходить в сальнике. В эмбриогенезе энтероциты и сальник – единое паракринное СК. Перенос ненасыщенных ЖК (ННЖК) и эссенциальных полиеновых ЖК в СК на ступенях филогенеза проходил по лимфатическим путям. В реакции эндотрофии локальные гуморальные медиаторы в жировых клетках паракринного СК активируют липолиз (гидролиз ТГ при действии зависимых от гормонов липаз) и выход в межклеточную среду ЖК в форме полярных незатерифицированных ЖК (НЭЖК); в крови их связывает переносящий липиды белок альбумин (АЛБ) [4].

Количество секретлируемых жировыми клетками полярных НЭЖК в межклеточную среду (плазму крови) зависит от массы депонированных в саль-

нике ТГ, действия локальных гуморальных медиаторов – активаторов зависимой от гормонов липазы (норадреналина), преимущественного депонирования в жировых клетках пальмитиновых или олеиновых ТГ, скорости их гидролиза и мобилизации. Зависимая от гормонов липаза жировых клеток, а позже в филогенезе – и адипоцитов, гидролизует олеиновые ТГ, как олеил-олеил-олеат или олеил-олеил-пальмитат, с существенно более высокой константой скорости реакции, чем с пальмитиновыми ТГ, как пальмитоил-пальмитоил-олеат и пальмитоил-пальмитоил-пальмитат.

Концентрация АЛБ в межклеточной среде постоянна и увеличена быть не может: это нарушит величину онкотического давления и его соотношение с осмотическим. Содержание АЛБ в плазме крови – 0,5–0,8 мМ/л, что много меньше, чем содержание глюкозы. При синдроме переедания и активации гидролиза ТГ в жировых клетках высвобождение в плазму крови, ННЖК и МЖК в форме НЭЖК может существенно превысить содержание АЛБ. Молекула белка имеет два места специфического связывания НЭЖК. При активации БФ адаптации, БР стресса, при остром коронарном синдроме содержание НЭЖК возрастает в 4–5 раз. АЛБ же специфично связывает не более 1 Мм/л. АЛБ – универсальный белок-переносчик в межклеточной среде гидрофобных субстратов, включая неконъюгированный билирубин, триглицерин, лизофосфатидилхолин, витамины, лекарственные препараты. Связывает их АЛБ неспецифичными локусами [5].

В БР эндотрофии при активации БФ адаптации, реакции стресса НЭЖК в плазме крови пребывают в двух физико-химических формах: а) физиологичный пул НЭЖК+АЛБ и б) афизиологичный пул НЭЖК в форме мицелл – этот пул можно назвать «свободные ЖК» (СЖК) [6]. В условиях острого или длительного повышения содержания СЖК в плазме крови поглощение их клетками эндотелия происходит явно не физиологично (рис. 1).

Пальмитиновая ННЖК (Пальм-ННЖК) и олеиновая МЖК для клеток – основной субстрат наработки энергии, синтеза аденозинтрифосфата (АТФ). В филогенезе отработаны механизмы, которые позволяют жировым клеткам РСТ и адипоцитам в депо быстро освобождать ЖК в межклеточную среду, а клеткам – быстро их поглощать. В физиологичных условиях кардиомиоциты окисляют в митохондриях ННЖК и МЖК; освобождение их происходит при гидролизе ТГ в специализированных депо жировых клеток и адипоцитов. С ранних ступеней филогенеза клетки поглощают ННЖК и МЖК пассивно, путем диффузии через бислой липидов в форме полярных НЭЖК; сами клетки повлиять на пассивное поглощение ЖК не могут. Поглощение клетками ННЖК и МЖК в форме НЭЖК регулировано главным образом градиентом концентрации НЭЖК «межклеточная среда → цитозоль». В цитозоле же присутствуют только следовые количества НЭЖК [7].

НЭЖК в форме комплексов с АЛБ и мицеллы СЖК поглощают клетки монослоя эндотелия. Наличие в молекуле ЖК гидрофильной полярной головки (карбоксильной группы) и гидрофобных углеводородных цепей определяет способность молекул образовывать мицеллы, – в них полярные головки ЖК обращены наружу, а неполярные цепи

упрятаны внутрь. При увеличении концентрации липидов в воде мицеллы сливаются с формированием бислоя из ЖК, толщину его определяет длина цепей ЖК, которая составляет 4–5 нм [8].

При увеличении концентрации СЖК в воде бислои образуют липидные структуры, могут они образовывать и бислойные липосомы. Движущей силой этого в водной среде является гидрофобное взаимодействие. Эти силы проявляются при наличии в молекулах гидрофобных (липофильных) групп. С позиций термодинамики в водной среде выгодно объединять гидрофобные радикалы в агрегаты для малого контакта их с водой. К силам, которые стабилизируют гидратированные агрегаты липидов, также относится слабое притяжение между соседними гидрофобными цепями, между диполями H_2O . Водородные связи образуются между полярными головками фосфолипидов (ФЛ).

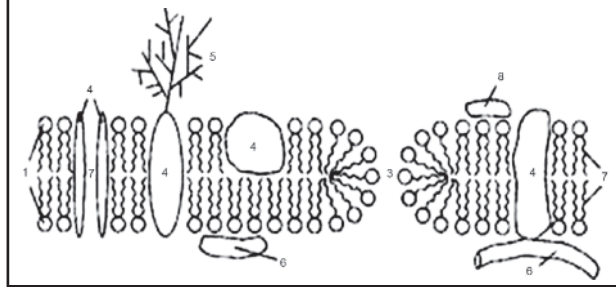
Мицеллы СЖК афизиологично, но физико-химически обоснованно встраиваются в наружный и частично – во внутренний монослой плазматической мембраны. При встраивании мицелл СЖК происходит: а) нарушение физико-химических параметров мембраны; б) изменение функции интегральных, встроенных в мембрану белков; в) нарушение функции структур, которые расположены в мембране на гидрофобных плоскостях (рафтах), сформированных из сфингомиелина и спирта холестерина; г) формирование локальных доменов из СЖК; д) образование неконтролируемых липидных гидрофильных пор; е) начало функции их как нерегулируемых ионных каналов, пропускающих в клетки (и из них) катионы: Na^+ , K^+ и Ca^{++} [9].

Поглощение клетками эндотелия СЖК в форме мицелл происходит путем физико-химического взаимодействия, спонтанного «слияния» при соприкосновении. И, если в настоящее время структура плазматической мембраны клеток является общепризнанной, о том, что происходило ранее на ступенях филогенеза, можно только догадываться или моделировать. При встраивании СЖК в форме мицелл в бислойной мембране формируются локальные афизиологичные домены, которые состоят из ЖК и структура которых отличается от окружающей из ФЛ. Если в плазматической мембране имеются гидрофобные поры между молекулами ФЛ, через которые свободно проходят вода и малые молекулы, как мочевины, то в доменах из СЖК формируются иные, гидрофильные поры, которые не обладают избирательной проницаемостью [10]. По сути, локальные домены из ЖК вызывают в местах встраивания изменение БФ. В результате этого на уровне аутокринной, паракринной регуляции в СК и в организме происходят нарушения БФ гомеостаза и эндоэкологии, БФ трофологии и адаптации.

СЖК крови, мицеллы и гидрофильные липидные поры

Через спонтанно сформированные из СЖК гидрофильные липидные поры (ЛПП) по градиенту концентрации, который различается в десятки и сотни раз, начинается движение ионов. В цитозоль клеток из межклеточной среды перемещается Na^+ , а клетки столь же интенсивно, афизиологично покидают K^+ , формируя функциональные нарушения. Для того чтобы понять различие

Рис. 2. Формирование в бислойной структуре ФЛ ЛПП из СЖК. 1 – ФЛ; 2 – СЖК; 3 – ЛПП; 4 – интегральные белки; 5 – гликокаликс; 6 – элемент цитоскелетона; 7 – гидрофобная пора; 8 – белок цитозоля.



структуры поры, которую формируют физиологичные ФЛ и СЖК в локальном домене, достаточно взглянуть на рис. 2. Стенки гидрофобной поры формируют цепи ЖК молекул ФЛ, в то время как стенки гидрофобной поры образуют гидрофильные карбоксильные группы СЖК. Через гидрофобные поры диффундирует только вода, через гидрофильные поры происходит истечение и вход в клетки как воды, так и электролитов [11].

Формирование афизиологичного пути вхождения в цитозоль Na^+ и Ca^{++} через ЛПП находится вне физиологичных процессов, как пассивная, облегченная диффузия и активное рецепторное поглощение клетками субстратов, ионов и биологически активных гуморальных медиаторов. Полагают, что мембраны одноклеточных на ранних ступенях филогенеза, вероятно, были сформированы из бислоя ЖК наподобие бислойных липосом. Введение животным в вену СЖК без АЛБ вызывает быструю гибель животных при нарушении всех специфичных параметров эндотелия.

Бислой ФЛ, главным образом фосфатидилхолинов, составляет основу плазматической мембраны клеток, непрерывность мембраны определяет постоянный объем, барьерные и механические их свойства. Однако бислой может быть и нарушен с образованием дефектов. Это меняет все параметры клеточной мембраны, включая проницаемость и функцию интегральных белков [12]. Моделирование ЛПП позволяет рассмотреть весь процесс с единых позиций. ЛПП, кроме нарушения проницаемости мембран, реализуют БФ адаптации, БР стресса на уровне паракринных СК. ЛПП изменяют регуляцию гидродинамического давления в проксимальном отделе артериального русла, величину артериального давления (АД). Примером дестабилизации биологических мембран является гемолиз эритроцитов: на начальном этапе происходит набухание клеток в гипотонической среде в результате действия сил осмотического давления. Если размеры гидрофильных пор меньше критических, они способны закрываться, неограниченный рост поры разрушает мембрану. В эксперименте продолжается выяснение функции больших пор и различия между гидрофобными и гидрофильными порами. Отмечено выраженное различие проницаемости бислоя ЖК для гидратированных ионов Na^+ и молекул воды, которое достигает нескольких порядков. Это указывает, что ЛПП могут иметь размеры, недостаточные для выхода больших гидратированных ионов, но доступные для прохождения более мелких ионов электролитов и воды. При этом клетки продолжают реализовывать афизио-

Рис. 3. Формирование коротких (А) и длинных ЛПП (В) одновременно из ЖК и ФЛ и вид на гидрофильную мембрану сверху, с поверхности мембраны (С).

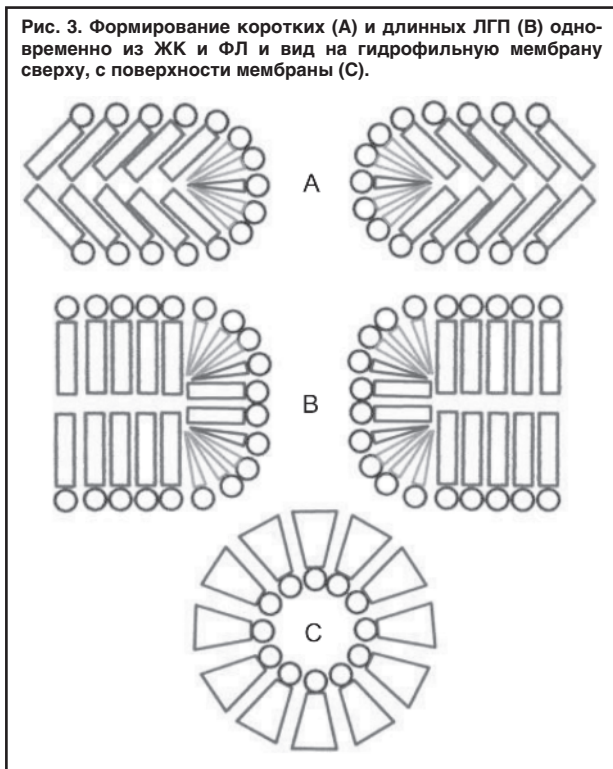
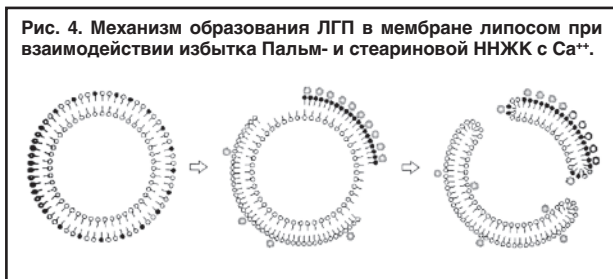


Рис. 4. Механизм образования ЛПП в мембране липосом при взаимодействии избытка Пальм- и стеариновой ННЖК с Ca^{++} .



логичную функцию. СЖК в небольшом количестве содержат плазматические мембраны многих клеток, за исключением бислоиной мембраны митохондрий и однослойной мембраны лизосом. При фазовых переходах в липидах в первую очередь функционируют те поры, диаметр которых не превышает 2 нм. Они могут нарушить функцию плазматической мембраны и повысить осмотическое давление в цитозоле эндотелия при увеличении содержания гидратированного Na^+ . При этом стенки ЛПП образованы как из СЖК, так и из ФЛ (рис. 3). При вхождении в цитозоль Na^+ вместе с ним входят 7 мл воды в форме гидратной оболочки ионов, инициируя увеличение объема клетки за счет повышения осмотического давления в цитозоле.

Афизиологичные ЛПП формируются и в мембране митохондрий. Иницирует их образование избыточное количество Пальм-ННЖК в форме мицелл при взаимодействии с Ca^{++} . Гидрофобными, связывающими Ca^{++} являются мицеллы из ННЖК – С16:0 Пальм- и С18:0 стеариновой ННЖК. Только длинноцепочечные насыщенные СЖК связывают Ca^{++} с коэффициентом сродства, который в десятки раз выше, чем для иных ЖК и липидов. Только эти ННЖК, в отличие от МЖК и ННЖК, инициируют неспецифичную (не через специфичные Са-каналы) для Ca^{++} проницаемость в клеточных мембранах и органеллах – митохондриях и лизосомах.

СЖК и Ca^{++} определяют не только проницаемость бислоя мембран, но и чувствительность к циклоспирину А в митохондриях печени и головного мозга. Конденсация спирта холестерина в мембране между молекулами ФЛ не изменяет ЛПП. Нагрузка липосом кардиолипином усиливает вызванную Пальм-/ Ca^{++} проницаемость бислоя липидов в мембране. Связывание с кардиолипином в митохондриях красителя (нонил-акридиновый оранжевый) ингибирует образование ЛПП и вхождение в клетку Ca^{++} . Только СЖК в форме мицелл с высоким сродством к Ca^{++} инициируют неспецифичную, зависимую от Пальм/ Ca^{++} проницаемость мембраны. ННЖК и ПНЖК, которые слабо связывают Ca^{++} , не образуют ЛПП в мембранах. Связывание Ca^{++} с анионами Пальм-ННЖК в мембране приводит к обособлению комплексов Пальм/ Ca^{++} , которые становятся меньше по площади, формируя липидные поры. Кроме Ca^{++} , иные двухвалентные катионы могут вызывать открытие зависимых от Пальм липидных пор в мембранах. В экспериментах с липосомами и эритроцитами ионы стронция, Ва, Мп и Ni активно формируют липидные поры. В митохондриях образование ЛПП индуцируют только ионы стронция, органеллы поглощают их через каналы для Ca^{++} (рис. 4).

Пальм-ННЖК является натуральным активным индуктором БР апоптоза. Добавление ее к культуре клеток приводит к выделению в цитоплазму белков митохондрий – индукторов апоптоза. Это происходит только при открытии в мембране митохондрий ЛПП, индуцированных Пальм/ Ca^{++} . При открытии этих пор происходит выход из органелл цитохрома С и активных форм O_2 . Наиболее часто ЛПП-Пальм/ Ca^{++} не нарушают функцию клеток, поскольку существуют недолго. В процессе формирования ЛПП и гибели клеток по типу апоптоза митохондрии продолжают синтез АТФ – только при затратах энергии возможна гибель клеток по типу апоптоза.

Эндотелий, клеточная помпа и патогенез мембранной формы АГ

При афизиологично большой массе ЖК в форме ТГ в жировых клетках сальника активация гидролиза ТГ в филогенетически ранних паракринных СК, количество секретированных НЭЖК оказывается столь большим, что АЛБ в крови явно не может связать их все. ЛПП, образованные из СЖК, существуют недолго: они спонтанно закрываются. Однако пока в плазме крови циркулируют СЖК в форме мицелл, функция гидрофильных пор будет продолжаться. В плане компенсации клетки эндотелия увеличивают активность клеточной помпы – водородно-калиевой аденозинтрифосфатазы (Na^+ , K^+ -АТФаза), которая призвана поддерживать оптимальные размеры клеток при изменении осмотических параметров внешней среды, крови и межклеточной среды.

Когда при встраивании в мембраны эндотелия мицелл СЖК формируются ЛПП, в клетки нерегулируемо входят Na^+ и вода гидратной оболочки, высота клеток эндотелия увеличивается. В артериолах мышечного типа это приводит к сужению просвета артериол и повышению периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла. Далее следует повышение АД в проксимальном отделе артериаль-

ного русла. Так, при афизиологичном питании, нарушении БР экзотрофии, патофизиологичном формировании избытком СЖК мицелл и афизиологичном поглощении мицелл клетками моно-слоя эндотелия формируется особая форма АГ, этиологическим фактором которой является избыточное количество физиологичной пищи. Патофизиология этого процесса изложена в мембранной теории развития АГ [13].

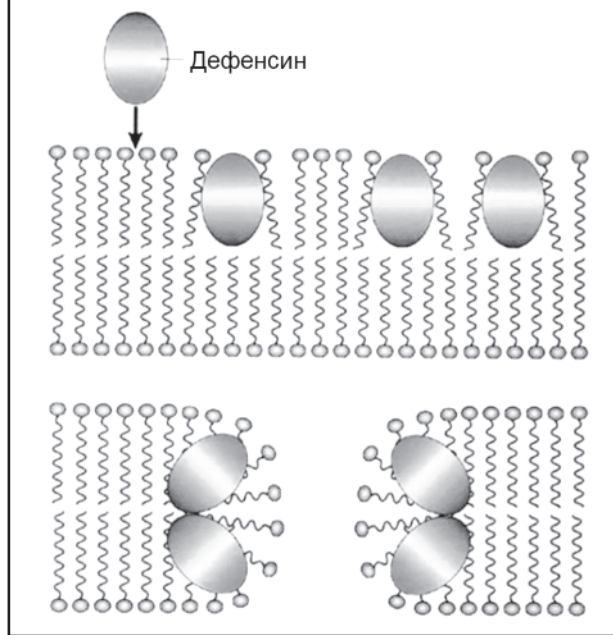
Формирование в мембране ЛПП является процессом общебиологичным, так действуют антибиотики животного происхождения – дефенсины. Это пептиды из 6–40 аминокислотных остатков, у человека их синтезируют клетки Панета в стенке слепой кишки. В нейтрофилах, которые обладают множеством антибактериальных механизмов, дефенсины обеспечивают неспецифичную антибактериальную защиту. Дефенсины встраиваются в мембрану бактерий и формируют нерегулируемые ионные каналы – ЛПП, что и является причиной гибели бактерий (рис. 5). Таким же образом реализовано и бактериостатическое действие фузафунгина – антибиотика из грибов [14].

Формирование в плазматической мембране животных ЛПП отработано на ранних ступенях филогенеза. Бактерицидный белок колицин Е1 образует ЛПП – афизиологичные ионные каналы в мембранах. Это может сочетаться и с образованием спиральных структур из молекул полипептидов. Колицин Е1 эффективно встраивается в бислой мембраны из липидов при низких значениях рН. Повышение рН увеличивает количество ЛПП, инициируя гибель бактерий [15].

Встраивание в мембрану ННЖК в форме мицелл инициирует перемещение ФЛ из наружного монослоя липидов во внутренний. Это активирует диффузию ионов через мембрану по градиенту концентрации «межклеточная среда → цитозоль». Включение в везикулы липидов с выраженной кривизной (лизофосфатидилхолин) увеличивает число ЛПП, проницаемость мембраны, вхождение в цитозоль Ca^{++} , Na^{+} и истечение K^{+} . Патология плазматических мембран эндотелия формируется при афизиологичной активации липолиза в жировых клетках РСТ и подкожных адипоцитах, увеличении в межклеточной среде содержания НЭЖК выше связывающей способности АЛБ и образовании мицелл, которые формируют в мембране эндотелия ЛПП. Через эти поры неконтролируемо для клеток по градиенту концентрации из цитозоля выходит K^{+} , а в цитозоль входят Na^{+} , Ca^{++} и H_2O .

Ю.В.Постнов и С.Н.Орлов [16] не говорили о ЛПП. Они изложили наследуемую патологию транспорта ионов через плазматическую мембрану и избыточное накопление Na^{+} и Ca^{++} в цитозоле гладкомышечных клеток артериол мышечного типа. Они сообщали о спастическом состоянии артериол мышечного типа в дистальном отделе артериального русла. Далее следуют увеличение периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе и повышение гидродинамического (АД) давления в проксимальном отделе артериального русла за счет активации функции центрального насоса – сердца. Ключевым в теории является смещение концентрации Ca^{++} в цитоплазме в сторону более высоких, чем физиологичные, значений с последующим фор-

Рис. 5. Действие антибиотика дефенсина – формирование в мембране бактерий ЛПП с последующей их гибелью. Встраивание в наружный бислой (верх) и формирование поры (низ).



мированием БР адаптации к перегрузке Ca^{++} . Эти положения являются основой применения при АГ блокаторов кальциевых каналов. Основной же причиной увеличения содержания Ca^{++} является неконтролируемое клетками вхождение ионов через ЛПП в плазматической мембране.

Ca^{++} – универсальный посредник передачи нейрогуморальных сигналов от рецепторов к органеллам – исполнителям. Градиент «межклеточная среда : цитозоль» для Ca^{++} составляет 2000:1. При реализации ответа на действие гормона или гуморального медиатора содержание Ca^{++} в цитозоле увеличивается. Подтверждением этого может служить снижение чувствительности жировой ткани к липолитическому действию адреналина. Клетки сохраняют физико-химические параметры цитозоля в условиях нарушения функции ионных каналов по причине вхождения в цитозоль избыточного количества Ca^{++} и Na^{+} . В патогенез АГ вовлекаются почки, которые в большом круге кровообращения исполняют роль баростата, инициируя в рамках тубулогломерулярной обратной связи в нефроне синтез ангиотензина II; действие гуморального медиатора происходит локально, на уровне паракринных СК.

Вслед за недостаточным выведением из цитозоля избытка Na^{+} и Ca^{++} формируется дефицит в клетках энергии, недостаток АТФ. У спонтанно-гипертензивных крыс линии Watanabe по сравнению с крысами Kyoto-Aoki потенциальная величина энергии в системе АТФ → аденозиндифосфат (АДФ) → аденозинмонофосфат, как и отношение АТФ/АДФ, достоверно снижена. В митохондриях крыс со спонтанной АГ линии Watanabe концентрация Ca^{++} в цитозоле постоянно повышена, это снижает синтез АТФ и формирует деструктивные процессы в митохондриях [17]. К тому же выведение из клеток излишков Ca^{++} и Na^{+} против градиента концентрации (электрохимического градиента) требует затрат АТФ. Неконтролируемые клетками ЛПП нарушают функцию как унипортеров – ионных каналов для H_2O , K^{+} и Na^{+} , так и клеточной помпы – Na^{+} ,

K⁺-АТФазы. Она является дипортером, одновременно регулируя выведение из цитозоля трех ионов Na⁺ в обмен на два иона K⁺.

Уменьшение индукции доброкачественным по составу ЖК субстратом (количество пищи) является реальным; повышение концентрации в плазме крови АЛБ – нет. В условиях «доброкачественного» переедания *in vivo* происходит физиологичное формирование ЛПП из СЖК и активация БФ адаптации, реакции компенсации. Цель – понизить периферическое сопротивление потоку крови в дистальном отделе артериального русла. Сделать это можно только путем прекращения избыточного питания и понижения в крови концентрации СЖК в форме мицелл. В физиологичных условиях эндотелиоциты компенсаторно выводят из цитозоля Na⁺, Ca⁺⁺ и H₂O и уменьшают сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла.

Активность Na⁺, K⁺-АТФазы меняется с возрастом, она повышена у пациентов с АГ, при белковом голодании, патологии щитовидной железы. Активный перенос Na⁺ и K⁺ через клеточную мембрану происходит с участием Na⁺, K⁺-аденозинтрифосфатазы; она является основным компонентом Na⁺, K⁺-АТФазы. Определяя ее активность, можно достоверно судить об оттоке Na⁺ из клеток. В отсутствие в среде Na⁺, K⁺ и Mg⁺⁺ активность клеточной помпы в строме эритроцитов не определяется. При наличии в инкубационной среде Mg⁺⁺ вместе с Na⁺ и K⁺ активность Na⁺, K⁺-АТФазы возрастает. Оуабаин, строфантин (сердечные гликозиды) блокируют активность Mg⁺⁺-зависимой АТФазы. На активность клеточной помпы у животных влияют отношение K⁺ и Na⁺ в инкубационной среде и понижение концентрации ионов водорода (рН 8,0) [18].

Mg⁺⁺ является физиологичным антагонистом Ca⁺⁺, – они конкурируют не только в структуре каналов мембраны, но и в органеллах цитозоля. Mg⁺⁺ подавляет инициированные Ca⁺⁺ реакции, выступая в роли мембрано- и цитопротектора; Mg⁺⁺ инициирует транспорт одновалентных катионов через плазматическую мембрану и поддерживает высокий градиент для K⁺ и Na⁺ по обе стороны клеточной мембраны. Это требует больших затрат энергии в форме АТФ.

ГЛинг [19] оспаривает роль клеточных насосов в биологической мембране. Он полагает, что причину (возможность) поддержания столь высокого градиента одновалентных катионов по обе стороны плазматической мембраны следует искать не в мембране, а в структуре водной фазы цитозоля. Внутриклеточная вода является структурированной, она вытесняет растворенные вещества из клетки, как это делает лед, концентрируя растворенные ионы в еще не замерзшей части раствора. Реально толщина упорядоченного слоя воды может составлять миллионы молекул.

Ионы Mg влияют и на активность в плазматической мембране монопортеров, ионных каналов раздельно для K⁺, Na⁺ и H₂O. Аквапорины – «водные каналы» мембраны клеток – избирательно пропускают H₂O в двух направлениях одновременно, но не допускают прохождения ионов и растворимых веществ. Акваглицеропорины регулируют содержание в цитозоле не только воды, но и трехатомного спирта глицерина, CO₂, NH₃ и мочевины. Зависит это от диаметра и формы бел-

ковой поры. Аквапорины не пропускают в клетку заряженные частицы, что позволяет клетке сохранять на мембране постоянный электрохимический потенциал [20].

Стабильность градиента одновалентных катионов по обе стороны мембраны достигается посредством активного транспорта: белки переносят Na⁺ и K⁺ через мембрану против градиента концентрации, расходуя АТФ. Более 1/3 энергии, производимой клеткой, расходует клеточная помпа. Na⁺, K⁺-АТФаза – транспортный белок, является АТФазой, – на внутренней поверхности мембраны она расщепляет АТФ на АДФ и фосфат. На транспорт через мембрану трех Na⁺ из клетки и двух K⁺ клетка тратит молекулу АТФ; суммарно из клетки происходит удаление одного положительного заряда. Клеточная помпа является электрогенной, это приводит к увеличению электроотрицательного потенциала на мембране примерно на 10 мВ. Na⁺, K⁺-АТФаза выполняет транспортную операцию со скоростью от 150 до 600 Na⁺/с. Аминокислотная последовательность – первичная структура клеточного насоса – белка-транспортера известна, но неясен механизм обмена ионов [21].

МС – патофизиологичный синдром переедания и единый патогенез всех симптомов

При синдроме переедания спонтанное вхождение через ЛПП Na⁺ вызывает гипернатриемию цитозоля эндотелия. Каждый Na⁺ удерживает в гидратной оболочке 7 молекул воды, это формирует гидратацию клеток эндотелия, одновременно из цитозоля выходят ионы K⁺. Сколь долго остаются открытыми ЛПП в мембране эндотелия, столь постоянным становится нарушение осмотического давления в цитозоле. Выводить физиологично вошедшие в эндотелий Na⁺ в межклеточную среду приходится клеткам, действуя против градиента концентрации и затрачивая АТФ. При регуляции на аутокринном уровне приходится «выкачивать» из эндотелия Na⁺ и «закачивать» K⁺ [22]. И этот процесс при МС, синдроме переедания, становится постоянным.

При синдроме переедания происходит:

- а) длительное повышение содержания СЖК в плазме крови в форме мицелл;
- б) формирование ЛПП в плазматической мембране;
- в) увеличение объема цитозоля эндотелия за счет содержания Na⁺ и H₂O;
- г) превращение плоского эндотелия в более высокий;
- д) уменьшение просвета артериол мышечного типа;
- е) нарушение зависимой от эндотелия (потока) вазодилатации;
- ж) нарушение физиологичного действия NO как вазодилататора;
- з) повышение периферического сопротивления кровотоку и нарушение микроциркуляции на уровне паракринных СК.

Последние, используя интероцептивные рецепторы и афферентную вегетативную сигнализацию, передают сигналы прямо в сосудодвигательный центр. Далее симпатическая эфферентная сигнализация активирует функцию сердца, повышает гидродинамическое давление в проксимальном отделе артериального русла и преодолевает

возросшее сопротивление кровотоку в дистальном отделе артериального русла, восстанавливая микроциркуляцию в паракринных сообществах, но уже на ином, компенсаторном уровне АД [23]. И продолжаться оно может столь долго, сколь длительно в межклеточной среде будет повышено содержание СЖК.

Мембранная АГ задействована в патогенезе МС [24]. Неоднократно сказано, что причиной атеросклероза является афизиологичный характер питания с высоким содержанием ННЖК, в первую очередь Пальм-ННЖК. Если же потреблять с пищей в основном рыбу, овощи и оливковое масло, но в количествах выше физиологичного, также развиваются афизиологичные явления. В этих условиях формируется синдром переедания, – это реально синдром, поскольку все его симптомы обусловлены единым патогенезом. Основу МС составляет нарушение БР экзотрофии – переедание по всем параметрам физиологичной пищи и высокое содержание в плазме крови НЭЖК в ассоциации с АЛБ и СЖК в форме мицелл.

Поскольку энтероциты + клетки сальника с ранних ступеней филогенеза составляют единое паракринно-регулируемое СК, избыточное количество олеиновых ТГ депонирует в первую очередь жировые клетки РСТ сальника. Клетки поглощают олеиновые ТГ и хиломикроны (ассоциаты смешанных мицелл) из лимфы; происходит это задолго до замкнутой системы кровообращения. Это формирует такой симптом синдрома переедания, как оментальный тип избыточной массы тела [25]. Филогенетически ранние жировые клетки РСТ сальника не имеют рецепторов к ИНС, и филогенетически поздний гормон не может блокировать гидролиз ТГ в жировых клетках сальника, в паракринных СК. ИНС действует на уровне организма и только на зависимые от него клетки. Активация ИНС поглощения клетками глюкозы произойдет, только если: а) гормон заблокирует липолиз в жировых клетках; б) понизит содержание НЭЖК+АЛБ в плазме крови, в межклеточной среде и «вынудит» клетки поглощать глюкозу. Однако в соответствии с методологическим подходом филогенетической субординации ИНС не может блокировать липолиз в филогенетически ранних клетках сальника, которые не имеют рецепторов [26]. Постоянно повышенный уровень НЭЖК+АЛБ в плазме крови формирует иные симптомы синдрома переедания: повышенный уровень НЭЖК, умеренную гипергликемию, гипертриглицеридемию и далее – гиперинсулинемию.

Содержание в плазме крови СЖК в форме мицелл – это причина формирования липидных пор, гипернатриемии, гипергидратации и гиперкальциемии в цитозоле эндотелия, повышения периферического сопротивления кровотоку в дистальном отделе артериального русла и компенсаторного увеличения АД в проксимальном отделе артериального русла с развитием умеренной АГ. Синдром переедания формируется при соблюдении всех качественных параметров питания. Однако избыток даже хорошей пищи является явно афизиологичным. И, хотя ИНС, призванный обеспечить энергией реализацию БФ локомоции, сформировал пул специализированных зависимых от него адипоцитов, надо помнить, что в филогенезе это тоже клетки РСТ.

При перегрузке их даже олеиновыми ТГ адипоциты органично способны формировать БР воспаления и даже инициировать апоптоз. Последний всегда инициирует *in vivo* БФ эндозкологии, БР воспаления.

Так формируется последний симптом МС, синдрома переедания, – повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) в субклиническом интервале в форме мономера, отражая БР эндогенного происхождения по причине воспаления. Избыток пищи, богатой олеиновой МЖК при низком содержании Пальм-ННЖК, приводит к накоплению в жировых клетках РСТ сальника большого количества олеиновых ТГ, вплоть до олеил-олеил-олеата. Они являются оптимальным субстратом для гормональнозависимой липазы при активации ее норадреналином в рамках паракринно-регулируемого СК энтероцитов и сальника. В условиях высококачественной по составу ЖК пищи количество мобилизованных из клеток сальника олеиновых НЭЖК при стрессе будет больше, как и нарушение функции монослоя эндотелия при действии СЖК [27].

Мы предлагаем рассматривать МС как синдром переедания качественной по составу всех ингредиентов пищи. Это позволяет в полной мере составить представление о патогенезе синдрома и реальных мерах профилактики. Патогенетически обоснованными симптомами МС, синдрома переедания, являются:

- а) оментальный вариант увеличения массы тела;
- б) умеренное АД и нарушение зависимой от эндотелия (потока) вазодилатации;
- в) измененный тест толерантности к глюкозе – проявление резистентности к ИНС;
- г) повышение в плазме крови содержания НЭЖК;
- д) гипертриглицеридемия;
- ж) увеличение концентрации СРБ в субклиническом интервале в форме мономера.

СРБ – неспецифичный тест эндогенной БР воспаления, симптом нарушения БФ эндозкологии. Иницируют синдром переедания потребление физиологичной по составу ЖК пищи, но в афизиологичном количестве, повышение в плазме крови содержания НЭЖК и СЖК. Остальные симптомы являются следствием реализации БФ адаптации, БР компенсации, а у части пациентов – и патологической компенсации.

Относительно формирования резистентности к ИНС мы неоднократно писали, разбирая патогенез симптома с позиций филогенетической теории общей патологии [28]. Повышение в плазме крови содержания НЭЖК является причиной резистентности к ИНС. Определено это тем, что филогенетически поздний ИНС не может ингибировать липолиз в филогенетически ранних жировых клетках висцерального депо: жировые клетки РСТ сальника не имеют рецепторов к ИНС. В то же время повышенное содержание НЭЖК в межклеточной среде и пассивное поглощение их клетками всегда являются причиной ингибирования поглощения и окисления глюкозы в митохондриях клеток.

Филогенетически обоснованно считать адипоцитами только зависимые от ИНС клетки подкожной жировой клетчатки, висцеральные же клетки сальника и брюшинной клетчатки филогенетически обоснованно именовать «жировыми клет-

ками». Это позволит дифференцировать и регуляторную роль филогенетически поздних гуморальных регуляторов жировой ткани, механизмы обратной связи. Пептид лептин осуществляет на уровне организма обратную связь в системе «независимые от ИНС висцеральные жировые клетки сальника ↔ нейросекреторные ядра гипоталамуса». Филогенетически более поздний пептид адипонектин реализует механизмы обратной связи на уровне организма в системе «зависимые от ИНС дipoциты подкожных депо ↔ нейросекреторные ядра гипоталамуса».

Определенные сложности могут возникнуть и с гипоплипидемической терапией, основу которой обычно составляет нормализация *in vivo* афизиологического состава ЖК в пище. Однако при МС все параметры ЖК являются физиологичными. Основное значение в нормализации нарушений БФ питания (трофологии) при МС имеет активация БФ интеллекта. Она предназначена для убеждения самого себя в том, что все желания, в том числе много и вкусно поесть, обязаны соответствовать биологическим возможностям организма, которые сформировались на ступенях длительного, в сотни миллионов лет, филогенетического развития [29]. Это относится как к «абсолютно здоровым» людям, так и к массе пациентов, которые имеют скрытые, «молчащие» врожденные нарушения метаболизма, в первую очередь БФ трофологии, БР экзотрофии. Достаточно недлительной афизиологичной гипериндукции субстратом, короткого периода переедания, чтобы «сорвать» нарушенную экспрессию генов, восстановить которую порой становится ой как непросто.

Практически важно ничего не делать сверх того, чему мы научились на ступенях филогенеза, что мы не можем. В плане же метаболизма мы не можем многое. Homo sapiens имеет биологическое право есть что хочет и сколько хочет, но имеется и жесткая биологическая обязанность: все съеденное истратить. Tertium non datur.

Литература

1. Титов В.Н. Филогенетическая теория становления болезни, теория патологии, патогенез «метаболических пандемий» и роль клинической биохимии. *Клин. лаб. диагностика*. 2012; 10: 5–13.
2. Титов В.Н. Теория гуморальной патологии КРокитанского, целлюлярная патология Р.Вирхова и новая филогенетическая теория становления болезни. Этиология и патогенез «метаболических пандемий». *Клин. медицина*. 2013; 4: 4–11.
3. Один В.И. Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XX веке. *Успехи геронтологии*. 2011; 24 (1): 11–23.
4. Добрецов Г.Е., Сырейщикова Т.И., Смолина Н.В., Узбеков М.Г. Влияние жирных кислот на связывающие центры альбумина сыворотки крови человека. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2012; 153 (3): 300–3.
5. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика*. 1999; 4: 3–11.
6. Richieri GV, Kleinfeld AM. Unbound free fatty acid levels in human serum. *J Lipid Res* 1995; 36: 229–40.
7. Klein-Platat C, Draï J, Oujaa M et al. Plasma fatty acid composition is associated with the metabolic syndrome and low-grade inflammation in overweight adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; 82 (6): 1178–84.
8. Bakas L, Chanturiya A, Herlax V et al. Paradoxical lipid dependence of pores formed by the *Escherichia coli* alpha-hemolysin in

planar phospholipid bilayer membranes. Biophys J 2006; 91 (10): 3748–55.

9. Антонов В.Ф. Липидные поры: стабильность и проницаемость мембран. *Соросовский образовательный журнал*. 1998; 10: 10–7.
10. Wang CK, Wacklin HP, Craik DJ. Cyclotides insert into lipid bilayers to form membrane pores and destabilize the membrane through hydrophobic and phosphoethanolamine-specific interactions. *J Biol Chem* 2012; 287 (52): 43884–98.
11. Bertelsen K, Dorosc J, Hansen SK et al. Mechanisms of peptide-induced pore formation in lipid bilayers investigated by oriented 31P solid-state NMR spectroscopy. *PLoS One* 2012; 7 (10): 47745–57.
12. Fernandez C, Hitty C, Wider G, Wutbrich K. Lipid-protein interactions in DHPC micelles containing the integral membrane protein OmpX investigated by NMR spectroscopy. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99 (21): 13533–7.
13. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина, 1987.
14. Fuertes G, Gimenez D, Martin S et al. A lipocentric view of peptide-induced pores. *Eur Biophys J* 2011; 40 (4): 399–415.
15. Morrov BH, Koenig PH, Shen JK. Atomistic simulations of pH-dependent self-assembly of micelle and bilayer from fatty acids. *J Chem Phys* 2012; 137: 6.
16. Постнов Ю.В., Орлов С.Н., Будников Е.Ю. и др. Нарушение преобразования энергии в митохондриях клеток с уменьшением синтеза АТФ как причина стационарного повышения уровня системного артериального давления. *Кардиология*. 2008; 8: 49–55.
17. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза. *Кардиология*. 2004; 6: 52–8.
18. Бебихов Д.В., Никоненко Т.А., Постнов А.Ю., Постнов Ю.В. Динамическая мутация – возможная геномная причина первичной артериальной гипертензии. *Кардиология*. 1997; 4: 80–6.
19. Линг Г. Физическая теория живой клетки. СПб.: Наука, 2008.
20. Orlov SN, Koltsova SV, Tremblay J et al. NKCC1 and hypertension: role in the regulation of vascular smooth muscle contractions and myogenic tone. *Ann Med* 2012; 44: 111–8.
21. Ahn JH, Kim MH, Kwon HJ et al. Protective effects of oleic acid against palmitic acid-induced apoptosis in pancreatic AR42J cells and its mechanisms. *Korean J Physiol Pharmacol* 2013; 17 (1): 43–50.
22. Наточин Ю.В. Физиологическая эволюция животных: натрий – ключ к разрешению противоречий. *Вестн. РАМН*. 2007; 77 (11): 999–1010.
23. Красильникова Е.И., Баранова Е.И., Благосклонная Я.В. Особенности патогенеза артериальной гипертензии у больных с метаболическим синдромом. *Системные гипертензии*. 2012; 1: 40–5.
24. Бокарев И.Н., Шубина О.И. Дисметаболическая симптоматическая артериальная гипертензия и дисметаболическая болезнь. *Клин. медицина*. 2009; 8: 67–71.
25. Kassi E, Pervanidou P, Katsas G, Chrousos G. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Medicine* 2011; 9: 48–60.
26. Титов В.Н. Становление в филогенезе, этиология и патогенез синдрома резистентности к инсулину. Отличия от сахарного диабета второго типа. *Вестн. РАМН*. 2012; 4: 65–73.
27. Florian JP, Pawelczyk JA. Non-esterified fatty acids increase arterial pressure via central sympathetic activation in humans. *Clin Sci* 2010; 118: 61–9.
28. Titov VN. Formation of biological function of locomotion and insulin system in phylogenesis: biological basis of hormone action. *Biol Bull Rev* 2012; 2 (4): 318–32.
29. Pedersen SD. Metabolic complications of obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27 (2): 179–93.

И.Е.Карпова, Г.Н.Соболева, Л.Е.Самойленко, Ю.А.Карпов

Современные методы диагностики ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом X

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Аннотация

Обзор посвящен оценке диагностических возможностей суточного мониторирования ЭКГ, нагрузочных проб, нагрузочной ЭхоКГ, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной томографии, а также магнитно-резонансной томографии в сочетании с диагностическими пробами при верификации ишемии миокарда у больных кардиальным синдромом X. В обзоре также рассматриваются ключевые вопросы патогенеза микроваскулярной стенокардии и современные критерии постановки диагноза.

Ключевые слова: кардиальный синдром X, микроваскулярная стенокардия, ИБС при неизмененных коронарных артериях.

Advanced diagnostic methods of Cardiac syndrome X

I.E.Karpova, G.N.Soboleva, L.E.Samoilenko, Y.U.A.Karpov

Annotation

This review article is devoted to the diagnostic capabilities of Holter monitoring of ECG, stress testing, stress echocardiography, single photon emission computed tomography, positron emission tomography, and magnetic resonance imaging in combination with diagnostic tests for verification of myocardial ischemia in patients with Cardiac syndrome X. The review also contains the crucial questions of the pathogenesis of microvascular angina and contemporary diagnostic criteria.

Key words: cardiac syndrome X, microvascular angina, ischemic heart disease with normal coronary artery.

Сведения об авторах

Карпова Ирина Евгеньевна – аспирант отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Соболева Галина Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

Самойленко Людмила Евгеньевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. радиоизотопной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии ФГБУ РКНПК Минздрава России

Карпов Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., 1-й зам. ген. дир. ФГБУ РКНПК Минздрава России, рук. отд. ангиологии Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России

В последнее десятилетие внедрение новых ультразвуковых, рентгенологических, радионуклидных и томографических технологий позволило существенно улучшить качество диагностики ишемической болезни сердца, тем не менее у пациентов с синдромом стенокардии относительно часто (в 10–40% случаев) выявляются ангиографически неизмененные коронарные артерии [1, 2].

В отношении состояния, характеризующегося клинической картиной стенокардии напряжения при ангиографически неизмененных субэпикардальных коронарных артериях, а также положительных результатами исследований, подтверждающих наличие ишемии миокарда или микрососудистой дисфункции, в рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению стабильной стенокардии от 2013 г. [3] предложен термин «микроваскулярная стенокардия» (МВС), более известный в России как «кардиальный синдром X» (КСХ).

Для верификации ишемии миокарда у больных МВС на начальном этапе обследования применяют суточное мониторирование ЭКГ, которое позволяет обнаружить ишемическую динамику сегмента ST у 83% пациентов, однако положительная предсказательная ценность данного метода для постановки диагноза КСХ составляет 29% [4, 5].

Важным этапом в диагностике МВС является проведение нагрузочных проб. По данным P.Samici и соавт., нагрузочная проба была положительной у 36% пациентов с МВС [6]. В работе E.B.Саютиной и соавт. только у 53% больных КСХ с доказанной ишемией, по данным скинтиграфии миокарда, ВЭМ-проба была положительной [7]. Согласно исследованиям последних лет положительные результаты нагрузочных проб регистрируются у 68–84,6% лиц с МВС [4, 8, 9]. Положительная предсказательная ценность нагрузочной пробы в диагностике КСХ составляет 55,6% [5].

В исследованиях, посвященных роли нагрузочной эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) в диагностике МВС, указывают на неубедительную информативность этого метода. E.Zouridakis и соавт. проводили стресс-ЭхоКГ с добутамином и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию миокарда с таллием-201 33 пациентам с МВС [10]. Ни у одного из них не наблюдалось преходящих нарушений локальной сократимости миокарда ЛЖ, несмотря на появление ангинозных болей, снижение сегмента ST и признаков нарушения перфузии по данным скинтиграфического обследования. Кроме того, у больных МВС метод стресс-ЭхоКГ является недостаточно чувствительным в отношении верификации вызванной ишемией дисфункции миокарда, которая, по данным разных авторов, в составляет 7,5–26,7% [9,

11], часто также наблюдается несовпадение результатов пробы по данным ЭКГ и ЭхоКГ [8, 12], что не позволяет рассматривать стресс-ЭхоКГ в качестве информативного диагностического метода у пациентов с КСХ.

Т. Marwick отмечает, что стресс-ЭхоКГ может быть полезной в понимании патофизиологии ишемического синдрома при нормальных коронарных артериях, так как лишь небольшое число заболеваний, помимо ИБС, вызывает индуцированное нагрузкой нарушение локальной сократимости миокарда [13].

Следовательно, если рассматривать полученные результаты в контексте «классического» ишемического каскада, можно предположить, что у пациентов с МВС снижение коронарного резерва происходит на более позднем этапе ишемического каскада – этапе изменений ЭКГ. Отсутствие таких признаков, как нарушение регионарной и глобальной сократимости, можно объяснить особенностями распространения ишемии, которая может быть ограничена отдельными небольшими участками в миокарде [14, 15]. В этих условиях ухудшение сократительной функции трудно обнаружить вследствие компенсаторной гиперконтрактильности соседних участков миокарда и быстрого вымывания анаэробных метаболитов, накапливающихся в небольших ишемизированных участках. Тем не менее компенсаторный выброс аденозина может быть достаточным, чтобы стимулировать афферентные волокна, вызывая болевой синдром на фоне повышенного восприятия боли, присущего пациентам с МВС [16].

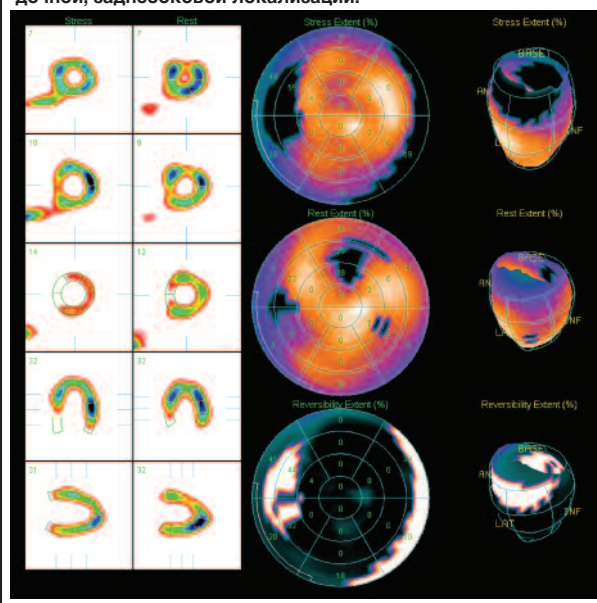
В клинической практике для верификации ишемии миокарда у пациентов с КСХ наиболее широко применяются радионуклидные методы диагностики в сочетании с нагрузочными или фармакологическими тестами.

Впервые исследование функционального состояния сосудов микроциркуляторного русла с помощью сцинтиграфии миокарда с таллием было выполнено А. Maseri и соавт. [17]. В нашей стране эти работы начали в 1982 г. А.З.Эвентов и А.А.Крамер [18].

Результаты изучения перфузии миокарда по данным нагрузочной сцинтиграфии у больных МВС весьма неоднозначны. Так, в одной из первых работ В. Berger и соавт., при обследовании 41 больного со стенокардией и интактными коронарными артериями, лишь у 27% из них выявил достоверные признаки ишемии миокарда при проведении нагрузочной сцинтиграфии с таллием [19]. Положительные результаты нагрузочной сцинтиграфии миокарда с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ получены у 36–40% больных МВС [20, 21].

Однако в исследовании G. Fragasso и соавт. при проведении сцинтиграфии с Tl-201 в сочетании с нагрузочной пробой у 97% пациентов с МВС были выявлены преходящие дефекты перфузии различной степени выраженности [22], что согласуется с результатами А. Tweddell и соавт., выявивших дефекты перфузии у 98 из 100 обследованных больных с нормальными коронарограммами и типичной стенокардией, при этом нагрузочная проба была положительной только в 30% случаев [23].

ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с АТФ у пациентки с МВС. В ответ на введение АТФ регистрируются преходящие дефекты перфузии переднеперегородочной, заднебоковой локализации.



По данным исследований, проведенных на базе РКНПК Л.Е.Самойленко, Г.Н.Соболевой, С.Ю.Горельцевой и соавт., преходящие дефекты перфузии, отражающие нарушение кровоснабжения на уровне микроциркуляторного русла миокарда и свидетельствующие о снижении резерва миокардиальной перфузии в ответ на нагрузку, по данным ОЭКТ, выявлялись у 74–83% больных КСХ [4].

Следует отметить, что большая диагностическая информативность ОЭКТ в выявлении ишемии миокарда в ряде последних работ, вероятно, обусловлена более однородной выборкой обследуемых пациентов, в связи с уточнением критериев диагностики первичной МВС. В ряде случаев (при сомнительных или неинформативных результатах нагрузочных проб, наличии ограничений к их проведению) альтернативными методами верификации ишемии миокарда у пациентов с КСХ являются фармакологические тесты с вазодилататорами в сочетании с визуализирующими технологиями.

Результаты исследований с выполнением ОЭКТ в сочетании с фармакологическими пробами (аденозином или дипиридамолом) пациентам с МВС в целом демонстрируют высокую информативность, преходящие дефекты перфузии, выявляются в 34–91% случаев [24, 25].

Исследования, проведенные в ФГБУ «РКНПК» Минздрава России*, позволяют рекомендовать к широкому внедрению в диагностическую практику у больных с МВС высокоинформативного метода верификации ишемии – ОЭКТ миокарда в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия (см. рисунок) [26].

Существует множество гипотез, объясняющих патогенез развития ишемии миокарда при МВС. Каждая из них определяет ведущее звено в развитии болезни, но не может объяснить ее полностью. Изначально R. Cannon и соавт. связывали наличие ишемии миокарда у больных МВС с пер-

*Патент на изобретение от 22.07.2013 г.: «Способ диагностики ишемии миокарда у больных Кардиальным синдромом X по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия». Г.Н.Соболева, Л.Е.Самойленко, И.Е.Карпова, В.Б.Сергиенко, Ю.А.Карпов.

вичными нарушениями кровотока в микроциркуляторном русле миокарда и снижением коронарного вазодилатационного резерва, что нашло подтверждение и в последующих исследованиях.

У больных с КСХ в ответ на внутрикоронарное введение ацетилхолина наблюдалась выраженная патологическая вазоконстрикция и, по данным перфузионной скintiграфии миокарда, визуализировался преходящий дефект перфузии в бассейне артерии, в которую вводился ацетилхолин, что свидетельствует также о нарушениях зависимой от эндотелия вазодилатации у этих пациентов и подтверждает важную роль дисфункции эндотелия в патогенезе ишемии миокарда [27].

При проведении с помощью магнитно-резонансной томографии миокарда на фоне инфузии аденозина у 18 из 20 больных с КСХ увеличение индекса перфузии наблюдалось лишь в субэпикардиальных участках, что указывало на наличие субэндокардиальной ишемии вследствие нарушения независимой от эндотелия вазодилатации на уровне мелких интрамуральных коронарных артерий и снижение коронарного вазодилатационного резерва [28]. Эти результаты подтверждены и в исследовании WISE [29].

Однако, по данным T.Kagamitsos и соавт., с применением МРТ 3Т с BOLD-технологией, выполненного 18 пациентам с КСХ, значительных различий в количественных показателях миокардиального кровотока, коронарного резерва и уровне оксигенации после инфузии аденозина выявлено не было. Следует учитывать, что в данной работе проводили не отдельную оценку показателей субэндокардиальной и субэпикардиальной перфузии, а определение трансмуральной перфузии [30].

Метаболическое подтверждение ишемии миокарда при нагрузочных пробах у больных МВС получено при проведении катетеризации коронарного синуса с определением лактата и недоокисленных продуктов метаболизма [31], с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [32] и магнитно-резонансной спектроскопии [33].

Демонстрация микроваскулярной дисфункции у пациентов с КСХ основана на измерении коронарного вазодилатирующего резерва с помощью внутрикоронарного доплеровского исследования, метода термодилуции, а также двухмерной доплеровской эхокардиографии и позитронной эмиссионной томографии с применением вазодилатирующих агентов (аденозин, папаверин или дипиридамола). Коронарный резерв рассчитывается как соотношение миокардиального кровотока на пике вазодилатации к базальному уровню кровотока. Значения коронарного резерва менее 2,5, определенные любыми способами, указывают на его снижение [34].

ПЭТ имеет ряд преимуществ перед ОЭКТ, связанных с возможностями количественной оценки миокардиального кровотока (особенно коронарного резерва) и более высоким разрешением изображений. Сегодня ПЭТ сердца считается «золотым» стандартом в неинвазивной оценке перфузии и жизнеспособности миокарда [35]. Согласно зарубежному опыту у больных МВС ПЭТ демонстрирует снижение миокардиального кровотока и коронарного вазодилатационного резерва [36–39]. По данным ПЭТ в сочетании с

дипиридамоловой пробой, в группе больных МВС выявляется выраженное снижение миокардиального кровотока и коронарного резерва в ответ на введение дипиридамола по сравнению с показателями контрольной группы [40], что согласуется с результатами предыдущих работ.

При исследовании миокардиальной перфузии с помощью ПЭТ в сочетании с диагностическими пробами (холодовой, с дипиридамолом) только у 56% больных, имеющих на момент включения все формальные признаки КСХ (болевой синдром, положительная нагрузочная проба и неизмененные коронарные артерии при КАГ), выявлялись признаки нарушения перфузии миокарда, расцененные как проявления первичной микроваскулярной стенокардии [5].

Таким образом, современная диагностика МВС требует проведения комплексного дорогостоящего обследования и опирается на выявление при ангиографически неизмененных коронарных артериях объективных признаков ишемии миокарда с помощью нагрузочных и фармакологических проб в сочетании с визуализирующими методами исследования.

Однако даже у пациентов с верифицированным ишемическим генезом стенокардии не стоит забывать о возможности ее возникновения вследствие вторичной микроваскулярной дисфункции, обусловленной рядом системных заболеваний (артериальной гипертензией, сахарным диабетом, бронхиальной астмой, амилоидозом, ревматоидным артритом и пр.).

Практикуемый врачами метод исключения диагноза ишемической болезни сердца только на основании выявления по данным коронароангиографии неизмененных коронарных артерий у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке и отказ от проведения дополнительных методов исследования, позволяющих верифицировать ишемию миокарда, зачастую приводит к недооценке симптомов стенокардии, отсутствию назначения необходимой медикаментозной терапии, что в свою очередь негативно влияет на качество жизни этих пациентов и повышает частоту повторных госпитализаций. Таким образом, достоверная верификация ишемии миокарда у пациентов с клинической картиной стенокардии и неизмененными коронарными артериями представляется детерминантой, определяющей стратегию и тактику лечения, а значит, и прогноз жизни в этой группе больных.

Литература

1. Cannon 3rd RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 85: 883–92.
2. Humphries KH, Pu A, Gao M et al. Angina with «normal» coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008; 155: 375–81.
3. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2013/08/28/eurheartj.eht296>
4. Горельцева С.Ю., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н. и др. Особенности психовегетативного статуса, перфузии миокарда и нейрохимического состава крови у больных с коронарным синдромом X. *Кардиология*. 2008; 48 (4): 4–8.
5. Колесниченко М.Г., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Критерии диагностики и распространенность коронарного

- синдрома X по данным трех стационаров Санкт-Петербурга. *Кардиосомастика*. 2012; 3: 5–11.
6. Camici PG, Gistri R, Lorenzoni R et al. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992; 86: 179–86.
7. Сергиенко В.В., Саяутина Е.В., Самойленко Л.Е. и др. Роль дисфункции эндотелия в развитии ишемии миокарда у больных с ИБС с неизменными и малоизменными коронарными артериями. *Кардиология*. 1999; 1: 25–30.
8. Королева Е.Б., Юрьева С.В., Лебедь В.Г. и др. Информативность стресс-эхокардиографической пробы у женщин с кардиальным синдромом X и стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий. *Мед. альманах*. 2011; 3 (16): 145–9.
9. Алексеева О.П., Долбин И.В., Федоренко А.А. Кардиальный синдром X (особенности патогенеза и лечения). Монография. Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2007.
10. Zouridakis EG, Cox ID, Garcia-Moll X et al. Negative stress echocardiographic responses in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise testing, and normal coronary arteriograms. *Heart* 2000; 83: 141–6.
11. Махмудов Х.Х., Шушлилина М.В., Енокян Л.Г. и др. Особенности стресс-эхокардиографии у пациентов с клиникой стенокардии и интактными коронарными артериями. *Бюллетень НЦССХ им А.Н.Бакулева РАМН. Приложение: ХУН Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов*. 2011; 12 (6): 245.
12. Алексеева О.П., Кудрявцев С.А. Особенности патогенеза, клиники и неинвазивной диагностики ишемической болезни сердца с ангиографически неизменными коронарными артериями. *Топ-медицина*. 1998; 4: 12–5.
13. Marwick T. Ischemia and outcome with normal coronary arteries. *Eur Heart J* 2005; 26: 2077–8.
14. Camici PG. Is the chest pain in cardiac syndrome X due to subendocardial ischemia? *Eur Heart J* 2007; 28: 1539–40.
15. Wessel T et al. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery diseases in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Clin Card* 2007; 30: 69–74.
16. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121: 2317–25.
17. Maseri A, Parodi O, Severi S et al. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201 scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circul* 1976; 54 (2): 280–8.
18. Eventov A, Pariyski Yu, Grigoryantz R et al. Myocardial perfusion in patients with ischemic heart disease and intact coronary arteries. IX World Congress of Cardiology, Moscow 1982; 1.
19. Berger BC, Abramowitz ZR, Park C et al. Abnormal thallium-201 scans in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1983; 52: 365–70.
20. Kao C, Wang S, Ting C et al. Tc-99m sestamibi myocardial SPECT in syndrome X. *Clin Nucl Med* 1996; 21: 280–3.
21. Saghari M, Assadi M, Eftekhari M et al. Frequency and severity of myocardial perfusion abnormalities using 99m-Tc-MIBI SPECT in cardiac syndrome X. *BMC Nuclear Med* 2006; 6: 1–9.
22. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996; 17 (10): 1482–97.
23. Tveddel A, Martin W, Hutton I et al. Thallium-201 scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68: 48–50.
24. Czepczyński R, Smolarek I, Rogacka D et al. Myocardial perfusion SPECT with dipyridamole stress test in cardiac syndrome X. *Nuklearmedizin* 2006; 45 (3): 111–4.
25. Jiang JQ, Chen L, Lin QR et al. The diagnostic value of dipyridamole (201) Tl-SPECT myocardial imaging and exercise myocardial (99) Tc(m)-MIBI-SPECT imaging on detecting cardiac syndrome X. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2009; 37 (7): 615–7.
26. Карпова И.Е., Самойленко Л.Е., Соболева Г.Н. и др. Применение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с 99mTc-МИБИ в сочетании с фармакологической пробой с аденозинтрифосфатом натрия в диагностике ишемии миокарда у больных с ИБС. *Кардиология*. 2013; 53 (2): 91–6.
27. Samoilenko L, Sayutina E, Samko A et al. Acetylcholine-exercise 99mTc-MIBI test in detection of myocardial ischemia due to endothelial dysfunction. *Eur J Nucl Med* 1997; 24/8: 294–7.
28. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Eng J Med* 2002; 346: 1948–53.
29. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: result from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001; 141: 735–41.
30. Karamitsos T, Arnold J, Pegg T et al. Patients with syndrome X have normal transmural perfusion and oxygenation: a 3-T cardiovascular magnetic resonance imaging study. *Circ Cardiovasc Imag* 2012; 5: 194–200.
31. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: 2627–52.
32. Bacharach SL, Bax JJ, Case J et al. PET myocardial glucose metabolism and perfusion imaging. *J Am Coll Card* 2003; 41: 543.
33. Buchthal SD, Hollander JA, Bairey-Merz CN et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829–35.
34. Kothawade K, Merz C. Microvascular coronary dysfunction in women – pathophysiology, diagnoses, and management. *Curr Probl Cardiol* 2011; 8: 291–318.
35. Bengel FM et al. Cardiac positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1): 1–15.
36. Botker H, Sonne H, Nielsen T et al. Endothelium-dependent and independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99: 1795–801.
37. Heltman E, Henes C, Sennef M et al. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *JACC* 1990; 16: 586–95.
38. Galassi A, Crea F, Araujo L et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessels coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 134–9.
39. De Vries J, De Jongste M, Jessurun G et al. Myocardial perfusion quantification in patients suspected of cardiac syndrome X with positive and negative exercise testing: a [13N] ammonia positron emission tomography study. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (10): 791–4.
40. Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M et al. Myocardial perfusion in patients with typical chest pain and normal angiogram. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (5): 326–32.

*

Е.В.Блинова, Т.А.Сахнова

Синтезированная векторкардиограмма: прошлое и будущее

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Аннотация

В обзоре представлены история применения синтезированной векторкардиографии при различной сердечно-сосудистой патологии, основные способы вычисления векторкардиограмм из 12 отведений электрокардиограммы (ЭКГ), подробно освещается прогностическое и диагностическое значение пространственного угла QRS-T.

Ключевые слова: электрокардиограмма, синтезированная векторкардиограмма, векторкардиография из 12 отведений, пространственный угол QRS-T.

Synthesized vectorcardiogram: past and future

E.V.Blinova, T.A.Sakhnova

Annotation

The review presents the history of the use of synthesized vectorcardiography in various cardiovascular diseases, the basic methods of calculating vectorcardiogram from 12-lead ECG, highlights the prognostic and diagnostic value of the spatial QRS-T angle.

Key words: electrocardiogram, synthesized vectorcardiogram, 12-lead vectorcardiography, the spatial QRS-T angle.

Сведения об авторах

Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: blinova2009.73@mail.ru

Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: tamara-sabnova@mail.ru

Поиск способов графического изображения электрокардиограммы (ЭКГ), которые бы соответствовали теоретическим представлениям о ее происхождении, велся практически с момента возникновения электрокардиографии. В 1914 г., когда еще только закладывались представления об электрическом генераторе сердца как о едином диполе, был описан способ ручного построения «векторкардиограммы» из стандартных отведений; особенно широкое распространение векторкардиография (ВКГ) получила после внедрения в практику осциллоскопа [1]. Стандарты изображения векторкардиографических петель в трех ортогональных плоскостях были выработаны к 1975 г. [2].

К концу 1980-х годов появился ряд работ, свидетельствующих о том, что ВКГ обладает большей специфичностью, чувствительностью и точностью, чем обычная ЭКГ в диагностике различных заболеваний сердца [3, 4]. Тем не менее (возможно, вследствие инертности мышления) практики предпочитали использовать систему 12 отведений ЭКГ. В связи с этим внимание исследователей было направлено на разработку способов вычисления трех ортогональных компонент вектора сердца по сигналам 12 обычных отведений, записанным синхронно (точнее восьми из них, являющихся независимыми), т.е. получение так называемой «синтезированной ВКГ».

При анализе ЭКГ и синтезированных ВКГ 351 здоровый человек и 65 больных с инфарктом миокарда (ИМ) нижней локализации, подтвержденном при сцинтиграфии миокарда или коронароангиографии, чувствительность ВКГ была на 14% выше, чем ЭКГ – 72% против 58% [5]. При обследовании 272 пациентов с ИМ передней локализации, 356 больных с ИМ нижней локали-

зации и 830 здоровых лиц сочетание критериев синтезированной ВКГ с известными критериями ЭКГ имело чувствительность 80 и 72% для диагностики ИМ передней и нижней локализации соответственно. Чувствительность обычных критериев ЭКГ была значительно ниже [6].

Использование синтезированной ВКГ оказалось эффективным и при решении такой трудной диагностической задачи, как дифференциация умеренной гипертрофии правого желудочка и неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Статистическое сравнение показателей ЭКГ и синтезированной ВКГ в группах 117 больных с гипертрофией правого желудочка, 96 – с неполной блокадой правой ножки пучка Гиса и 199 здоровых лиц, у которых конфигурация комплексов QRS-T на обычной ЭКГ была визуально неотличима, показало значительные различия в направлении начальных и конечных векторов в горизонтальной плоскости. При использовании нового алгоритма, включающего анализ как ЭКГ, так и синтезированной ВКГ, была достигнута значительно более высокая точность классификации по сравнению с существующим алгоритмом [7].

В 1980-е годы было показано, что комбинированное диагностическое заключение группы экспертов или набора программ превосходило по точности заключения «среднего» эксперта или «среднюю» программу, а иногда срабатывало даже лучше, чем лучший эксперт. Предполагалось, что результаты работы диагностических компьютерных программ точно так же могут быть улучшены путем объединения программ интерпретации ЭКГ и ВКГ. Чтобы устранить необходимость регистрации ортогональных отведений ЭКГ, были предприняты попытки использовать ВКГ, пересчитан-

ную из 12 отведений ЭКГ. Такая «реконструированная ВКГ» затем интерпретировалась автоматизированной диагностической программой оценки ВКГ, после чего интерпретации диагностических программ для ЭКГ и реконструированных ВКГ объединялись. При проверке на большой базе верифицированных ЭКГ и ВКГ ($n=1220$) было показано, что сочетание интерпретации ЭКГ и ВКГ дает лучшие результаты диагностики, чем каждая программа по отдельности. Таким образом, компьютерная интерпретация ЭКГ может быть улучшена путем применения программ интерпретации ВКГ к сигналам ЭКГ [8, 9].

Таким образом, при обсуждении преимуществ использования «ВКГ из 12 отведений» подчеркивалось, что использование сочетания 12-канальной ЭКГ и полученной из нее ВКГ обеспечивает оптимальный подход к интерпретации данных по сравнению с использованием любого из этих методов в отдельности [10].

Недавние исследования показали, что ВКГ в целом ряде случаев по-прежнему превосходит ЭКГ, например, при выявлении электрически неактивных областей в миокарде желудочков сердца, при нарушениях внутривентрикулярной проводимости, в том числе в сочетании с постинфарктным кардиосклерозом, при выявлении и определении локализации предвозбуждения желудочков, в дифференциальной диагностике отклонений электрической оси сердца, при оценке синдрома Бругада, определении степени выраженности увеличения камер сердца и др. [11, 12].

При обследовании 32 пациентов, которым проводили селективную коронарную ангиопластику и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), вектор ST , рассчитанный по синтезированной ВКГ, проецировали на модель левого желудочка с нормальной анатомией коронарных артерий. Направление вектора ST совпадало с локализацией дефекта при ОФЭКТ в 75% случаев, в том числе у 96% пациентов с ишемией, затрагивающей более 12% левого желудочка. Модуль вектора ST коррелировал ($r=0,68$; $p<0,0001$) с размером очага ишемии на ОФЭКТ [13].

Интересные данные были получены и при попытках использования ВКГ для оптимизации ресинхронизирующей терапии (РСТ). При анализе ВКГ, зарегистрированной у 126 пациентов непосредственно перед началом РСТ, интервал времени между максимальным вектором QRS и концом петли QRS коррелировал с изменениями гемодинамики после начала РСТ и позволял предсказывать положительный гемодинамический ответ на РСТ с чувствительностью 96%, специфичностью 76%, положительной прогностической ценностью 94% и отрицательной прогностической ценностью 79%, что было лучше, чем при измерении обычной ширины QRS в 12 отведениях ЭКГ [14]. В эксперименте на животных было показано, что амплитуда максимального вектора QRS во фронтальной плоскости коррелирует с показателями механической межжелудочковой диссинхронии ($r=0,94$) и позволяла подбирать АВ задержку для оптимизации режима ресинхронизирующей терапии [15].

Предпринимались попытки разработать ВКГ-критерии дифференциации острой и хронической блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). При анализе ЭКГ 39 больных с острой (меньше 24 ч) и

1760 больных с хронической (больше 24 ч) БЛНПГ было показано, что первая характеризовалась большей амплитудой максимального вектора петли T , меньшей амплитудой максимального вектора QRS и меньшей величиной отношения векторов QRS и T , чем вторая. Пороговое значение $QRS/T < 2,25$ обладало чувствительностью 100% и специфичностью 96% в диагностике острой БЛНПГ [16].

Методология. В настоящее время для получения синтезированной ВКГ из 12 отведений ЭКГ наиболее часто применяют обратную матрицу Дауэра [17], а также матрицу Корса [18] (см. таблицу). Визуальное сравнение петель QRS , полученных при регистрации ортогональных отведений Франка и синтезированных ВКГ с использованием обратной матрицы Дауэра тремя независимыми экспертами, показало хорошие результаты [17]. Для данного метода были рассчитаны нормальные значения некоторых клинически важных показателей ВКГ. Так, по результатам обследования 660 здоровых лиц в возрасте 18–29 лет были выяснены нормальные значения угла $QRS-T$, рассчитанного с помощью обратной матрицы Дауэра. При этом было показано, что значения пространственного угла $QRS-T$ зависят от пола [19].

Однако при сопоставлении значений пространственного угла $QRS-T$, рассчитанных разными методами (обратная матрица Дауэра, матрица Корса, а также расчет пространственного угла $QRS-T$ непосредственно из ЭКГ в 12 отведениях) с использованием 1220 одновременно записанных ЭКГ в 12 отведениях и ВКГ, зарегистрированных по системе отведений Франка, наибольшее сходство с ВКГ, зарегистрированными по системе отведений Франка, наблюдалось при использовании матрицы Корса [20]. Та же закономерность наблюдалась при анализе значений углов $QRS-T$ у 100 пациентов, перенесших ИМ, и 50 здоровых лиц, которым одновременно регистрировались ЭКГ в 12 отведениях и в системе отведений Франка [21].

С целью сравнить прогностическую ценность пространственного угла $QRS-T$, рассчитанного разными способами, в плане возникновения потенциально опасных аритмий были проанализированы данные 412 пациентов с ИБС и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), которым в качестве первичной профилактики был имплантирован кардиовертер-дефибриллятор. Углы $QRS-T$, рассчитанные с помощью матрицы Корса, по возможности прогнозировать адекватное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора превосходили углы $QRS-T$, рассчитанные с помощью обратной матрицы Дауэра, в широком диапазоне значений и имели более высокие коэффициенты риска при одномерном и многомерном регрессионном анализе [22]. В связи с этим в случаях, когда нет особых причин использовать обратную матрицу Дауэра, предлагается проводить синтез ВКГ из ЭКГ в 12 отведениях с помощью матрицы Корса.

Внедрение в практику компьютерного анализа ВКГ позволяет не только облегчить регистрацию и обработку данных, но и вычислять целый ряд новых количественных параметров, в связи с чем будущее этой методики представляется еще более перспективным. Создана система, позволяющая отображать движение вектора сердца в трехмер-

ном пространстве в реальном времени. Для повышения информационной насыщенности траектории имеют цветовую маркировку, что позволяет отображать такие свойства сигнала ВКГ, как кривизна, скорость, октант и фазовые углы. С помощью данной системы было показано, что у 68% больных ИМ пик волны T находился за пределами нормального октанта. Подобное представление сигнала ВКГ облегчает пространственно-временную характеристику патологических процессов в сердце и улучшает автоматизированное выявление сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [23].

Высказано предположение, что вариабельность трехмерной ВКГ от комплекса к комплексу может быть предиктором желудочковых аритмий у пациентов со структурными заболеваниями сердца, систолической дисфункцией ЛЖ и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами. У 414 пациентов пики R и T 30 последовательных комплексов ортогональной ЭКГ были представлены в трех измерениях, образуя «облако пиков R » и «облако пиков T ». Объем облака пиков рассчитывали как объем внутри выпуклой оболочки. Пациентов наблюдали в течение не менее 6 мес; конечной точкой считалось развитие устойчивой желудочковой аритмии и адекватное срабатывание кардиовертера-дефибриллятора. При многофакторном анализе высокие значения соотношения объема облака пиков T и R были значимым предиктором желудочковой аритмии [24].

К новым методам визуализации и параметризации сигналов ортогональных отведений ЭКГ можно отнести и дипольную электрокардиотопографию (ДЭКАРТО) – методику, которая позволяет изобразить сигналы ортогональной ЭКГ в виде карт, отражающих основные электрофизиологические состояния и характеристики сердца [25, 26].

Пространственный угол $QRS-T$. В последние годы появляется все больше данных о значении пространственного угла $QRS-T$ для прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности в различных группах. Концепция пространственного угла $QRS-T$ появилась несколько десятилетий назад в рамках метода ВКС. Пространственный угол $QRS-T$ характеризует согласованность или же рассогласованность ЭКГ. Одинаковая полярность комплексов QRS и зубцов T в большинстве отведений обычно приводит к относительно малым значениям угла $QRS-T$, в то время как относительно большие значения угла $QRS-T$ наблюдаются, когда в большинстве отведений комплекс QRS и зубец T имеют противоположную полярность. Неоднократно было показано, что пространственный угол $QRS-T$ имеет большое диагностическое и прогностическое значение, в том числе при оценке эффективности лечения артериальной гипертензии, сахарного диабета, ИБС, сердечной недостаточности, а также для выявления высокого риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

При анализе ВКГ 110 больных артериальной гипертензией, получавших лекарственную терапию, было выявлено, что пространственный угол $QRS-T$ был значительно увеличен у пациентов с высокими значениями АД (систолическое 160 мм рт. ст. и более или диастолическое АД 95 мм рт. ст. и более) по сравнению с больными с более низкими цифрами АД [27].

При анализе ВКГ молодых, практически здоровых мужчин пространственный угол $QRS-T$ был достоверно выше у курильщиков, чем у некурящих [28], а также у лиц с феноменом ранней реполяризации желудочков, чем у контрольной группы [29].

Увеличение пространственного угла $QRS-T$ наблюдалось на ранних этапах развития экспериментальной легочной артериальной гипертензии и усугублялось при тяжелой легочной гипертензии с наличием анатомических и функциональных изменений в правом желудочке [30]. У 30 пациентов с тетрадой Фалло через 6 мес после замены клапана легочной артерии параллельно с уменьшением конечного диастолического объема правого желудочка отмечалась нормализация пространственного угла $QRS-T$ [31].

Было показано, что значения угла $QRS-T$ были почти в 2 раза выше у пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) типа 2, чем у лиц без СД. При многофакторном анализе у лиц без диабета значения угла $QRS-T$ были независимо связаны с возрастом, уровнем гликозилированного гемоглобина крови и уровнем липопротеинов низкой плотности, а у пациентов с СД с уровнем гликозилированного гемоглобина и показателем «глобальной» сократимости миокарда – Tei -индексом [32]. Также пространственный угол $QRS-T$ был выше у больных СД с сердечной автономной нейропатией, чем у больных без вегетативной нейропатии. Многофакторный анализ продемонстрировал значимые независимые связи между пространственным углом $QRS-T$, с одной стороны, и присутствием и тяжестью сердечной автономной нейропатии, параметрами вариабельности сердечного ритма, индексом массы миокарда ЛЖ и Tei -индексом – с другой [33].

Пространственный угол $QRS-T$ был значительно выше у пациентов с метаболическим синдромом, чем у пациентов без метаболического синдрома. Высокие значения пространственного угла $QRS-T$ были ассоциированы с ухудшением сократительной функции ЛЖ и более высокими уровнями С-реактивного белка [34].

При анализе данных ЭКГ и холтеровского мониторирования у 69 больных системной склеродермией без клинических признаков поражения сердца было показано, что пространственный угол $QRS-T$ у больных системной склеродермией больше, чем в контрольной группе, и не зависел от степени фиброза кожи, специфических клинических проявлений и уровня аутоантител. Пространственный угол $QRS-T$ был выше у больных, имевших парные желудочковые экстрасистолы и пробежки неустойчивой желудочковой тахикардии при холтеровском мониторинге [35].

Особое внимание исследователей пространственный угол $QRS-T$ начал привлекать после того, как была отмечена его прогностическая значимость. При анализе данных 6134 мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше, включенных в проспективное популяционное исследование в Роттердаме, оказалось, что пространственный угол $QRS-T$ является сильным и независимым предиктором сердечной смертности у пожилых людей. В данном исследовании он был более сильным предиктором плохого прогноза, чем классические сердечно-сосудистые факторы

риска и прогностические показатели ЭКГ, и обеспечивал дополнительную информацию при прогнозировании фатальных ССО [36].

При анализе 2261 ЭКГ, зарегистрированных на догоспитальном этапе у пациентов с симптомами острой сердечной патологии, было показано, что увеличение пространственного угла $QRS-T$ связано с повышением вероятности сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением риска смерти от всех причин в течение краткосрочного и долгосрочного наблюдения [37].

Для оценки прогностического значения интегральных пространственных показателей ЭКГ в общей популяции были проанализированы цифровые ЭКГ 46 573 пациентов, наблюдавшихся с 1987 г. Основной конечной точкой считалась сердечно-сосудистая смертность, средний период наблюдения составлял 6 лет. При регрессионном анализе после поправки на возраст, частоту сердечных сокращений и пол, пространственный угол $QRS-T$ был самым значимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [38].

При анализе значения показателей ЭКГ в прогнозировании ССО (смерти, сердечной недостаточности и нефатального ИМ) у женщин с подозрением на ишемию миокарда, которым проводили коронарографию, было показано, что широкий угол $QRS-T$ являлся независимым предиктором плохого прогноза [39]. При оценке риска развития сердечной недостаточности и смерти от всех причин у 38 283 женщин без явных проявлений сердечно-сосудистых заболеваний в течение 9-летнего наблюдения увеличение угла $QRS-T$ сопровождалось повышением риска почти в 3 раза. Широкий угол $QRS-T$ наряду с ЭКГ-признаками ИМ был самым сильным предиктором сердечно-сосудистой смертности [40].

В крупном исследовании, включавшем 13 973 человека со средним периодом наблюдения 14 лет, при учете демографических и клинических характеристик, угол $QRS-T$ оставался сильным предиктором общей смертности с повышением риска более чем на 50% [41].

Угол $QRS-T$ также оценивали у 455 пациентов с неишемической кардиомиопатией и неустойчивой желудочковой тахикардией или частой желудочковой экстрасистолой. В этой группе больных угол $QRS-T$ больше 90° оставался значимым предиктором первичной конечной точки (общая смертность, адекватное срабатывание кардиовертера-дефибрилятора, нефатальная остановка сердца) даже после поправки на проводимое лечение, возраст, пол, длительность QRS , наличие блокады левой ножки пучка Гиса, фракцию выброса ЛЖ, сердечную недостаточность класса III по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, фибрилляцию предсердий и СД. Изменения угла $QRS-T$ коррелировали с изменениями фракции выброса ЛЖ и продолжительностью [42]. При оценке пространственного угла $QRS-T$ у 412 больных ИБС с фракцией выброса ЛЖ 40% и меньше, которым впоследствии был имплантирован кардиовертер-дефибрилятор, значения угла $QRS-T$ больше 90° до имплантации устройства увеличивали вероятность последующего адекватного срабатывания кардиовертера-дефибрилятора в 2,4 раза, а пространственный угол $QRS-T$ больше 100° увеличивал эту вероятность в 7 раз [43].

При исследовании связи между пространственным углом $QRS-T$ и смертностью у 2347 пациентов, которым проводили нагрузочную эхокардиографию по поводу известной или подозреваемой ИБС, было показано, что при среднем периоде наблюдения $7 \pm 3,4$ года аномальные значения угла $QRS-T$ (135° – 180°) присутствовали у 21% пациентов и были предиктором сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин [44]. При анализе ЭКГ 4453 ВИЧ-инфицированных больных (средний период наблюдения составил 28,7 мес) частота ССО у пациентов с увеличенным пространственным углом $QRS-T$ была вдвое больше, чем у больных с нормальным пространственным углом $QRS-T$ [45]. Пространственный угол $QRS-T$ был сильным независимым предиктором летального исхода, и особенно внезапной сердечной смерти, у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе [46]. Увеличенный угол $QRS-T$ был связан с повышенным риском сердечно-сосудистой и общей смертности в группе 7052 лиц старше 40 лет без признаков заболеваний сердца [47].

Не прекращаются и попытки использовать пространственный угол $QRS-T$ для диагностических целей. Была предложена дискриминантная функция для диагностики гипертрофии ЛЖ, учитывающая площадь поверхности тела и пространственный угол $QRS-T$. Диагностическая точность данной функции (79%) была выше, чем диагностическая точность обычных ЭКГ-критериев гипертрофии ЛЖ (57%) [48]. Наши данные, полученные при использовании скорректированной ортогональной системы отведений, также подтверждают высокую информативность пространственного угла $QRS-T$ при диагностике гипертрофии ЛЖ [49, 50].

Определенный интерес вызывают механизмы изменения пространственного угла $QRS-T$ при различных патологических состояниях. У больных, находящихся на перитонеальном диализе, угол $QRS-T$ коррелировал с продолжительностью диализа, индексом кальцификации коронарных артерий и индексом атеросклеротических бляшек в сонных артериях (суммой максимальных толщин в мм всех бляшек с обеих сторон), а также с уровнем тропонина T . Непосредственно после диализа отмечалось увеличение угла $QRS-T$, что коррелировало с изменениями уровня калия в плазме крови и ударного объема сердца [51, 52]. При анализе данных ЭКГ и ЭхоЭКГ 94 пациентов, находящихся на диализе, оказалось, что больные с увеличением пространственного угла $QRS-T$ имели более низкую фракцию выброса ЛЖ и более высокую степень диссинхронии ЛЖ [53].

При сопоставлении данных ЭКГ и МРТ сердца у 66 больных, направленных на имплантацию кардиовертера-дефибрилятора, пространственный угол $QRS-T$ был значительно больше у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, а также коррелировал со снижением сократительной функции ЛЖ, расширением его полости и увеличением массы миокарда [54].

У 40 больных артериальной гипертонией с низкими и средними значениями активности ренина в плазме крови были выявлены статистически значимые корреляции средней силы между пространственным углом $QRS-T$ и активностью ренина в плазме крови и относительной толщиной стенок ЛЖ [55, 56].

Коэффициенты обратной матрицы Дауэра и матрицы Корса для пересчета сигналов ортогональных отведений ЭКГ из сигналов ЭКГ в 12 отведениях							
Обратная матрица Дауэра				Матрица Корса			
	X	Y	Z		X	Y	Z
I	0,16	-0,23	0,02	I	0,38	-0,07	0,11
II	-0,01	0,89	0,10	II	-0,07	0,93	-0,23
V1	-0,17	0,06	-0,23	V1	-0,13	0,06	-0,43
V2	-0,07	-0,02	-0,31	V2	0,05	-0,02	-0,06
V3	0,12	-0,11	-0,25	V3	-0,01	-0,05	-0,14
V4	0,23	-0,02	-0,06	V4	0,14	0,06	-0,20
V5	0,24	0,04	0,06	V5	0,06	-0,17	-0,11
V6	0,19	0,05	0,11	V6	0,54	0,13	0,31

Заключение

Несмотря на то что синтезированная ВКГ пока еще относительно редко используется в повседневной клинической практике, в последние годы отмечается возрождение интереса к этой методике. В первую очередь это связано с выявлением важного прогностического значения такого показателя, как пространственный угол QRS-T. Однако наряду с этим широкое внедрение компьютерных технологий позволяет вести поиск и других информативных диагностических и прогностических параметров и удобных способов визуализации сигналов ЭКГ. В прошлом использование синтезированной ВКГ в России было ограничено отсутствием соответствующей аппаратуры и подготовленных кадров. Однако в последние годы все более широкое применение находят цифровые технологии регистрации и анализа ЭКГ [57], в том числе с возможностью дистанционной передачи данных [58]. Все это позволяет надеяться, что в будущем диагностически и прогностически значимые параметры синтезированной ВКГ будут более широко использоваться как в клинической практике, так и в научных исследованиях, обеспечивая более глубокое понимание электрофизиологических процессов, происходящих в сердце.

Литература

1. Macfarlane PW. The coming of age of electrocardiology. In: P. Macfarlane, A. Oosterom, O. Pablm et al. (eds) *Comprehensive Electrocardiol Spring* 2010; 3–48.
2. Pipberger HV, Arzbaecher R, Berson AS et al. Recommendations for standardization of leads and of specifications for instruments in electrocardiography and vectorcardiography. *Circulation* 1975; 52 (2): 381–401.
3. Willems JL, Lesaffre E, Pardaens J. Comparison of the classification ability of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol* 1987; 59 (1): 119–24.
4. Edenbrandt L, Pablm O, Lyttkens K, Albrechtsson U. Vectorcardiogram more sensitive than 12-lead ECG in the detection of inferior myocardial infarction. *Clin Physiol* 1990; 10 (6): 551–9.
5. Edenbrandt L, Pablm O, Lyttkens K, Albrechtsson U. Improved ECG interpretation using synthesized VCG for the diagnosis of inferior myocardial infarction. *J Electrocardiol* 1990; 23 (3): 207–11.
6. Pettersson J, Pablm O, Sörnmo L et al. Increased sensitivity for the diagnosis of healed myocardial infarction using vectorial information in the 12-lead ECG. *J Electrocardiol* 1995; 28 (3): 169–75.
7. Zhou SH, Liebman J, Dubin AM et al. Using 12-lead ECG and synthesized VCG in detection of right ventricular hypertrophy with terminal right conduction delay versus partial right bundle branch block in the pediatric population. *J Electrocardiol* 2001; 34 (Suppl): 249–57.

8. Kors JA, van Herpen G, Willems JL, van Bommel JH. Improvement of automated electrocardiographic diagnosis by combination of computer interpretations of the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Am J Cardiol* 1992; 70 (1): 96–9.

9. van Bommel JH, Kors JA, van Herpen G. Combination of diagnostic classifications from ECG and VCG computer interpretations. *J Electrocardiol* 1992; 25 (Suppl): 126–30.

10. Macfarlane PW, Edenbrandt L. 12-lead vectorcardiography in ischemic heart disease. *J Electrocardiol* 1992; 24 (Suppl): 188–93.

11. Porez Riera AR, Uchida AH, Filho CF et al. Significance of vectorcardiogram in the cardiological diagnosis of the 21st century. *Clin Cardiol* 2007; 30 (7): 319–23.

12. Pérez-Riera AR, Ferreira Filho C, de Abreu LC et al. Do patients with electrocardiographic Brugada type 1 pattern have associated right bundle branch block? A comparative vectorcardiographic study. *Europace* 2012; 14 (6): 889–97.

13. Strauss DG, Olson CW, Wu KC et al. Vectorcardiogram synthesized from the 12-lead electrocardiogram to image ischemia. *J Electrocardiol* 2009; 42 (2): 190–7.

14. Schbau T, Koglek W, Brandl J et al. Baseline vectorcardiography as a predictor of invasively determined acute hemodynamic response to cardiac resynchronization therapy. *Clin Res Cardiol* 2012.

15. van Deursen CJ, Strik M, Rademakers LM et al. Vectorcardiography as a tool for easy optimization of cardiac resynchronization therapy in canine left bundle branch block hearts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5 (3): 544–52.

16. Shvilkin A, Bojovic B, Vajdic B et al. Vectorcardiographic and electrocardiographic criteria to distinguish new and old left bundle branch block. *Heart Rhythm* 2010; 7 (8): 1085–92.

17. Edenbrandt L, Pablm O. Vectorcardiogram synthesized from a 12-lead ECG: superiority of the inverse Dower matrix. *J Electrocardiol* 1988; 21 (4): 361–7.

18. Kors JA, Van Herpen G, Sittig AC, Van Bommel JH. Reconstruction of the Frank vectorcardiogram from standard electrocardiographic leads: diagnostic comparison of different methods. *Eur Heart J* 1990; 11: 1083–92.

19. Scherptong RW, Henkens IR, Man SC et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. *J Electrocardiol* 2008; 41 (6): 648–55.

20. Schreurs CA, Algra AM, Man SC et al. The spatial QRS-T angle in the Frank vectorcardiogram: accuracy of estimates derived from the 12-lead electrocardiogram. *J Electrocardiol* 2010; 43 (4): 294–301.

21. Cortez DL, Schlegel TT. When deriving the spatial QRS-T angle from the 12-lead electrocardiogram, which transform is more Frank: regression or inverse Dower? *J Electrocardiol* 2010; 43 (4): 302–9.

22. Man S, Algra AM, Schreurs CA et al. Influence of the vectorcardiogram synthesis matrix on the power of the electrocardiogram-derived spatial QRS-T angle to predict arrhythmias in patients with ischemic heart disease and systolic left ventricular dysfunction. *J Electrocardiol* 2011; 44 (4): 410–5.

23. Yang H, Bukkapatnam ST, Komanduri R. Spatiotemporal representation of cardiac vectorcardiogram (VCG) signals. *Biomed Eng Online* 2012; 11: 16.
24. Tereshchenko LG, Han L, Cheng A et al. Beat-to-beat three-dimensional ECG variability predicts ventricular arrhythmia in ICD recipients. *Heart Rhythm* 2010; 7 (11): 1606–13.
25. Titomir LI, Trunov VG, Aidu EA et al. Electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy on the basis of dipole electrocardiography method. *J Electrocardiol* 2008; 41 (6): 697.
26. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Сергакова Л.М. и др. Новые подходы к диагностике гипертрофии левого желудочка методом дипольной электрокардиографии (ДЭКАРТО). *Терапевтический арх.* 2005; 77 (4): 8–10.
27. Dilaveris P, Gialafos E, Pantazis A et al. The spatial QRS-T angle as a marker of ventricular repolarisation in hypertension. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (1): 63–70.
28. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E et al. The effects of cigarette smoking on the heterogeneity of ventricular repolarization. *Am Heart J* 2001; 142 (5): 833–7.
29. Dilaveris P, Pantazis A, Gialafos E et al. Assessment of ventricular repolarization alterations in subjects with early repolarization. *Int J Cardiol* 2004; 96 (2): 273–9.
30. Henkens IR, Mouchaers KT, Vliegen HW et al. Early changes in rat hearts with developing pulmonary arterial hypertension can be detected with three-dimensional electrocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (2): H1300–H1307.
31. Hooft van Huysduynen B, Henkens IR, Swenne CA et al. Pulmonary valve replacement in tetralogy of Fallot improves the repolarization. *Int J Cardiol* 2008; 124 (3): 301–6.
32. Voulgari Cb, Tentolouris N, Moysakis I et al. Spatial QRS-T angle: association with diabetes and left ventricular performance. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (9): 608–13.
33. Voulgari C, Moysakis I, Perrea D et al. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27 (12): 1420–9.
34. Voulgari C, Tentolouris N, Papadogiannis D et al. Increased left ventricular arrhythmogenicity in metabolic syndrome and relationship with myocardial performance, risk factors for atherosclerosis, and low-grade inflammation. *Metabolism* 2010; 59 (2): 159–65.
35. Gialafos E, Konstantopoulou P, Voulgari C et al. Abnormal spatial QRS-T angle, a marker of ventricular repolarisation, predicts serious ventricular arrhythmia in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (3): 327–31.
36. Kardys I, Kors JA, van der Meer IM et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur Heart J* 2003; 24 (14): 1357–64.
37. de Torbal A, Kors JA, van Herpen G et al. The electrical T-axis and the spatial QRS-T angle are independent predictors of long-term mortality in patients admitted with acute ischemic chest pain. *Cardiology* 2004; 101 (4): 199–207.
38. Yamazaki T, Froelicher VF, Myers J et al. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population. *Heart Rhythm* 2005; 2 (1): 73–8.
39. Triola B, Olson MB, Reis SE et al. Electrocardiographic predictors of cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46 (1): 51–6.
40. Rautavaarju PM, Kooperberg C, Larson JC, La Croix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006; 113 (4): 481–9.
41. Zhang ZM, Prineas RJ, Case D et al. Comparison of the prognostic significance of the electrocardiographic QRS/T angles in predicting incident coronary heart disease and total mortality (from the atherosclerosis risk in communities study). *Am J Cardiol* 2007; 100 (5): 844–9.
42. Pavri BB, Hillis MB, Subacius H et al. Prognostic value and temporal behavior of the planar QRS-T angle in patients with nonischemic cardiomyopathy. *Circulation* 2008; 117 (25): 3181–6.
43. Borleffs CJ, Scherptong RW, Man SC et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; 2 (5): 548–54.
44. Lipton JA, Nelwan SP, van Domburg RT et al. Abnormal spatial QRS-T angle predicts mortality in patients undergoing dobutamine stress echocardiography for suspected coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21 (1): 26–32.
45. Dawood FZ, Khan F, Roediger MP et al. Electrocardiographic spatial QRS-T angle and incident cardiovascular disease in HIV-infected patients (from the Strategies for the Management of Anti-retroviral Therapy [SMART] study). *Am J Cardiol* 2013; 111 (1): 118–24.
46. de Bie MK, Koopman MG, Gaasbeek A et al. Incremental prognostic value of an abnormal baseline spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Europace* 2013; 15 (2): 290–6.
47. Whang W, Shimbo D, Levitan EB, Newman JD et al. Relations between QRS/T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Cardiol* 2012; 109 (7): 981–7.
48. Man S, Rabmattulla C, Maan AC et al. Role of the vectorcardiogram-derived spatial QRS-T angle in diagnosing left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol* 2012; 45 (2): 154–60.
49. Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. *Терапевтический арх.* 2007; 4: 15–8.
50. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Сергакова Л.М. и др. Возможности использования количественных показателей реполяризации в диагностике гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. *Терапевтический арх.* 2009; 4: 13–7.
51. Jaroszynski A, Czekajaska-Chechab E, Drelich-Zbroja A et al. Spatial QRS-T angle in peritoneal dialysis patients: association with carotid artery atherosclerosis, coronary artery calcification and troponin T. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (3): 1003–8.
52. Jaroszynski A, Wysokiński A, Bednarek-Skubievska A et al. The effect of a single dialysis session on spatial QRS-T angle in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (11): 3723–9.
53. de Bie MK, Ajmone Marsan N, Gaasbeek A et al. Echocardiographic determinants of an abnormal spatial QRS-T angle in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013.
54. Shi B, Ferrier KA, Sasse A et al. Correlation between vectorcardiographic measures and cardiac magnetic resonance imaging of the left ventricle in an implantable cardioverter defibrillator population. *J Electrocardiol* 2013.
55. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Чихладзе Н.М. и др. Изменения показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией с гипертродостеронизмом. *Кардиологический вестн.* 2013; 1: 41–4.
56. Blinova E, Sakbnova T, Chikbladze N et al. Changes of electrocardiogram in low-renin hypertension. *J Electrocardiol* 2013; 46: e11.
57. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. и др. Дистанционная передача ЭКГ и системы централизованного анализа и архивирования ЭКГ. Опыт использования системы Easy ECG в ФГБУ РКНПК МЗСР России. *Терапевтический арх.* 2012; 4: 52–7.
58. Рябыкина Г.В., Соболев А.В., Сахнова Т.А. и др. Под ред. акад. Е.И. Чазова. Метод. пособие для врачей. Применение систем дистанционной регистрации и централизованного анализа ЭКГ в условиях крупного стационара и медицинских учреждений сельской местности. М.: ФГБУ РКНПК Минздрава России, 2013.

Медиа Медика



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



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



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



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



«Кардиогазета»
 • для кардиологов и терапевтов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»
 • для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
 • 4 номера в год
 • тираж 10 000 экз.



Хирургия – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год



Педиатрия – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 4 номера в год



Болезни органов дыхания – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 1 номер в год



Гастроэнтерология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год



Дерматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 4 номера в год



Неврология и Ревматология – приложения к журналу «Consilium Medicum»
 2 номера в год

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



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



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



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



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



«Дневник психиатра»
 • для психиатров
 • 4 номера в год
 • гл. редактор П.В.Морозов
 • тираж 15 000 экз.



Dental Tribune
 Стоматологическая газета (лицензионный проект)
 • для стоматологов
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»
 • для провизоров, рассылка по аптекам России
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



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



«ЖКТ»
 • для гастроэнтерологов
 • 4 номера в год
 • тираж 15 000 экз.



«Участковый Терапевт»
 • для терапевтов поликлиник
 • 6 номеров в год
 • тираж 35 000 экз.



«Участковый Педиатр»
 • для педиатров
 • 6 номеров в год
 • тираж 15 000 экз.



ДАТА
 Газета, приуроченная к крупным медицинским выставкам и конференциям
 • для врачей различных специальностей

