БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

№ 1 (6) Февраль 2011

Рекомендации

Пересмотренные Гентские критерии диагностики синдрома Марфана

Гематология

А. Ю. Зарицкий и др.
Значимость достижения гематологической и цитогенетической для получения молекулярной ремиссий у больных хроническим миелолейкозом

Экспериментальная медицина. Кардиохирургия

С.М. Минасян, М.М. Галагудза и др.
Механизмы защиты миокарда под действием кристаллоидной кардиоплегии – ключ к оптимизации интраоперационной кардиопротекции

Д.И. Курапеев
Тканевая инженерия клапанов сердца

Эндокринология

И.Л. Никитина
Сахарный диабет у детей: современный взгляд на проблему

Е.И. Красильникова и др.
Современные представления о механизмах развития атеросклероза. Роль генетических факторов

Кардиология

А.Б. Тимофеев
Современное состояние антикоагулянтной терапии при остром коронарном синдроме

Э.Р. Бернгард
Роль автономной нервной системы в развитии фибрилляции предсердий

Акушерство и гинекология

И.Е. Зазерская
Современные тенденции в применении заместительной гормональной терапии с целью профилактики заболеваний постменопаузального периода

ISSN 2078-8150

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЦСКЭ им. В. А. Алмазова

Санкт-Петербург
2011

БЮЛЛЕТЕНЬ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА СЕРДЦА, КРОВИ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ им. В.А. АЛМАЗОВА

Главный редактор
Е.В. Шляхто

Зам. главного редактора
А.О. Конради
М.А. Карпенко

Секретарь
Н.Г. Авдонина

Члены редакционной коллегии
Е.И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е.Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
В.А. Барт (Санкт-Петербург)
О.А. Беркович (Санкт-Петербург)
В.Н. Вавилов (Санкт-Петербург)
М.М. Галагудза (Санкт-Петербург)
Е.Н. Гринева (Санкт-Петербург)
М.Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
И.Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
А.Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э.В. Земцовский (Санкт-Петербург)
Д.О. Иванов (Санкт-Петербург)
Т.Л. Каронова (Санкт-Петербург)
М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
А.А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д.И. Курапеев (Санкт-Петербург)
О.М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А.О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А.В. Рудакова (Санкт-Петербург)
Г.Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В.Н. Солнцев (Санкт-Петербург)
Л.А. Сорокина (Санкт-Петербург)
В.А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Editor-in-Chief
E. Shlyakhto

Vice-editors
A. Konradi
M. Karpenko

Secretary
N. Avdonina

Editorial board
E. Baranova (St. Petersburg)
E. Barancevich (St. Petersburg)
V. Bart (St. Petersburg)
O. Berkovich (St. Petersburg)
V. Vavilov (St. Petersburg)
M. Galagudza (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)
M. Gordeev (St. Petersburg)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zaritskii (St. Petersburg)
E. Zemtsovskiy (St. Petersburg)
D. Ivanov (St. Petersburg)
T. Karonova (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)
D. Kurapeev (St. Petersburg)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Rudakova (St. Petersburg)
G. Salogub (St. Petersburg)
V. Solntsev (St. Petersburg)
L. Sorokina (St. Petersburg)
V. Tsirlin (St. Petersburg)

Федеральный Центр
сердца, крови и эндокринологии
им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Подача рукописей и переписка
с авторами, размещение рекламы
и подписка e-mail:
bulleten@almazovcentre.ru

Издательство:
«ФОНД ВЫСОКИХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ»
Адрес: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д.15, лит.Б.
Телефоны издательства: (812) 702 37 16, 702 37 34

Тираж 1100 экз. ISSN 2078–8150

Верстка
и оригинал макет ООО „ИнфоРА"

Бюллетень зарегистрирован
в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег.
ПИ № ФС77–38713 от 22.01.2010 г.

Тематическая рассылка по специалистам.

Подписка по каталогу агентства "Роспечать"-
подписной индекс 57992

Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в бюллетене, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка редактора 4

Рекомендации

Перевод. Пересмотренные Гентские критерии диагностики синдрома Марфана 5

Гематология

Зарицкий А.Ю. и др. Значимость достижения гематологического и цитогенетического ответов для получения молекулярной ремиссий у больных хроническим миелолейкозом 19

Экспериментальная медицина

Минасян С.М., Галагудза М.М. и др. Механизмы защиты миокарда под действием кристаллоидной кардиоплегии — ключ к оптимизации интраоперационной кардиопротекции 24

Кардиохирургия

Курапеев Д.И. Тканевая инженерия клапанов сердца 31

Эндокринология

Никитина И.Л. Сахарный диабет у детей: современный взгляд на проблему 38

Красильникова Е.И. и др. Современные представления о механизмах развития атеросклероза. Роль генетических факторов .. 45

Кардиология

Тимофеев А.Б. Современное состояние антикоагулянтной терапии при остром коронарном синдроме..... 57

Бернгард Э.Р. Роль автономной нервной системы в развитии фибрилляции предсердий 68

Акушерство и гинекология

Зазерская И.Е. Современные тенденции в применении заместительной гормональной терапии с целью профилактики заболеваний постменопаузального периода..... 72

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

Главный редактор, директор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, член-корреспондент РАМН, профессор Е.В. Шляхто

Публикации, предлагаемые вашему вниманию, в полной мере отражают современную тенденцию развития медико-биологической науки в рамках концепции трансляционной медицины и представляют результаты исследований, направленных на создание новых медицинских технологий в рамках инновационной модели развития отечественного здравоохранения.

Модернизация здравоохранения, призванная коренным образом изменить демографическую ситуацию в Российской Федерации, ставит своей целью увеличение к 2020 году численности населения до 145 млн. человек и ожидаемой продолжительности жизни до 75 лет. Очевидно, что планируемое совершенствование медицинской помощи возможно лишь при условии быстрого и широкого внедрения инновационных лечебно-диагностических технологий и лекарственных средств. Согласно Концепции развития здравоохранения России до 2020 года, одной из задач, направленных на достижение этих целей, является развитие медицинской науки.

Междисциплинарная область, имеющая своей непосредственной задачей создание оптимальных механизмов внедрения достижений фундаментальной науки, в частности, молекулярной и клеточной биологии, в клиническую практику с целью обеспечения высокой эффективности оказания медицинской помощи, объединена новым понятием — трансляционная медицина. В зарубежной литературе этот термин соседствует с понятием «bench-to-bedside», отражающим быстрый перенос научных результатов из лаборатории в клинику, а также предполагающим развитие новых образовательных программ подготовки специалистов, сочетающих в себе профессиональную компетенцию клинициста и исследователя.

Роль фундаментальной науки в развитии клинической медицины, действительно, трудно переоценить. Ученые обеспечивают клиницистов новыми инструментами для практической деятельности, а исследователи, работающие в клинике, наблюдают за развитием и прогрессированием заболеваний, что зачастую стимулирует работу ученых. Трансляционная медицина, основанная на выявлении молекулярных механизмов развития и прогрессирования заболеваний, синонимична, но не тождественна, поскольку является более широким понятием, персонализированной медицине, которая подразумевает индивидуализированное назначение фармакотерапии конкретному больному в соответствии с его генотипом. Наряду с персонализированной медициной, для обозначения индивидуализации лечения применяют и другие термины, в том числе «медицина под заказчика», «предсказательная медицина» и «геномная медицина».

К видам лечения, которые можно индивидуализировать уже сегодня, относятся клеточная/генная терапия; персонализированное лечение атеросклероза, наследственных соединительнотканных дисплазий, кардиомиопатий, онкологических заболеваний, болезни Альцгеймера. На повестке дня — персонализированный подход к первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, генная терапия болезней системы крови.

Познакомить читателя с новыми методами диагностики и лечения в различных областях медицины, обсудить международные и отечественные стандарты и рекомендации, перспективные направления в развитии и совершенствовании качества оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, призван этот номер журнала.

ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ ГЕНТСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА МАРФАНА*

THE REVISED GHENT NOSOLOGY FOR THE MARFAN SYNDROME

B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C . Braverman, B.L. Callewaert, J. De Backer, R.B. Devereux, Y. Hilhorst-Hofstee, G. Jondeau, L. Faivre, D.M. Milewicz, Pyeritz R.E., P.D. Sponseller, P. Wordsworth, A. M. De Paepe

Перевод выполнен сотрудниками лаборатории соединительнотканных дисплазий сердца ФЦ СКиЭ им. В.А. Алмазова с.н.с. Е.Б. Лунева и н.с. А.Л. Коршунова, под редакцией руководителя НИЛ соеденительнотканных дисплазий д.м.н., профессора Э.В. Земцовского и директора Института молекулярной биологи и генетики к.м.н. А.А. Костаревой

Опубликовано согласно тексту Journal of Medical Genetics 2010, 47: 476 — 485 с разрешения BMJ Publishing Group Ltd., лицензия № 2577241335544 от 27.12.2010 г.

Резюме.

Диагностика синдрома Марфана (СМ) основывается на определенных клинических критериях (Гентская нозология), установленных в соответствии с мнением международных экспертов в целях облегчения точного распознавания этого генетически детерминированного синдрома, сопровождающегося аневризмой и улучшения ведения и консультирования пациентов. Эти Гентские критерии, содержащие целый ряд больших и малых проявлений в различных системах организма, подтвердили свою эффективность, поскольку с развитием молекулярных технологий подтверждение диагноза стало возможным более чем у 95% пациентов. Однако, проблемы, связанные с данной нозологией, заключаются в том, что некоторые из диагностических критериев недостаточно достоверны, не применимы по отношению к детям или требуют проведения дорогостоящих и специализированных исследований. Обнаружение различных клинических проявлений и расширение круга диагнозов, требующих дифференциальной диагностики, в последнее время еще больше затруднили возможность постановки точного диагноза.

Более того, диагноз СМ, независимо от того, насколько правильно он поставлен, может оказаться тем «клеймом», которое может создавать препятствие для карьерного роста пациента, ограничит возможности страхования жизни, так же приведет к возникновению психологических проблем. Международной группой экспертов была сформирована пересмотренная Гентская нозология, в которой большее значение придается сердечно-сосудистым проявлениям, а аневризма корня аорты и эктопия хрусталика приняты за ее основные проявления. При отсутствии семейного анамнеза, наличия этих двух признаков достаточно для постановки определенного диагноза СМ. При отсутствии любого из этих двух признаков требуется наличие верифицированной мутации *FBN1* или комбинации системных проявлений. Для последнего варианта была сформирована новая балльная система. В рамках данной пересмотренной нозологии тестирование *FBN1*, не являясь обязательным, приобретает бо́льший вес для диагностической оценки. Особое внимание уделено диагностике СМ у детей и вынесению альтернативных диагнозов у взрослых. Мы полагаем, что эти новые рекомендации могут замедлить вынесение окончательного диагноза СМ, но снизят вероятность поспешного или ошибочного диагноза, а также будут способствовать широкому обсуждению возможных рисков и формированию соответствующих рекомендаций по ведению пациентов.

Введение

С тех пор как Антуан-Бернар Марфан описал у 5-летней Габриэль костные проявления этого заболевания, которое теперь носит его имя [1], был достигнут большой прогресс в уточнении клинической картины синдрома Марфана (СМ) и распознавании связанных с ним рисков. Основные характеристики этого аутосомно-доминантного заболевания включают в себя диспропорциональный рост трубчатых костей, эктопию хрусталика и аневризму корня аорты. В 1955 г. Victor McKusick впервые создал классификацию заболеваний

***Перевод выполнен при спонсорской поддержке фирмы Вёрваг-Фарма.**

соединительной ткани, которая была опубликована в его монографии 'Наследственные нарушения соединительной ткани' [2, 3]. В 1986 г. международной группой экспертов был разработан комплекс клинических критериев («Берлинская нозология») для диагностики СМ [4] в целях обеспечения достоверного обмена информацией о проблеме между органами здравоохранения, исследователями и пациентами. По мнению экспертов, это должно было улучшить уровень надлежащего ведения пациентов, а также повысить эффективность их консультирования.

Вслед за выявлением роли гена *FBN1* (ген кодирующий фибриллин-1) в качестве причины СМ [5], было признано, что Берлинские критерии приводили к ошибочной диагностике СМ у лиц с семейным анамнезом СМ, у которых выявлялись только неспецифичные признаки вовлечения соединительной ткани, но не обнаруживались мутации, присутствующие у членов семьи с типичной клинической картиной СМ. Новые диагностические критерии известные как «Гентская нозология» были предложены в 1996 г. Эти Гентские критерии были более строгими, нежели Берлинские, что позволило снизить уровень гипердиагностики диагностики СМ и дало рекомендации по дифференциальной диагностике СМ и сходных заболеваний таких как MASS фенотип (миопия, пролапс митрального клапана, пограничная и не прогрессирующая дилатация корня аорты, костные изменения и стрии) и синдром пролапса митрального клапана (СПМК).

В связи с тем, что врачи связывают диагноз 'Синдром Марфана' в первую очередь с риском возникновения аневризмы/расслоения аорты, диагностика СМ у пациентов без объективного подтверждения такого риска может иметь пагубные последствия. К числу последствий, связанных с ошибочным диагнозом СМ, которых можно избежать, относятся: ограничение карьерных устремлений или доступа к страховым льготам; дополнительные финансовые расходы, связанные с частым медицинским обслуживанием; беспокойство или реактивная депрессия; необоснованные брачные или репродуктивные решения; утрата возможности получения компенсаций по болезни и опасность возникновения психо-социальных проблем, связанных с ограничением физических нагрузок, что особенно важно в детском возрасте. Проблема заключается в поисках равновесия между перечисленными опасностями и решением первостепенной задачи поддержания здоровья путем своевременных консультаций и применения адекватных методов профилактики. Для достижения этой цели важно также избегать постановки диагноза СМ в тех случаях, когда клинические или молекулярно-генетические результаты научных наблюдений могут выявить другие (и часто более серьезные) заболевания, которые требуют дополнительного обследования или ведения пациента.

В рамках Гентской нозологии используется набор 'больших' и 'малых' признаков, характеризующих изменения в различных органах и системах, включая костную, зрительную, сердечно-сосудистую и бронхо-легочную, а также твердую мозговую оболочку, кожу [6]. «Большие» критерии включают эктопию хрусталика, расширение/расслоение корня аорты, дуральную эктазию или комбинацию четырех и более «больших» костных признака из восьми. Диагностика СМ у типичного пациента требует наличия «больших» критериев, по меньшей мере, со стороны двух систем органов с вовлечением третьей системы в виде «малых» критериев. При наличии мутации *FBN1*, которая известна в качестве причины возникновения СМ, или существовании ближайшего родственника, у которого был диагностирован СМ на основе Гентской нозологии, присутствие одного «большого» и одного «малого» критерия в различных органах и системах считается достаточным для постановки диагноза СМ.

Современное положение Гентской нозологии

Гентские критерии нашли применения во всем мире, помогая правильно диагностировать СМ. Новые молекулярно-генетические технологии позволяют определять мутации FBN1 примерно у 97% пациентов с синдромом Марфана, удовлетворяющих Гентским критериям [7, 8]. Это позволяет предположить, что действующие в настоящее время Гентские критерии обладают высокой специфичностью выявления пациентов с мутациями FBN1. Оценка чувствительности является в высшей степени сложной вследствие варьирующихся определений 'целевых' групп и конкурирующих клинических приоритетов. Так, например, существующие ныне критерии критикуются за недостаточное внимание к возрастным аспектам некоторых клинических проявлений (что затрудняет диагностику у детей) [9], а также за использование некоторых недостаточно специфичных внешних проявлений или не оцененных надлежащим образом пороговых диагностических показателей. Хотя оценка «больших» и «малых» критериев в рамках Гентской нозологии внесла определенный вклад в решение практических проблем, некоторые из этих критериев не являются достоверными, если их рассматривать с точки зрения дифференциальной диагностики или ведения пациентов. Пример диагноза семейной эктопии хрусталика, особенно иллюстративен. Эта диагностическая категория широко применима для отдельных пациентов и семей, у которых выявляется эктопия хрусталика и костные признаки СМ, но не выявлено расширения или расслоения аорты. Мутации гена FBN1 выявляемые при семейной эктопии хрусталика плохо отличимы от таковых при СМ по характеру и расположению в гене, что позволяет предположить либо скрытые корреляции «фенотип — генотип», либо влияние модифицирующих факторов.

Гентская нозология попыталась соотнести тот факт, что некоторые люди с эктопией хрусталика, костными проявлениями и даже мутацией FBN1 имеют меньший риск сердечно-сосудистых осложнений (например, риск развития изменений корня аорты), чем это установлено в случае классического СМ, путем введения диагноза «семейной эктопии хрусталика» при отсутствии другого «большого» критерия СМ. Однако, для оценки важного вопроса прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений могли быть использованы внекардиальные проявления, такие как эктазия твердой мозговой оболочки или «большие» костные признаки. С другой стороны, можно ли считать обоснованным отказ от постановки диагноза СМ у пациентов с типичной эктопией хрусталика и расширением корня аорты только лишь потому, что у них не обнаружено малых костных или кожных признаков? В целях решения некоторых таких вопросов международ-

ная группа экспертов (см. благодарности) по диагностике и ведению СМ была созвана в Бельгии, в Брюсселе Национальным Фондом Марфана (США), для рассмотрения изменений Гентских критериев. Другие вопросы для рассмотрения включали специализированный характер, доступность и стоимость диагностических тестов для отдельных проявлений заболевания (например, таких как эктазия твердой мозговой оболочки), необходимость лучшего определения некоторых диагностических категориев (таких, как наследственная эктопия хрусталика, MASS фенотип [10] и СПМК) и признаков, которые дают основание для формулировки альтернативного диагноза, а также для формирования дополнительных диагностических критериев с целью сопровождения и ведения различных групп пациентов, включая детей, которые еще не подпадают под диагностические критерии, однако, могут войти в этот круг пациентов в будущем.

Предложения в отношении новой нозологии

Данное предложение, касающееся пересмотренной нозологии (блок 1), основывалось на критическом анализе клинических характеристик, опубликованных в результате исследования больших групп пациентов[7, 8, 11, 12], а также на заключениях членов экспертной группы, обладающих значительным опытом практического применения существующих ныне критериев дифференциальной диагностики СМ, с учетом сильных сторон и ограничений молекулярно-генетического тестирования. При этом соблюдались следующие руководящие принципы: принятие решений в максимальной степени осуществляется на основе имеющихся доказательств; внимание к практическим (ориентированным на пациента) выводам; концентрация внимания на признаках и критериях, отличающих СМ от других расстройств; а также определение целенаправленных пороговых значений для установления диагноза. В результате были предложены пять больших изменений в диагностический алгоритм.

Во-первых, большее значение придается двум основным характеристикам СМ, таким как аневризма/расслоение корня аорты и эктопия хрусталика. При отсутствии других признаков СМ сочетания эктопии хрусталика и расширения/расслоения корня аорты должно быть достаточно для установления диагноза. Все прочие сердечно-сосудистые и офтальмологические проявления синдрома Марфана, а также изменения, обнаруженные в других системах органов, таких как костная, твердая мозговая оболочка, кожа и легкие, вносят свой вклад в ‘системное вовлечение’ (блок 2), которое помогает диагностике в том случае, когда имеется поражение аорты, а эктопии хрусталика нет.

Во-вторых, более значительная роль отводится молекулярно-генетическому исследованию гена *FBN1* и других релевантных генов (например, TGFBR1 и 2), а также генов, указанных в табл. 1. На практике это не

Таблица 1

КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Дифференциальный диагноз	Ген	Отличительные признаки
Синдром Льюиса–Дитца (LDS)	TGFBR1/2	Расщепление язычка/ расщепление нёба, извитость сосудов, гипертелоризм, диффузные аневризмы аорты и артерий, краниосиностоз, косолапость, нестабильность шейного отдела позвоночника, тонкая и бархатистая кожа, легко травмируемая кожа
Синдром Shprintzen–Goldberg (SGS)	FBN1 и другие	Краниосиностоз, задержка умственного развития
Врожденная контрактурная арахнодактилия (CCA)	FBN2	«мятые» уши, контрактурные изменения суставов
Синдром Weill–Marchesani (WMS)	FBN1 и ADAMTS10	Микро- и сферофакия, брахидактилия, тугоподвижность суставов
Синдром эктопии хрусталика (ELS)	FBN1 LTBP2 ADAMTSL4	Отсутствуют признаки дилатации корня аорты
Гомоцистинурия	CBS	Тромбозы, задержка умственного развития
Семейный синдром аневризмы торакального отдела аорты (FTAA)	TGFBR1/2, ACTA2	Отсутствуют марфаноидные костные признаки, флоккулы радужки, ретикулярное ливедо
FTAA с бикуспидальным аортальным клапаном (БАК)		
FTAA с открытым артериальным протоком (ОАП)	MYH11	
Синдром извитости артерий (ATS)	SLC2A10	Генерализированная извитость артерий, стенозы артери, лицевые дизморфии
Синдромы Элерса–Данлоса (сосудистого, клапанный, кифосколиотического типа)	COL3A1, COL1A2, PLOD1	Аневризма артерий среднего калибра, тяжелая степень клапанной недостаточности, просвечивающая кожа, истонченные рубцы, характерные черты лица

переводит тестирование FBN1 в разряд обязательных требований (что создало бы для некоторых стран финансовые трудности и при этом до сих пор не обладает 100% чувствительностью и специфичностью), однако позволяет надлежаще использовать этот метод при соответствующих возможностях.

В-третьих, некоторые менее специфические проявления СМ были либо удалены, либо стали менее значимыми в процессе диагностической оценки пациентов. Это позволяет отказаться от использования обязательных пороговых значений, которые обладают недостаточной валидностью или не являются общедоступными.

В-четвертых, новые критерии закрепляют концепцию, согласно которой дополнительные диагностические факторы и тесты необходимы в том случае, если у пациента выявлено достаточное число показателей, удовлетворяющих критериям СМ, но при этом также отмечаются неожиданные проявления, в частности, если необходимо дифференцировать их от заболеваний, отмечаемых в семье, или если они позволяют предположить возможность специфического альтернативного диагноза. Особое внимание следует уделять синдрому Шпринтцена-Гольдберга (SGS), синдрому Люиса–Дитца (LDS), и сосудистой форме синдрома Элерса–Данло (vEDS). SGS и LDS имеют значительные взаимные совпадения признаков с СМ, включая возможное сходное вовлечение в патологический процесс костной системы, корня аорты, кожи и твердой мозговой оболочки (табл. 1). Иногда сосудистая форма Элерса–Данло также демонстрирует сходные клинические проявления с вовлечением в процесс сердечно-сосудистой системы, твердой оболочки мозга, кожи и костной системы. Важное значение имеет рассмотрение отличительных признаков (табл. 1), поскольку каждый из них характеризуется индивидуальным профилем риска и требует индивидуального подхода.

В конечном счете, данное руководство должно способствовать уменьшению круга проблем, связанных с запоздалыми или недостаточно точными диагнозами, путем предоставления адаптируемых к конкретным условиям рекомендаций для консультирования и наблюдения пациентов.

В рамках пересмотренных рекомендаций новые диагностические критерии установлены как для пациентов со спонтанной мутацией, так и для пациентов с отягощенным семейным анамнезом (блок 1). При отсутствии четкого семейного анамнеза СМ диагноз может устанавливаться по четырем различным сценариям:

1. Наличие дилатации корня аорты (Z-показатель ≥ 2 при условии стандартизации по возрасту и массе тела) или ее расслоения [13], а также эктопии хрусталика позволяет установить несомненный диагноз СМ, невзирая на наличие или отсутствие системных признаков,за исключением тех, которые характерны для SGS, LDS или vEDS (табл. 1).

2. Наличие дилатации ($Z \geq 2$) или расслоения корня аорты, а также достоверная подтвержденная мутация в гене *FBN1* (блок 3) достаточны для установления диагноза даже при отсутствии эктопии хрусталика. Обзор критериев, повышающих уровень достоверности для СМ в рамках тех или иных индивидуальных мутаций гена *FBN1* представлен в блоке 3. Сюда включены миссенс-мутации, которые заменяют или создают цистеиновые остатки, изменяют один из законсервированных остатков, имеющих важное значение для связывания кальция в доменах, подобных эпидермальному фактору роста (EGF), создают кодон преждевременной терминации (нонсенс-мутации), уничтожают или вводят кодирующую последовательность, либо нарушают консенсусную последовательность для пре-mРНК сплайсинга. Свидетельство патогенности других типов миссенс-мутаций должно включать их отсутствие по меньшей мере в 400 этнически соответствующих контрольных хромосомах и косегрегацию с заболеванием в семействе, или новое возникновение в отдельном случае (с подтверждением источника (отцовства). Безусловное подтверждение сцепления с предрасполагающим гаплотипом *FBN1* может заменять мутацию в гене *FBN1* для диагностических целей, однако, данный анализ сцепления требует, по меньшей мере, шести информативных мейозов в семье пациента для подтверждения ассоциируемой с СМ аллели *FBN1*. Необходимо помнить, что в рамках диагностики СМ возможно отсутствие мутации в гене *FBN1,* несмотря на полный скрининг гена.

3. При наличии дилатации ($Z \geq 2$) или расслоения корня аорты, но при отсутствии эктопии хрусталика и если статус *FBN1* либо неизвестен, либо отрицателен, диагноз СМ подтверждается наличием достаточных системных данных, полученных в результате исследований ($\geq$7 пунктов, согласно новой системе балльной оценки) (блок 2). Однако, показатели, предполагающие наличие SGS, LDS или vEDS, должны быть исключены, а также следует провести надлежащее альтернативное генетическое тестирование (*TGFBR1/2*, биохимический анализ коллагенов, *COL3A1*, и прочие соответствующие генетические исследования, при наличии показаний и возможностей, после обнаружения других генов).

4. При наличии эктопии хрусталика, но в отсутствие дилатации/расслоения корня аорты, прежде чем будет поставлен диагноз СМ, необходимо выполнить идентификацию мутации в гене *FBN1,* которую ранее связывали с заболеванием аорты. Если мутация *FBN1* не может быть однозначно ассоциирована с сердечно-сосудистым заболеванием у близкого или неблизкого родственника пробанда, пациента следует классифицировать в рамках ‘синдрома эктопии хрусталика’ (см. дифференциальный диагноз).

У людей с отягощенным по СМ семейным анамнезом (в случае, если кто-либо из членов семьи был подвергнут независимой диагностике с использованием приведенных выше критериев), диагноз может быть поставлен в присутствии эктопии хрусталика или показателя системного вовлечения $\geq$ 7 баллов, либо дилатации корня аорты с показателем $Z \geq 2$ у взрослых пациентов (в возрасте $\geq$ 20 лет) или $Z \geq 3$ у лиц в $<$ 20 лет.

Особое внимание следует уделять молодым пациентам (в возрасте $<$ 20 лет). В отдельных случаях эти дети могут не вписываться ни в один из четырех предложенных сценариев. При наличии недостаточного уровня системного вовлечения($<$7) и/или пограничного

состояния показателей корня аорты (Z < 3) (без мутации *FBN1*), мы предлагаем использовать термин ‘***неспецифическое нарушение соединительных тканей’*** вплоть до того момента, когда последующий эхокардиографический анализ позволит выявить дилатацию корня аорты (Z ≥ 3). Если установлена спорадическая или семейная мутация *FBN1*, однако, показатели корня аорты еще ниже Z = 3, мы предлагаем использовать термин ‘**вероятный СМ’**, вплоть до того момента, когда размер аорты достигнет порогового значения. Неонатальный СМ не рассматривается в качестве отдельной категории, однако, в спектре клинических проявлений СМ он представляется одним из весьма тяжелых вариантов.

У взрослых людей (в возрасте > 20 лет) мы определяем три основных альтернативных диагноза: синдром эктопии хрусталика (ELS), MASS фенотип (миопия, пролапс митрального клапана, пограничное (Z < 2) увеличение корня аорты, кожные и костные проявления), и синдром пролапса митрального клапана (СПМК) (см. дифференциальный диагноз).

В конечном счете, мы признаем, что некоторых пациентов по-прежнему будет трудно классифицировать вследствие взаимного наложения признаков, свойственных различным синдромам, изменчивой природы этих заболеваний соединительной ткани, возможного отсутствия мутации после обследования соответствующих генов или дивергенции между фенотипом и генотипом. Однако, такие пациенты, как правило, встречаются редко и хотелось бы надеяться, что для них в будущем будет получено более точное определение еще не распознанных фенотипов.

Органоспецифические признаки

Сердечно-сосудистые критерии

Ключевым диагностическим критерием в новой нозологии является аневризма или расслоение корня аорты. Аневризма корня аорты определяется как увеличение корня аорты на уровне синусов Вальсальвы. Измерения корня аорты должны производиться параллельно плоскости аортального клапана и перпендикулярно оси кровотока. Наибольший правильно замеренный диаметр корня, полученный по меньшей мере из трех трансторакальных изображений, должен быть скорректирован по возрасту и поверхности тела, и должен интерпретироваться как Z-показатель. Есть различные подходы к измерению размеров аорты, — измерять аорту в систолу или диастолу, включать или не включать в значения размера толщину стенки аорты. Применяемый метод должен соответствовать методике, использованных в процессе создания нормативных данных для признанных валидными Z-показателей. Расчетную систему, подходящую для проведения эхокардиографических измерений расстояния между внутренними стенками аорты во время систолы у пациентов в возрасте ≤ 25 лет, можно найти на сайте http://www.marfan.org. Для проведения эхокардиографических измерений размера аорты, между передними кромками в диастоле, во всех возрастных группах, имеются эталонные графики и уравнения Z-показателей [13]. Если трансторакальная эхокардиографическая оценка не позволяет осуществить точную визуализацию проксимальной аорты, необходимо использовать чрезпищеводную эхокардиографию, либо получение изображений методом компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии, причем особое внимание должно уделяться использованию изображений в двойном косом формате для получения правильных измерений диаметра и использования одних и тех же номограмм [14].

Пролапс митрального клапана также часто выявляется при СМ и включен в качестве характеристики системного вовлечения. Пролапс митрального клапана должен определяться посредством эхокардиографии как пролабирование одной или обеих створок митрального клапана за плоскость фиброзного кольца митрального клапана во время систолы. Это наилучшим образом определяется в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ или верхушечной длинной оси в трехкамерной или двухкамерной позиции. Никаких специальных критериев для диагностики пролапса митрального клапана при СМ не установлено, поэтому следует использовать стандартные методики [15].

Дилатация легочной артерии (ЛА) (например, диаметр ствола ЛА > 23 мм у взрослых пациентов) [16] часто наблюдается при СМ, однако, не имеет специфического значения для этого диагноза. Кроме того, осложнения со стороны ЛА встречаются достаточно редко. Исходя из этого, дилатация ЛА не была включена в системную оценку, поскольку необходимы дальнейшие исследования для уточнения пороговых значений и диагностической значимости данного показателя.

У пациентов с СМ может развиться аневризматическое расширение или расслоение аорты в участках, удаленных от корня аорты. Частота возникновения этого явления (в частности, в проксимальной части нисходящего отдела грудной аорте или в брюшной полости), по-видимому, повышается в результате увеличения продолжительности жизни больных вследствие улучшения качества ведения пациентов с заболеваниями корня аорты. Несмотря на то, что аневризма нисходящей аорты или ее расслоение при отсутствии увеличения корня аорты может возникать при синдроме Марфана [17, 18], это явление отмечается достаточно редко и с учетом низкого уровня специфичности для СМ, оно не включено в число диагностических критериев. Периодическая оценка нисходящего отдела грудной аорты показана взрослым пациентам с подозрением на СМ в отсутствии расширения корня аорты.

Различные сосудистые нарушения более характерны при других заболеваний в рамках дифференциального диагноза с сосудистым типом синдрома Элерса–Данлоса (EDS) и синдромом Луиса–Дитца (LDS). Например, сканирование сосудистой системы (от головы до таза) рекомендуется в том случае, когда имеется подозрение на наличие LDS, вследствие высокой частоты возникновения извилистости, аневризм и расслоений по ходу всей сосудистой сети.

Офтальмологические критерии

Наиболее значительными офтальмологическими характеристиками СМ являются миопия и эктопия хрусталика. Диагноз «эктопия хрусталика» определяется при

исследовании с использованием щелевой лампы после максимального расширения зрачка. Эктопия хрусталика отражает слабость поддерживающих структур связочного аппарата цилиарного тела. Смещение хрусталика при СМ в наиболее типичных случаях направлено вверх и к височной области, однако, отклонение хрусталика может возникнуть в любом направлении. Если смещение хрусталика представляется сомнительным или минимальным, и проявляется лишь в форме зубчатого или гофрированного края хрусталика в крайних отведениях, исследование глаз необходимо провести повторно спустя некоторое время, прежде чем можно будет установить окончательный диагноз эктопии хрусталика (такие результаты могут возникнуть за рамками СМ, например, у пациентов с высокой степенью миопии). При СМ может наблюдаться увеличение длины глазного яблока и уплощение роговицы, однако, они имеют неопределенную специфичность и обычно не измеряются офтальмологами. Учитывая тот факт, что миопия является распространенным признаком СМ, имеет тенденцию к раннему началу, значимой выраженности и быстрой прогрессии, миопия на уровне > 3 диоптрий вносит определенный вклад в системную оценку для постановки диагноза. Однако, поскольку миопия является достаточно распространенным явлением у населения в целом, мы оценили ее лишь на один балл при расчете системной оценки.

Системные критерии

Клинические проявления СМ в других системах органов были подвергнуты критическому анализу и оценке на предмет их специфичности и диагностической полезности на основе экспертных заключений и имеющихся литературных источников. Несколько «малых» критериев из старой Гентской нозологии были устранены, однако, наиболее яркие системные признаки были включены в балльную оценку системного вовлечения.

Три балла были установлены для комбинации симптомов запястья и большого пальца. Симптом большого пальца является положительным, если вся дистальная фаланга приведенного большого пальца выходит за локтевую границу ладони при содействии или без содействия пациента или проводящего обследование врача в процессе достижения максимального приведения. Симптом запястья является положительным, если кончик большого пальца покрывает весь ноготь пятого пальца при обхватывании противоположенного запястья. При отсутствии одного из этих двух симптомов начисляется лишь один балл.

По два балла были установлены для каждой из пяти других специфических системных проявлений, включая килевидную деформацию грудной клетки, вальгусную деформацию стопы, спонтанный пневмоторакс, эктазию твердой мозговой оболочки и протрузию вертлужной впадины. Килевидная деформация грудной клетки (Pectus carinatum) считается более специфичной для СМ, нежели воронкообразная деформация грудной клетки (pectus excavatum), и оценивается двумя баллами. Использовавшиеся в первоначальных Гентских критериях субъективные качественные признаки, подобно ‘требующий хирургического вмешательства’, были устранены, однако, проводящий обследование врач, прежде чем оценивать установленное явление в один балл, должен быть уверен в том, что положительная находка (воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия стенки грудной клетки) выходит за рамки обычных колебаний контура грудной клетки, наблюдаемых у населения в целом. Вальгусная деформация стопы [19] (два балла) в комбинации с отведением переднего отдела стопы и опусканием среднего отдела стопы (ранее упоминавшемся как медиальная ротация внутренней лодыжки) должны оцениваться в передней и задней проекции. Проводящий обследование врач должен отличать эту деформацию от более распространенного ‘продольного плоскостопия’ (один балл) без значительной вальгусной деформации стопы. Как и раньше, любой спонтанно возникающий пневмоторакс остается диагностическим признаком. Для выявления пояснично-крестцовой эктазии твердой мозговой оболочки в литературных источниках не установлено никаких предпочтений в выборе диагностических методов (компьютерная томография или магнитно-резонансная томография), как нет и общепризнанных пороговых значений [20–23], поэтому следует применять местные стандарты. Эктазия твердой мозговой оболочки является чувствительным, но не специфичным признаком СМ и, как таковая, более не считается равной по значимости дислокации хрусталика или расширению корня аорты. Она обычно выявляется при LDS и описывается также при vEDS, подтвержденном соответствующими мутациями. Наконец, дополнительные инструментальные методы исследования для выявления протрузии вертлужной впадины [24] могут быть полезными, но не являются обязательными: с этой целью могут быть использованы классический рентген, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография. Выявление медиальной протрузии вертлужной впадины по меньшей мере на 3 мм за пределы подвздошно-седалищной линии (Kohler) на рентгеновском снимке в переднезадней угловой проекции таза может рассматриваться в качестве диагностического признака. Критерии, касающиеся компьютерной или магнитно-резонансной томографии, недостаточно точно определены, но включают потерю нормальной овальной формы верхней апертуры таза на уровне вертлужной впадины.

По одному баллу присвоено восьми другим проявлениям, одному в сердечно-сосудистой системе (пролапс митрального клапана), одному в офтальмологической области (миопия, ≥3 диоптрий) и шести проявлениям в системах других органов. Они рассматриваются как менее специфические характеристики для СМ и могут наблюдаться как при других ННСТ так и выступать в качестве вариантов нормы у населения в целом [18].

Сочетание уменьшения величины соотношения верхнего сегмента туловища к нижнему (US/LS) (для белых взрослых < 0,85; для чернокожих взрослых людей < 0,78; оценка данных в отношении лиц азиатской расы не производилась) с увеличенным соотношением размаха рук к росту (для взрослых субъектов > 1,05) при наличии невыраженного сколиоза вносит один балл в

системную оценку. У азиатов отмечался более низкий уровень распространенности увеличенного соотношения размаха рук с ростом среди пациентов с синдромом Марфана [25] и проводившиеся ранее исследования азиатских (а также афро-карибских) популяций населения продемонстрировали различные распределения соотношений размаха рук к росту, что заставляет учитывать эти этнические различия при использовании пороговых значений[26]. Для соотношения US/LS у детей аномальными показателями являются значения US/LS < 1 (у детей в возрасте 0–5 лет), US/LS < 0,95 (в возрастной группе 6–7 лет), US/LS < 0,9 (в возрасте 8–9 лет) и < 0,85 (старше 10 лет). За нижнюю часть туловища принимают расстояние от вершины лонного сочленения до пола в положении стоя, а верхний сегмент туловища определяется как рост минус нижний сегмент. Важно отметить, что ни одно из этих соотношений не обеспечивает точного измерения избыточного роста костей при наличии тяжелой формы сколиоза или кифоза. Сколиоз [27] может быть диагностирован либо клинически, если при наклоне вперед наблюдается различие по вертикали не менее 1.5 см между межреберными промежутками левой и правой половины грудной клетки или, если угол Кобба (угол между линией, проведенной вдоль верхней концевой пластинки конечного верхнего позвонка и линией, проведенной вдоль нижней концевой пластинки конечного нижнего позвонка сколиоза, измеренного на переднезадней проекции позвоночника), составляет по меньшей мере 20°. В отсутствие сколиоза один балл может быть внесен при наличии выраженного тораколюмбального кифоза. Разгибание локтевого сустава считается недостаточным, если угол между плечом и предплечьем составляет 170° или меньше после полного разгибания. Один балл может быть присвоен на основе выявления лицевых характеристик, если пациент демонстрирует по меньшей мере три из пяти типичных лицевых признаков, включая долихоцефалию, опущение уголков глаз, энофтальм, ретрогнатию и скуловую гипоплазию. Атрофические полосы кожи (стрии) рассматриваются в качестве значимого диагностического признака, если они не связаны с выраженными изменениями веса (или беременностью) и если они имеют нетипичное расположение, такое как середина спины, поясничная область, плечо, подмышечная область или бедро.

Вследствие очевидной низкой специфичности следующие критерии исключены из текущей нозологии: гипермобильность суставов, арковидное нёбо, а также рецидивирующая или послеоперационная грыжа [18].

Дифференциальный диагноз

Был установлен ряд заболеваний, со сходными с СМ проявлениями со стороны сердечно-сосудистой, зрительной или костной систем. Сюда относятся синдромы с аневризмами аорты (LDS, аневризма бикуспидального аортального клапана, наследственная аневризма грудного отдела аорты, vEDS, синдром извилистости артерий), эктопией хрусталика (синдром эктопии хрусталика, Синдром Вейла–Марчезани, гомоцистинурия, синдром Стиклера) или системными проявлениями СМ (Синдром Шпринтцена–Гольдберга, врожденная контрактурная арахнодактилия, LDS, MASS фенотип и ПМК). (таблица 1).

Заболевания, имеющие сходные сердечно-сосудистые признаки с СМ

Исторически понятия «MASS фенотип» и синдром ПМК использовались, однако, сегодня возникает ряд вопросов в отношении употребления этих понятий. Во-первых, понятие «MASS фенотип» не может использоваться однозначно, поскольку требуется проявления как минимум двух, а желательно трех следующих признаков: миопия, пролапс митрального клапана, пограничное состояние увеличения корня аорты, кожные и незначительные костные проявления (недостаточные для определения «большого» костного критерия первоначальной Гентской нозологии) [6]. Это определение также косвенно предполагает не прогрессирующий характер дилатации корня аорты, однако, в настоящее время неизвестно, к какой части пациентов это применимо. В-третьих, мутации FBN1 периодически выявлялись у пациентов с MASS фенотипом [18, 28], однако, точный уровень риска развития и прогрессирования аневризмы аорты у этих пациентов малоизучен. Аналогично синдрому эктопии хрусталика, суть выделения MASS фенотипа — избежать диагностирования СМ без подтвержденного риска развития аневризмы корня аорты. Диагноз MASS устанавливается у пациентов с размером корня аорты менее Z = 2, по меньшей мере, одним костным признаком и показателем системного вовлечения соединительной ткани ≥5. Наличие эктопии хрусталика исключает этот диагноз. Если у пациента с MASS, идентифицирована мутация FBN1, этот пациент может рассматриваться, как потенциальный по СМ, однако, в настоящее время неизвестно, насколько часто это происходит, и какие факторы прогнозируют этот переход с течением времени.

Напротив, при наличии пролапса митрального клапана в сочетании с небольшим числом признаков системного вовлечения (количество баллов < 5), мы рекомендуем использование термин «Синдром пролапса митрального клапана» (ПМК). ПМК является часто встречающимся состоянием, обычно наследуемым по аутосомно-доминантному типу [29] с несколькими локусами «генов- кандидатов» [30], но с редкими случаями сцепления с Х-хромосомой [31], которое затрагивает ~1,5% популяции. В дополнение к пролапсу створок митрального клапана, синдром ПМК обычно включает воронкообразную деформацию грудной клетки, сколиоз и легкую степень арахнодактилии [32]. Однако, наличие расширения корня аорты и эктопии хрусталика исключают этот диагноз.

Синдром Льюиса–Дитца (LDS) является аутосомно-доминантно наследуемым синдромом аневризмы аорты, характеризующимся триадой признаков: гипертелоризм, расщепление нёбного язычка/волчьей пасти, и/или извилистость артерий с восходящей аневризмой/расслоением аорты. Это состояние обусловлено гетерозиготными мутациями в генах кодирующих рецепторы

1 или 2 типов трансформирующего фактора роста-β (TGFBR1 или TGFBR2) [33]. Другие более изменчивые клинические характеристики, которые отличают LDS от синдрома Марфана, включают краниосиностоз, аномалию Киари, деформацию стопы с возникновением косолапости, врожденные пороки сердца, нестабильность шейного отдела позвоночника, легко подвергающуюся образованию синяков кожу, дистрофические рубцы, просвечивающую кожу и, что особенно важно, высокий уровень риска возникновения аневризмы и расслоения по всему артериальному дереву. Для пациентов с LDS обычно не характерны диспропорционально высокий рост и длинные конечности, хотя и наблюдается арахнодактилия. Некоторые пациенты с мутациями TGFBR1/2 не имеют достаточно выраженных черепно-лицевых признаков, несмотря на аналогичный или более высокий уровень тяжести сосудистых или системных показателей. Важным является тот факт, что течение болезни у пациентов с LDS более агрессивно, нежели у пациентов с СМ или vEDS. При LDS расслоение аорты часто возникает в более молодом возрасте или при меньших размерах аорты (<40 мм) по сравнению с СМ, а частота возникновения связанных с беременностью осложнений является весьма высокой [34]. Так же, как в случае с мутациями в гене *FBN1*, фенотип, ассоциируемый с мутациями TGFBR1/2 , может быть изменчив, даже внутри семьи, и может ассоциироваться с костными признаками СМ, что может привести к перекрещиванию фенотипов по старой Гентской нозологии[35–37]. Во избежание продолжающейся двусмысленности даже в рамках предлагаемых критериев, молекулярное тестирование должно настойчиво рекомендоваться, поскольку это влияет на тактику клинического ведения пациентов [34]. Было предложено, чтобы пациенты с мутациями в гене *TGFBR1/2*, у которых недостаточно отличительных видимых признаков LDS диагностировались LDS2, что подчеркивает возможность более агрессивного течения сосудистых заболеваний, чем это наблюдается при СМ (MIM 190181 и 190182).

Обладая уровнем распространенности среди населения до 1% [38, 39], двустворчатый аортальный клапан, (БАК) является наиболее часто встречающимся врожденным пороком сердца. У подгруппы пациентов с БАК выявляется аневризма восходящего отдела аорты; однако, у таких пациентов не отмечается проявлений со стороны зрительной системы или других системных проявлений, четко ассоциирующихся с СМ. Такие костные проявления как деформация грудной клетки или сколиоз также наблюдаются в этих семьях. БАК и аневризма аорты могут сочетаться у некоторых членов семьи, в то время как у других возникать независимо друг от друга, демонстрируя тем самым, что они могут быть по-разному проявляющимися последствиями лежащего в их основе общего генетического дефекта [40, 41]. В отличие от СМ, при этом заболевании обычно выявляется максимальная или ограниченная дилатация восходящей части аорты над синотубулярным соединением [42]. Мутации были выявлены в генах NOTCH1 и KCNJ2, однако, они определяются лишь у небольшой доли пациентов с БАК, которые могут иметь выраженный кальциноз клапана или сопутствующие формы врожденного заболевания сердца. Анализ сцепления между генными локусами выявляет генетическую гетерогенность с вероятными локусами предрасположенности на хромосомах 18q, 5q и 13q [43].

Семейный (наследственный) синдром аневризмы и диссекции грудного отдела аорты (FTAAD) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний, в которой заболевание грудного отдела аорты имеет преобладающее значение. Время возникновения и интенсивность прогрессирования дилатации аорты имеет изменчивый характер, а заболевания, включенные в этот синдром предполагают различные системные проявления патологии соединительной ткани. Предполагается, что будущая стратификация пациентов по генетической этиологии поможет усовершенствовать и скорректировать фенотипические описания, а также обеспечит необходимую информацию для консультирования и ведения пациентов. В настоящее время имеется пять генов и два дополнительных локуса [44, 45], связываются с FTAAD. Мутации установлены в FBN1, TGFBR1/2, MYH11, и ACTA2, причем два последних гена кодируют компоненты сократительного аппарата гладких мышечных клеток. Мутации в MYH11 связаны с аневризмой корня аорты у пациентов открытым артериальным протоком (ОАП) [46]. При мутации в ACTA2, на которые приходится до 16% случаев при FTAAD, аневризма аорты сочетается с другими различными признаками, включая флоккулы радужки, ретикулярное ливедо, аневризму сосудов головного мозга, БАК и ОАП [47]. Помимо аневризм и расслоений грудного отдела аорты, пациенты с мутациями ACTA2 могут иметь заболевания сосудов в церебро-васкулярной системе (ранние ишемические инсульты, болезнь Мойя-мойя и аневризмы сосудов головного мозга) или раннее поражение коронарных артерий [48].

Сосудистый тип Элерса–Данло /vEDS (ранее обозначавшийся как EDS IV) обусловлен мутациями в COL3A1, гене, кодирующем коллаген типа III; он характеризуется слабостью сосудов и тканей. Основными признаками, отличающими vEDS от СМ, являются просвечивающая кожа, легкое появление синяков, дистрофическое рубцевание и предрасположенность к разрывам кишечника и матки. Как правило, расслоение или разрыв возникает при vEDS в артериях среднего размера, хотя иногда в этот процесс вовлекается также и аорта. Предрасположенности к поражению корня аорты не наблюдается. Примерно половина аневризм/расслоений возникает в артериях грудного или брюшного отдела; артерии головы, шеи и конечностей вовлекаются реже [49].

Три других редких типа EDS связаны с сосудистыми проблемами. Кифосколиотический тип (ранее — тип VI EDS) характеризуется кифосколиозом, гипермобильностью и мышечной гипотонией. Это аутосомно-рецессивное заболевание обусловлено нарушениями ферментативной активности лизил-гидроксилазы, кодируемой геном *PLOD1*. Наблюдались такие явления, как дилатация/расслоение аорты и разрыв артерий среднего размера [50]. Пациенты с так называемым ‘кардиальным подтипом EDS’, который объединяет тяжелое по-

ражение сердечных клапанов и признаки классического типа EDS (атрофические рубцы, гиперэластичность кожи и гиперподвижность суставов), как выяснилось, имеют тотальный дефицит проα2-цепочки коллагена I типа (*COL1A2*) [51]. Совсем недавно было выяснено, что у пациентов, с заменой аргинина на цистеин в проα1-цепочке коллагена I типа (*COL1A1*) выявляется классический EDS, который, однако, позднее развивался в сосудистый EDS-подобный фенотип, с более высоким риском спонтанного разрыва артерий, которому наиболее подвержены бедренные и подвздошные артерии [52].

Синдром извилистости артерий (ATS) представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание соединительной ткани, характеризующееся тяжелой степенью извилистости, стенозом и аневризмами аорты и артерий среднего размера [53]. Зачастую отмечается вовлечение костной системы и кожи. В основе генетического дефекта сопровождающегося потерей функции в SLC2A10, — гене кодирующем перенос глюкозы GLUT10, является гомозиготное или сочетанное гетерозиготное носительство мутаций [54]. Большинство пациентов умирает в младенчестве, однако те, которые доживают до взрослого возраста, чувствуют себя хорошо [55].

Заболевания, сопровождающиеся эктопией хрусталика

Пациенты с семейной (наследственной) эктопией хрусталика имеют некоторые костные признаки СМ и мутацию FBN1. Поскольку отсутствие поражения аорты является определяющим признаком этого состояния, его бывает трудно отличить от развивающегося СМ у пациентов юного возраста или при отсутствии семейного анамнеза. Даже в рамках расширенного генеалогического анамнеза семейной эктопии хрусталика может наблюдаться позднее развитие аневризмы аорты. Для того, чтобы лучше подчеркнуть системный характер этого состояния и обратить особое внимание на необходимость оценки признаков за рамками глазной системы, мы предлагаем ввести определение синдром эктопии хрусталика (ELS). Наличие индивидуального или семейного анамнеза аневризмы аорты или идентификация мутации FBN1, связанной с аневризмой аорты, будет основанием для изменения диагноза на СМ, независимо от количества или распределения системных признаков. Для того, чтобы обеспечить адекватное внимание другим системам органов, диагноз ELS не может быть формально использован до достижения 20-летнего возраста. Данное расстройство является генетически гетерогенным, с аутосомно-доминантным наследованием при мутации FBN1 [56] и рецессивным, при мутации LTBP2 и ADAMTSL4 [57, 58]. Важно, чтобы пациенты с ELS и мутацией FBN1 наблюдались с выполнением эхокардиографического обследования на протяжении всей жизни.

Эктопия хрусталика может быть одной из составляющих других редких заболеваний. Эктопия хрусталика и зрачка является аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором присутствуют рудименты мембраны зрачка. Однако, сердечно-сосудистые или костные признаки СМ не выявляются.

При синдроме Weill–Marchesani (WMS) дислокация хрусталика обычно связана с микросферофакией (маленький, округленный и утолщенный хрусталик глаза) и неглубокой передней камерой глаза. Пациенты с WMS низкого роста с брахидактилией и тугоподвижностью суставов. Описаны аутосомно-доминантные и рецессивные формы WMS, которые обусловлены мутациями в гене *FBN1* [59, 60] или мутациями в гене *ADAMTS10* [61], соответственно. Гомоцистинурия легко отличается от СМ по задержке умственного развития и тромбозам, и может быть исключена путем оценки уровня аминокислот в моче в отсутствие пиридоксина. При гомоцистинурии хрусталик обычно смещается вниз вследствие полного отсутствия поддержки его связочного аппарата. При синдроме Стиклера у пациентов может отмечаться марфаноидная внешность. К типичным офтальмологическим признакам относятся геалиновое перерождение, отслойка сетчатки, миопия и глаукома. Раннее развитие катаракты является распространенным явлением, а смещение хрусталика встречается не часто. Другими потенциальными отличительными признаками по сравнению с СМ являются расщепление нёба («волчья пасть»), тугоухость и эпифизарные изменения костей.

Заболевания, протекающие с частичным совпадением системных признаков

Синдром Shprintzen–Goldberg (SGS) является редким синдромом, сопровождающимся краниосиностозом, который характеризуется некоторыми системными признаками, выявляемыми при СМ (аномалии грудной клетки, сколиоз, арахнодактилия), краниофациальным дизморфизмом (экзофтальм, гипертелоризм, скошенные вниз глазные щели, верхнечелюстная и нижнечелюстная гипоплазия, арковидное нёбо и низко посаженные глаза) и задержкой в развитии. На настоящий момент лишь у двух пациентов с SGS была выявлена мутация в гене *FBN1* [62, 63]. У другого пациента, которого описал Kosaki et al. [63] как пациента с SGS, был выявлен LDS на основе извилистости артерий и расщепления язычка [64]. Другими важными отличительными признаками SGS, от LDS, либо СМ — является, как упоминалось ранее, высокая встречаемость когнитивных расстройств и низкая частота возникновения сосудистых заболеваний.

Врожденная контрактурная арахнодактилия (CCA) является аутосомно-доминантным расстройством, которое характеризуется марфаноподобным телосложением и арахнодактилией [65]. Большинство больных имеют ‘морщинистые’ уши, которые проявляются в виде выделяющейся изогнутой складки верхней части ушной раковины, а также контрактурой больших суставов (таких, как коленные и голеностопные) при рождении. Проксимальные межфаланговые суставы пальцев рук и ног имеют сгибательные контрактуры (камптодактилия). Кифоз/сколиоз присутствует примерно у половины заболевших. Имеются сообщения о незначительном увеличении синусов Вальсальвы, однако, не имеется никаких подтверждений того, что дилатация аорты про-

грессирует до расслоения или разрыва [66]. Возникновение ССА вызвано мутациями в гене *FBN2,* кодирующем внеклеточный матриксный протеин фибриллин-2 [67].

Ведение пациентов

Руководство по ведению пациентов с СМ

Дилатация корня аорты при СМ обычно носит прогрессирующий характер. Поэтому отсутствие увеличения корня аорты при проведении первоначальных клинических исследований не обязательно исключает данный диагноз, даже у взрослых пациентов.

У всех пациентов, которые соответствуют критериям СМ, необходимо проводить эхокардиографические исследования в начале наблюдения, по меньшей мере, ежегодно. Более частые исследования должны проводиться в том случае, если диаметр аорты достигает хирургической пороговой величины (≥ 4,5 см у взрослых; менее точно установлено у детей) или демонстрирует быстрые изменения (≥ 0,5 см в год), или в случае возникновения озабоченности по поводу сердечной функции или клапанного аппарата. У пациентов в возрасте моложе 20 лет, имеющих показатели системного вовлечения, предполагающие присутствие СМ, но без данных за вовлечение кардиальных структур должно выполняться ежегодное эхокардиографическое исследование, учитывая вероятность потенциально быстрого изменения фенотипа. Взрослым пациентам, у которых неоднократно были получены нормальные результаты исследования корня аорты, дальнейшие исследования могут проводиться с интервалами 2–3 года.

Несмотря на то, что были предложены альтернативные схемы лечения (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента — иАПФ, антагонисты кальциевых каналов), стандартом терапии по предотвращению осложнений со стороны аорты при СМ в большинстве центров остаются β-блокаторы [68]. Больше данных требуется для того, чтобы терапия иАПФ считалась стандартной терапией [69]. β-блокаторы должны рекомендоваться всем пациентам с СМ, включая детей, а также больных с диаметрами корня аорты <4 см, за исключением случаев, когда имеются противопоказания. β-блокаторы должны титроваться до появления влияния на частоту сердечных сокращений при субмаксимальной физической нагрузке (например, быстрый подъем и спуск по двум лестничным пролетам) <100 ударов/мин у пациентов в возрасте старше 5 лет. ИАПФ показали возможность предотвращать расширение аорты на мышиной модели СМ [70]. Получены обнадеживающие результаты в ходе пилотного исследования у детей с тяжелой формой СМ [71]. В настоящее время проводятся несколько многоцентровых исследований по сравнению лозартана с атенололом в комбинации и монотерапии [72]. Если β-блокаторы противопоказаны или плохо переносимы, могут использоваться другие классы антигипертензивных средств, однако, окончательных подтверждений того, что они обеспечат защиту больным, страдающим СМ, не имеется.

Лечение острого расслоения восходящего отдела аорты (расслоение типа А) относится к сфере неотложной хирургии. Рассмотреть возможности профилактического хирургического вмешательства рекомендуется в том случае, если диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы приближается к 5,0 см. Прочие факторы, влияющие на время проведения хирургического вмешательства, включают в себя наличие раннего расслоения аорты у ближайших родственников, темпы увеличения корня аорты, тяжесть регургитации на аортальном клапане, ассоциированное заболевание митрального клапана, дисфункцию левого желудочка, планируемую беременность, а также планирование клапан-сберегающей операции.

Расслоение типа В (возникающее в грудной нисходящей аорте) составляет примерно 10% от общего количества расслоений аорты при СМ. Возможные показания в отношении хирургического вмешательства включают хроническую боль, ишемию конечностей или органов, диаметр аорты, превышающий 5,5 см, либо быстрое увеличение диаметра аорты. Операции со вскрытием грудной клетки остаются предпочтительными, поскольку опыт внутрисосудистого стентирования при СМ весьма ограничен, а давление, которое должно оказываться эндоваскулярными стентами на сосудистую стенку для поддержания нормального размера аорты может плохо переноситься ослабленной соединительной тканью соседних участков аорты. Кроме того, примыкающие отделы аорты также могут расширяться. Регулярные визуализационные исследования всей аорты рекомендуется проводить после хирургического вмешательства и у взрослых пациентов.

Пластика или замена митрального клапана рекомендуется при тяжелой степени регургитации митрального клапана в сочетании с симптомами или прогрессированием дилатации или дисфункции левого желудочка. Вопрос о пластике должен рассматриваться, в частности, для пациентов, перенесших реплантацию корня с сохранением аортального клапана. Если планируется протезирование аортального клапана, может рассматриваться возможность замены митрального клапана, хотя сохранение функции левого желудочка может быть обеспечено лучше путем пластики митрального клапана. После изолированной пластики митрального клапана необходимо осуществлять тщательный мониторинг размера корня аорты, поскольку наблюдались случаи быстрого увеличения ее размеров.

Решения в отношении ограничения физической нагрузки должны всегда приниматься на индивидуальной основе. Рекомендации Национального Фонда Марфана (http://www.marfan.org) и Американской Кардиологической Ассоциации/целевой рабочей группы Американской Коллегии Кардиологов [73] являются полезными образцами в данном вопросе. В целом, пациенты с СМ должны избегать контактных видов спорта, доводящих до крайней степени усталости физических нагрузок и особенно изометрических видов деятельности, включающих в себя пробу Вальсальвы. Большинство пациентов могут и должны заниматься умеренными аэробными нагрузками.

Беременность у женщин с СМ связана с повышенным сердечно-сосудистым риском, с большим количеством осложнений со стороны аорты (прогрессирующая дилатация и расслоение), возникающих в третьем триместре или на ранней стадии послеродового периода. Риск возникновения осложнений со стороны аорты повышается, если диаметр корня аорты превышает 4.0 см в момент начала беременности [74].

Важное значение имеет проведение ежегодных офтальмологических обследований для выявления эктопии хрусталика, катаракты, глаукомы и отслоения сетчатки. Ранний мониторинг и активная рефракция требуются для детей с СМ в целях предотвращения амблиопии. Показания в отношении удаления хрусталика путем хирургического вмешательства включают помутнение хрусталика с ухудшением визуальной функции, анизометропию или рефракционную аномалию, не подлежащую оптической коррекции, угрозу полного смещения, а также индуцированную хрусталиком глаукому или увеит.

Костные проявления, такие как сколиоз или деформации грудной клетки, следует лечить в соответствие со стандартными правилами ортопедической терапии.

Рекомендации по ведению сопутствующих состояний

Регулярное динамическое наблюдение, включая ежегодные исследования сердечно-сосудистой системы с использованием визуализационных методик, а также офтальмологическая оценка, рекомендуется при MASS, ПМК и ELS для мониторинга размера аорты и уровня митральной регургитации с течением времени. Консультирование пациентов с фенотипом ELS или MASS должно включать вопросы риска возникновения более серьезных расстройств у их потомства, включая расширение аорты.

Тщательное последующее сердечно-сосудистое и офтальмологическое наблюдение строго показано для детей с возможным СМ или неспецифическими заболеваниями соединительной ткани.

Заключение

Диагностическая оценка СМ неизбежно носит комплексный характер вследствие наличия значительных изменений и различий у подверженных данному заболеванию лиц, поскольку проявления СМ зависят от возраста, характера изменений, отсутствия золотых стандартов, а также обусловлены необходимостью проведения обширного дифференциального диагноза. Поскольку диагностические критерии должны отражать простоту использования и стремление к максимально ранней диагностике, точность диагноза получает наивысший приоритет в целях недопущения губительных и часто необратимых последствий необоснованной или ошибочной оценки. Несмотря на то, что повышенная концентрация внимания на сосудистых заболеваниях для диагностики СМ в данном предложении также представляется неоднозначной, она является реакцией на практические проблемы, с которыми сталкиваются как пациенты, так и врачи, и, по сути, не представляет собой ухода от истинного смысла предшествующих диагностических критериев. Непрекращающаяся озабоченность в отношении запоздалого диагноза и/или использования диагностических критериев, которые на практике могут оказаться временными или предварительными, должна быть снята путем дополнительной дискуссии о постоянном риске и определении принципов сопровождения и лечения пациентов. Сравнительный ретроспективный анализ различных баз данных выявил примерно 90%-ное соответствие между предыдущей и пересмотренной Генской нозологией. В 10% случаев несоответствие было обусловлено ранней диагностикой у маленьких детей с убедительным клиническим фенотипом и более поздним диагностированием у пациентов без очевидного сердечно-сосудистого риска. Текущее предложение только выиграет от проспективного анализа и будет способствовать дальнейшему усовершенствованию настоящих критериев. С диагностическими рабочими инструкциями для применения данных критериев можно ознакомиться и оценить их на Интернет-странице http://www.marfan.org.

Благодарность

Заседание экспертной группы состоялось в феврале 2007г. при поддержке Национального Фонда Марфана. В нем приняли участие Bart Loeys, Harry Dietz, Alan Braverman, Richard Devereux, Guillaume Jondeau, Laurence Faivre, Dianna Milewicz, Reed Pyeritz, Paul Sponseller, Paul Wordsworth and Anne De Paepe.

Конфликт интересов

Нет.

Приложения к тексту

Блок 1: Пересмотренные Гентские критерии диагностики синдрома Марфана и сходных с ним заболеваний

При отсутствии семейного анамнеза:

(1) Ao (Z ≥ 2) и ЭХ = СМ*.

(2) Ao (Z ≥ 2) и FBN1 = СМ.

(3) Ao (Z ≥ 2) и системное вовлечение (≥7 баллов) = = СМ*.

(4) ЭХ И FBN1 с известным Ao = СМ.

ЭХ с или без системного вовлечения И в сочетании FBN1 без Ao или без FBN1 = ELS.

Ao (Z < 2) И системное вовлечение (≥5 по меньшей мере с одним костным проявлением) без ЭХ = MASS.

ПМК и Ao (Z <2) И системное вовлечение (<5) без ЭХ = синдром ПМК.

При наличии семейного анамнеза:

(5) ЭХ и семейный анамнез СМ (как установлено выше) = СМ.

(6) Системное вовлечение (≥ 7 баллов) и семейный анамнез СМ (как установлено выше) = СМ*.

(7) Ao (Z ≥ 2 старше 20 лет, ≥ 3 младше 20 лет) + + семейный анамнез СМ (как установлено выше) = СМ*.

* *Пояснения:* без отличительных признаков SGS, LDS или vEDS (как установлено в табл. 1) И после TGFBR1/2, биохимический анализ на коллаген, тестирование COL3A1, при наличии соответствующих показаний. Прочие состояния/гены появятся со временем.

Ао, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы, превышающих установленный Z-показатель, или при расслоении корня аорты; ЭХ, эктопия хрусталика; ELS, синдром эктопии хрусталика; FBN1, мутация фибриллина-1 (как установлено в блоке 3).

FBN1 не связанный с Ао- мутация FBN1, которая ранее не сочеталась с аневризмой/расслоением корня аорты; FBN1 связанный с Ао- мутация FBN1, установленная у пациента с аневризмой аорты; MASS- миопия, пролапс митрального клапана, пограничное (Z < 2) расширение корня аорты, кожные стрии, внешние костные признаки; СМ — синдром Марфана ; синдром ПМК- синдром пролапса митрального клапана; системное вовлечение — оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани (см. блок 2); и Z — Z-показатель.

Блок 2: Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани

➢ Симптом запястья И большого пальца — 3 (Симптом запястья ИЛИ большого пальца — 1)

➢ Килевидная деформация грудной клетки — 2 (воронкообразная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки-1)

➢ Вальгусная деформация стопы — 2 (плоскостопие — 1)

➢ Пневмоторакс — 2

➢ Эктазия твердой мозговой оболочки — 2

➢ Протрузия тазобедренного сустава — 2

➢ Уменьшенное отношение верхнего сегмента к нижнему И увеличенное отношение размаха рук к росту И нетяжелая степень сколиоза -1

➢ Сколиоз или тораколюмбальный кифоз — 1

➢ Недоразгибание локтевого сустава — 1

➢ Лицевые признаки (от 3/5) — 1 (долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей, ретрогнатия)

➢ Кожные стрии — 1

➢ Миопия > 3 диоптрий — 1

➢ Пролапс митрального клапана (любой вид) — 1

Максимальное общее количество = 20 баллов; количество баллов ≥7 говорит о системной вовлеченности соединительной ткани.

Блок 3: Критерии, доказывающие причинную роль обнаруженной мутации в гене *FBN1*

✓ Мутация, которая раньше выявлялась с семье с СМ.

✓ Впервые установленная (De novo), с подтвержденным отцовством и отсутствием заболевания у родителей, мутация (одна из пяти приведенных ниже категорий):

— нонсенс-мутация;

— делеция/инсерция в со сдвигом рамки считывания и без такового;

— сплайсинговая мутация, оказывающая воздействие на четко установленную последовательность сплайсинга или демонстрирующая изменение сплайсинга на уровне мРНК/сДНК;

— миссенс-мутация, затрагивающая цистеиновые остатки;

— миссенс-мутация, затрагивающая сохранившиеся остатки консенсусной последовательности эпидермального фактора роста ((D/N)X(D/N)(E/Q)Xm(D/N)Xn(Y/F) где m и n обозначают варьирующееся количество остатков; D — аспарагиновая кислота, N — аспарагин, E — глутаминовая кислота, Q — глутамин, Y — тирозин, F — фенилаланин).

✓ Другие миссенс-мутации: сегрегация в семье, если это возможно + отсутствие в 400 этнически схожих контрольных хромосомах, если нет семейного анамнеза в 400 этнически соответствующих контрольных хромосомах.

✓ Сцепление гаплотипа для n≥6 мейозов с локусом FBN1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Marfan A.B.* Un cas de deformation congenitale des quatre membres plus prononcee aux extremites characterisee par l'allongment des os avec un certain degre d'amincissement // Bull Mem Soc Med Hop. — Paris. — 1896. — № 13. — P. 220–221.

2. *Mc Kusick V.A.* The cardiovascular aspects of Marfan's syndrome: a heritable disorder of connective tissue // Circulation. — 1955. — Vol. 11. — P. 321–342.

3. *Mc Kusick V.A.* Heritable disorders of connective tissue. St Louis: C.V. Mosby Co.,1956.

4. *Beighton P., de Paepe A., Danks D. et al.* International Nosology of Heritable Disorders of Connective Tissue, Berlin, 1986 // Am. J. Med. Genet. — 1988. — Vol. 29. — P. 581–594.

5. *Dietz H.C., Cutting G.R., Pyeritz R.E. et al.* Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene // Nature. — 1991. — № 352. — P. 337–339.

6. *De Paepe A., Devereux R.B., Dietz H.C. et al.* Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. — 1996. — Vol. 62. — P. 417–426.

7. *Loeys B., Nuytinck L., Delvaux I. et al.* Genotype and phenotype analysis of 171 patients referred for molecular study of the fibrillin-1 gene FBN1 because of suspected Marfan syndrome // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 2447–2454.

8. *Loeys B., De Backer J., Van Acker P. et al.* Comprehensive molecular screening of the FBN1 gene favors locus homogeneity of classical Marfan syndrome // Hum. Mutat. — 2004. Vol. 24. — P. 140–146.

9. *Faivre L., Masurel-Paulet A., Collod-Beroud G. et al.* Clinical and molecular study of 320 children with Marfan syndrome and related type I fibrillinopathies in a series of 1009 probands with pathogenic FBN1 mutations // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. — P. 391–398.

10. *Glesby M.J., Pyeritz R.E.* Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. — 1989. — Vol. 262. — P. 523–528.

11. *Faivre L., Collod-Beroud G., Child A. et al.* Contribution of molecular analyses in diagnosing Marfan syndrome and type I fibrillinopathies: an international study of 1009 probands // J. Med. Genet. — 2008. — Vol. 45. — P. 384–390.

12. *Faivre L., Collod-Beroud G., Loeys B.L. et al.* Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study // Am. J. Hum. Genet. — 2007. — Vol. 81. — P. 454–466.

13. *Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R. et al.* Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 64. — P. 507–512.

14. *Lin F.Y., Devereux R.B., Roman M.J. et al.* Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age- and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease // J. Cardiovasc. Comput. Tomogr. — 2008. — № 2. — P. 298–308.

15. *Weissman N.J., Pini R., Roman M.J. et al.* In vivo mitral valve morphology and motion in mitral valve prolapse // Am. J. Cardiol. — 1994. — Vol. 73. — P. 1080–1088.

16. *De Backer J., Loeys B., Devos D. et al.* A critical analysis of minor cardiovascular criteria in the diagnostic evaluation of patients with Marfan syndrome // Genet. Med. — 2006. — №8. — P. 401–408.

17. *Bee K.J., Wilkes D., Devereux R.B. et al.* Structural and functional genetic disorders of the great vessels and outflow tracts // Ann. NY Acad. Sci. — 2006. Vol. 1085. — P. 256–269.

18. *Rybczynski M., Bernhardt A.M., Rehder U. et al.* The spectrum of syndromes and manifestations in individuals screened

for suspected Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2008. — Vol. 146A. — P. 3157–3166.

19. *Lindsey J.M., Michelson J.D., MacWilliams B.A. et al.* The foot in Marfan syndrome: clinical findings and weight-distribution patterns // J. Pediatr. Orthop. — 1998. — Vol. 18. — P. 755–759.

20. *Villeirs G.M., Van Tongerloo A.J., Verstraete K.L. et al.* Widening of the spinal canal and dural ectasia in Marfan's syndrome: assessment by CT // Neuroradiology. — 1999. Vol. 41. — P. 850–854.

21. *Ahn N.U., Nallamshetty L., Ahn U.M. et al.* Dural ectasia and conventional radiography in the Marfan lumbosacral spine // Skeletal Radiol. — 2001. Vol. 30. — P. 338–345.

22. *Oosterhof T., Groenink M., Hulsmans F.J. et al.* Quantitative assessment of dural ectasia as a marker for Marfan syndrome // Radiology. — 2001. — Vol. 220. — P. 514–518.

23. *Weigang E., Ghanem N., Chang X.C. et al.* Evaluation of three different measurement methods for dural ectasia in Marfan syndrome // Clin. Radiol. — 2006. — Vol. 61. — P. 971–978.

24. *Sponseller P.D., Jones K.B., Ahn N.U. et al.* Protrusio acetabuli in Marfan syndrome: age-related prevalence and associated hip function // J. Bone Joint Surg. Am. — 2006. — Vol. 88. — P. 486–495.

25. *Akutsu K., Morisaki H., Takeshita S. et al.* Characteristics in phenotypic manifestations of genetically proved Marfan syndrome in a Japanese population // Am. J. Cardiol. — 2009. — Vol. 103. — P. 1146–1148.

26. *Reeves S.L., Varakamin C., Henry C.J.* The relationship between arm-span measurement and height with special reference to gender and ethnicity // Eur. J. Clin. Nutr. — 1996. — Vol. 50. — P. 398–400.

27. *Sponseller P.D., Hobbs W., Riley L.H.* 3rd et al. The thoracolumbar spine in Marfan syndrome // J. Bone Joint Surg. Am. — 1995. — Vol. 77. — P. 867–876.

28. *Dietz H.C., McIntosh I., Sakai L.Y. et al.* Four novel FBN1 mutations: significance for mutant transcript level and EGF-like domain calcium binding in the pathogenesis of Marfan syndrome // Genomics. — 1993. — Vol. 17. — P. 468–475.

29. *Devereux R.B., Brown W.T., Kramer-Fox R. et al.* Inheritance of mitral valve prolapse: effect of age and sex on gene expression // Ann. Intern. Med. — 1982. — Vol. 97. — P. 826–832.

30. *Disse S., Abergel E., Berrebi A. et al.* Mapping of a first locus for autosomal dominant myxomatous mitral-valve prolapse to chromosome 16p11.2-p12.1 // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 1242–1251.

31. *Kyndt F., Schott J.J., Trochu J.N. et al.* Mapping of X-linked myxomatous valvular dystrophy to chromosome Xq28 // Am. J. Hum. Genet. — 1998. — Vol. 62. — P. 627–632.

32. *Roman M.J., Devereux R.B., Kramer-Fox R. et al.* Comparison of cardiovascular and skeletal features of primary mitral valve prolapse and Marfan syndrome // Am. J. Cardiol. — 1989. — Vol. 63. — P. 317–321.

33. *Loeys B.L., Chen J., Neptune E.R. et al.* A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 // Nat. Genet. — 2005. — Vol. 37. — P. 275–281.

34. *Loeys B.L., Schwarze U., Holm T. et al.* Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 788–798.

35. *Mizuguchi T., Collod-Beroud G., Akiyama T. et al.* Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome // Nat. Genet. — 2004. — Vol. 36. — P. 855–860.

36. *Singh K.K., Rommel K., Mishra A. et al.* TGFBR1 and TGFBR2 mutations in patients with features of Marfan syndrome and Loeys–Dietz syndrome // Hum. Mutat. — 2006. — Vol. 27. — P. 770–777.

37. *Stheneur C., Collod-Beroud G., Faivre L. et al.* Identification of 23 TGFBR2 and 6 TGFBR1 gene mutations and genotype-phenotyp investigations in 457 patients with Marfan syndrome type I and II, Loeys–Dietz syndrome and related disorders // Hum. Mutat. — 2008. — Vol. 29. — P. E284–E295.

38. *Movahed M.R., Hepner A.D., Ahmadi-Kashani M.* Echocardiographic prevalence of bicuspid aortic valve in the population // Heart. Lung. Circ. — 2006. — Vol. 15. — P. 297–299.

39. *Basso C., Boschello M., Perrone C. et al.* An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve // Am. J. Cardiol. — 2004. — Vol. 93. — P. 661–663.

40. *Loscalzo M.L., Goh D.L., Loeys B. et al.* Familial thoracic aortic dilation and bicommissural aortic valve: a prospective analysis of natural history and inheritance // Am. J. Med. Genet. A. — 2007. — Vol. 143A. — P. 1960–1967.

41. *Nkomo V.T., Enriquez-Sarano M., Ammash N.M. et al.* Bicuspid aortic valve associated with aortic dilatation: a community-based study //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 351–356.

42. *Hahn R.T., Roman M.J., Mogtader A.H. et al.* Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves // J. Am. Coll. Cardiol. — 1992. — Vol. 19. — P. 283–288.

43. *Martin L.J., Ramachandran V., Cripe L.H. et al.* Evidence in favor of linkage to human chromosomal regions 18q, 5q and 13q for bicuspid aortic valve and associated cardiovascular malformations // Hum. Genet. — 2007. — Vol. 121. — P. 275–284.

44. *Vaughan C.J., Casey M., He J. et al.* Identification of a chromosome 11q23.2-q24 locus for familial aortic aneurysm disease, a genetically heterogeneous disorder // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2469–2475.

45. *Guo D., Hasham S., Kuang S.Q. et al.* Familial thoracic aortic aneurysms and dissections: genetic heterogeneity with a major locus mapping to 5q13-14 // Circulation. — 2001. — Vol. 103. — P. 2461–2468.

46. *Zhu L., Vranckx R., Khau Van Kien P. et al.* Mutations in myosin heavy chain 11 cause a syndrome associating thoracic aortic aneurysm/aortic dissection and patent ductus arteriosus // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38. — P. 343–349.

47. *Guo D.C., Pannu H., Tran-Fadulu V. et al.* Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections // Nat. Genet. — 2007. — Vol. 39. — P. 1488–1493.

48. *Guo D.C., Papke C.L., Tran-Fadulu V. et al.* Mutations in smooth muscle alpha-actin (ACTA2) cause coronary artery disease, stroke, and moyamoya disease, along with thoracic aortic disease // Am. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 84. — P. 617–627.

49. *Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A. et al.* Clinical and genetic features of Ehlers–Danlos syndrome type IV, the vascular type // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 673–680.

50. *Wenstrup R.J., Murad S., Pinnell S.R.* Ehlers–Danlos syndrome type VI: clinical manifestations of collagen lysyl hydroxylase deficiency // J. Pediatr. — 1989. — Vol. 115. — P. 405–409.

51. *Schwarze U., Hata R., McKusick V.A. et al.* Rare autosomal recessive cardiac valvular form of Ehlers–Danlos syndrome results from mutations in the COL1A2 gene that activate the nonsense-mediated RNA decay pathway //Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 74. — P. 917–930.

52. *Malfait F., Symoens S., De Backer J. et al.* Three arginine to cysteine substitutions in the pro-alpha (I) — collagen chain cause Ehlers–Danlos syndrome with a propensity to arterial rupture in early adulthood // Hum. Mutat. — 2007. — Vol. 28. — P. 387–395.

53. *Wessels M.W., Catsman-Berrevoets C.E., Mancini G.M. et al.* Three new families with arterial tortuosity syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2004. — Vol. 131. — P. 134–143.

54. *Coucke P.J., Willaert A., Wessels M.W. et al.* Mutations in the facilitative glucose transporter GLUT10 alter angiogenesis

and cause arterial tortuosity syndrome // Nat. Genet. — 2006. — Vol. 38. — P. 452–457.

55. *Callewaert B.L., Willaert A., Kerstjens-Frederikse W.S. et al.* Arterial tortuositysyndrome: clinical and molecular findings in 12 newly identified families // Hum. Mutat. — 2008. — Vol. 29. — P. 150–158.

56. *Ades L.C., Holman K.J., Brett M.S. et al.* Ectopia lentis phenotypes and the FBN1 gene // Am. J. Med. Genet. A. — 2004. — Vol. 126A. — P. 284–289.

57. *Desir J., Snzajer Y., Depasse F. et al.* LTBP2 mutations in autosomal recessive syndrome with megalocornia, spherophakia and secondary glaucoma // Eur. J. Hum. Genet. — 2010. — Vol. 18. — P. 761–767.

58. *Ahram D., Sato T.S., Kohilan A. et al.* A homozygous mutation in ADAMTSL4 causes autosomal-recessive isolated ectopia lentis // Am. J. Hum. Genet. — 2009. — Vol. 84. — P. 274–278.

59. *Faivre L., Dollfus H., Lyonnet S. et al.* Clinical homogeneity and genetic heterogeneity in Weill–Marchesani syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2003. — Vol. 123A. — P. 204–207.

60. *Faivre L., Gorlin R.J., Wirtz M.K. et al.* In frame fibrillin-1 gene deletion in autosomal dominant Weill–Marchesani syndrome // J. Med. Genet. — 2003. — Vol. 40. — P. 34–36.

61. *Dagoneau N., Benoist-Lasselin C., Huber C. et al.* ADAMTS10 mutations in autosomal recessive Weill–Marchesani syndrome // Am. J. Hum. Genet. — 2004. — Vol. 75. — P. 801–806.

62. *Sood S., Eldadah Z.A., Krause W.L. et al.* Mutation in fibrillin-1 and the Marfanoid-craniosynostosis (Shprintzen–Goldberg) syndrome // Nat. Genet. — 1996. — № 12. — P. 209–211.

63. *Kosaki K., Takahashi D., Udaka T. et al.* Molecular pathology of Shprintzen–Goldberg syndrome // Am. J. Med. Genet. A. — 2006. — Vol. 140. — P. 104–108. [author reply 109–10].

64. *Robinson P.N., Neumann L.M., Tinschert S.* Response to Kosaki et al "Molecular pathology of Shprintzen–Goldberg syndrome" // Am. J. Med. Genet. — 2006. — Vol. 140A. — P. 109–110.

65. *Callewaert B.L., Loeys B.L., Ficcadenti A. et al.* Comprehensive clinical and molecular assessment of 32 probands with congenital contractural arachnodactyly: report of 14 novel mutations and review of the literature // Hum. Mutat. — 2009. — Vol. 30. — P. 334e–341.

66. *Gupta P.A., Putnam E.A., Carmical S.G. et al.* Ten novel FBN2 mutations in congenital contractural arachnodactyly: delineation of the molecular pathogenesis and clinical phenotype // Hum. Mutat. — 2002. — Vol. 19. — P. 39–48.

67. *Putnam E.A., Zhang H., Ramirez F. et al.* Fibrillin-2 (FBN2) mutations result in the Marfan-like disorder, congenital contractural arachnodactyly // Nat. Genet. — 1995. — Vol. 11. — P. 456–458.

68. *Shores J., Berger K.R., Murphy E.A. et al.* Progression of aortic dilatation and the benefit of long-term beta-adrenergic blockade in Marfan's syndrome // N. Engl. J. Med. — 1994. Vol. 330. — P. 1335–1341.

69. *Ahimastos A.A., Aggarwal A., D'Orsa K.M. et al.* Effect of perindopril on large artery stiffness and aortic root diameter in patients with Marfan syndrome: a randomized controlled trial // JAMA. — 2007. — Vol. 298. — P. 1539–1547.

70. *Habashi J.P., Judge D.P., Holm T.M. et al.* Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome // Science. — 2006. — Vol. 312 — P. 117–121.

71. *Brooke B.S., Habashi J.P., Judge D.P. et al.* Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358. — P. 2787–2795.

72. *Lacro R.V., Dietz H.C., Wruck L.M. et al.* Rationale and design of a randomized clinical trial of beta-blocker therapy (atenolol) versus angiotensin II receptor blocker therapy (losartan) in individuals with Marfan syndrome // Am. Heart. J. — 2007. — Vol. 154. — P. 624–631.

73. *Maron B.J., Chaitman B.R., Ackerman M.J. et al.* Recommendations for physical activity and recreational sports participation for young patients with genetic cardiovascular diseases // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2807–2816.

74. *Rossiter J.P., Repke J.T., Morales A.J. et al.* A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — P. 1599–1606.

ЗНАЧИМОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОТВЕТОВ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ РЕМИССИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

А.Ю. Зарицкий[1, 5], К.М. Абдулкадыров[2], Е.Г. Ломаиа[1], В.А. Шуваев[2], А.С. Абдулкадырова[2], Е.Р. Мачюлайтене[5], Е.В. Карягина[4], Н.В. Ильина[4], Т.В. Шнейдер[3], Е.Г. Романова[1], Е.И. Сбитякова[1], Н.С. Лазорко[1], И.С. Мартынкевич[2]

[1]ФГУ «Федеральный Центр сердца крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

[3]Ленинградская Областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

[4]ГУЗ «Городская больница №15», Санкт-Петербург, Россия

[5]ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный медицинский Университет им. акад. И.П. Павлова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, Россия

Зарицкий А.Ю. — д.м.н., проф., Директор Института гематологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова, профессор кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Абдулкадыров К.М.* — д.м.н., проф., Заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, руководитель гематологической клиники РосНИИГиТ; *Ломаиа Е.Г.* — к.м.н., вед. н.с. Института гематологии ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Шуваев В.А.* — к.м.н., с.н.с. РосНИИГиТ; *Абдулкадырова А.С.* — к.м.н., зав. Поликлиническим отделением РосНИИГиТ; *Мачюлайтене Е.Р.* — врач-гематолог СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Карягина Е.В.* — зав. отделением гематологии ГБ № 15 СПб; *Ильина Н.В.* — врач-гематолог ГБ № 15 СПб; *Шнейдер Т.В.* — зав. отделением гематологии № 1 ЛОКБ; *Романова Е.Г.* — клинический ординатор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Сбитякова Е.И.* — клинический ординатор ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Лазорко Н.С.* — врач-гематолог ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова; *Мартынкевич И.С.* — к.б.н., зав. лабораторией генетических исследований РосНИИГиТ.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел. +7 (812) 702-68-28, факс +7 (812) 702-37-65. E-mail: zaritskey@gmail.com (Зарицкий Андрей Юрьевич).

Резюме

Введение. В течение последнего десятилетия иматиниб (ИМ) стал «золотым стандартом» в лечении больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ). В настоящее время лечение проводится в соответствии с разработанными критериями EuropeanLeukemiaNet, однако количество данных полученных на основании популяционных, а не клинических исследований очень мало. **Цель.** Оценить выживаемость, достижение гематологического, цитогенетического, молекулярного ответов на терапию ИМ пациентов с хронической фазой (ХФ) ХМЛ и выявить факторы, влияющие на них. **Материалы и методы.** В исследование включено 234 пациента с ХМЛ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области. **Результаты.** Общая выживаемость к 9 годам терапии (исключая смерти, несвязанные с ХМЛ) составила 85%. Вероятность достижения ПЦГО в целом в группе — 82%. В ранней ХФ этот показатель значительно выше, чем в поздней — 92% и 75%, соответственно. Частота потери ПЦГО составила 29,7%. Частота большого (БМО) и полного (ПМО) молекулярного ответов была 50% и 37%, соответственно. Они зависели от времени до ПГО и ПЦГО. Вероятность достижения БМО к 5 годам терапии составляла 64% и 0% при наличии и отсутствии ПГО к 3 месяцам, 64% и 48% при наличии или отсутствии ПЦГО к 12 месяцам. **Выводы.** Терапия ИМ очень эффективна у пациентов с ХМЛ ХФ в рутинной практике. Вероятность достижения БМО выше у пациентов с ранним ПГО и ПЦГО. ПЦГО стабильнее при достижение у больного БМО.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, иматиниб, эффективность.

THE IMPORTANCE OF CYTOGENETIC AND MOLECULAR REMISSION IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A.Y. Zaritskey[1, 5], K.M. Abdulkadyrov[2], E.G. Lomaia[1], V.A. Shuvaev[2], E.R. Machulaitene[5], A.S. Abdulkadyrova[2], E.V. Koryagina[4], N.V. Ilina [4], T.V. Shneider[3], E.G. Romanova[1], E.I. Sbityakova[1], N.S. Lazorko[1], I.S. Martinkevich[2]

[1]*Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St-Petersburg*
[2]*Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, St-Petersburg*
[3]*Clinical hospital of Leningrad region, Saint-Petersburg*
[4]*City Hospital №15, St-Petersburg*
[5]*Saint-Petersburg Pavlov State Medical University*

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. Phone: +7 (812) 702-68-28, Fax: +7 (812) 702-37-65. E-mail: zaritskey@gmail.com (Zaritskey Andrew, MD, Professor, Director of Hematology Institution of Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre).

Abstract.
Background. During the last decade Imatinib (IM) become the first line treatment for Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients. The treatment conducted due to EuropeanLeukemiaNet criteria. There are few data about the efficacy of IM beyond clinical trials. **Objectives.** The aim of this study was to analyze survival, cytogenetic and molecular responses in CML chronic phase (CP) patients treated by IM in population-based group and reveal factors, depending on them. **Patients and methods.** 234 CML CP pts, who have been treated with IM since 2001 in St-Petersburg and Leningrad region. **Results.** The overall survival (excluding CML unrelated deaths) by 9 years was 85%. The probability of complete cytogenetic response (CCyR) in the whole group was 82%. In early CP the probability of CCyR was definitely higher, than in the late phase: 92% vs 75%. The rate of CCyR loss was 29,7%. The rate of major (MMR) and complete (CMR) molecular response was 50% and 37% respectively. It depended on time to CHR and CCyR. The probability of MMR by 5 years was 64% vs 0% with or without CHR by 3 months, 64% vs 48% with or without CCyR by 12 months. **Conclusions.** IM therapy is very effective in patients, treated in outpatients departments. The probability of MMR was higher in patients with early CHR and CCyR. CCyR was more stable in presence of MMR.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, efficacy.

Статья поступила в редакцию: 18.12.2010; принята к печати: 07.02.2011

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) — клональное миелопролиферативное заболевание, возникающее вследствие реципрокной транслокации t(9;22)(q34;q11) между хромосомами 9 и 22, в результате которой на 22 хромосоме (Филадельфийская хромосома, Ph) образуется химерный ген BCR-ABL, кодирующий белок p210 $^{BCR-ABL}$ с высокой тирозин-киназной активностью, которая приводит к нарушению процессов жизнедеятельности клетки: усилению пролиферации, замедлению апоптоза, уменьшения адгезии к строме. Данные изменения проявляются в виде изменений в клиническом анализе крови в виде нейтрофильного лейкоцитоза с омоложением лейкоцитарной формулы вплоть до бластов.

Рис. 1. Механизм действия иматиниба

Заболеваемость ХМЛ достигает 1–1,5 на 100 000 населения. ХМЛ встречается во всех возрастных группах, больные моложе 20 лет составляют менее 10%, а у детей заболевание встречается менее 5% случаев от всех случаев гемобластозов. Медиана возраста больных на момент диагноза составляет 50–60лет [1]. Следовательно, данным заболеванием страдает трудоспособная часть населения, что повышает актуальность эффективного лечения.

В настоящее время «золотым стандартом» терапии ХМЛ в первой линии в любой фазе является ингибитор тирозин-киназ: иматиниб. Иматиниб является препаратом таргетного воздействия: связывается непосредственно с АТФазным доменом белка BCR-ABL, за счет чего блокируется его тирозин-киназная активность (рис. 1).

В 2000 г. всемирной исследовательской группой IRIS было начато многоцентровое рандомизированное исследование для сравнительной оценки эффективности ИМ и сочетанной терапии ИФН-α с малыми дозами

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИМ И ИФН-А С ЦИТОЗАРОМ В ИССЛЕДОВАНИИ IRIS

Эффективность	ВБП				ОВ			ПГО		ПЦО	
Медиана наблюдения, месяц	12	18	30	60	18	30	60	12	30	12	30
ИМ	99	97	95	93	97	95	89	95	95	74	79
ИФН-α + цитозар	93	92	90	нд	95	92	нд	56	56	9	11
p	<0,001		<0,05					<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ВБП — выживаемость без прогрессии в ФА/БК ОВ — общая выживаемость											

цитарабина у больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ. В исследование были включены более 1000 больных с впервые установленным диагнозом ХМЛ. Обращает на себя внимание большое количество больных при низкой встречаемости заболевания. Результаты терапии пациентов на фоне терапии ИМ и ИНФ-α в сочетании с цитозаром в данном исследовании представлены в табл. 1 [2, 3].

Из таблицы видно, что терапия иматинибом достоверно значимо увеличивает вероятность достижения ПГО, ПЦГО и, соответственно, беспрогрессивную выживаемость пациентов.

К 8 годам наблюдения лечение продолжают 55% пациентов. Терапию прекратили 45% больных по следующим причинам: 6, 16, 3, 3 и 17% соответственно из-за осложнений, неэффективности, выполнения аллоТГСК, смерти и потери из-под наблюдения/отзыва информированного согласия. Следует отметить крайне низкую токсичность препарата: за 8 лет только у 6% больных были серьезные побочные эффекты. К 8 годам наблюдения бессобытийная выживаемость (БСВ) и ВБП в ФА/БК были 81 и 92% соответственно. ОВ оставалась высокой и составила 85 и 93% с учетом всех смертей и с учетом только смерти пациентов от ХМЛ. Между 7 и 8 годами наблюдения были отмечены всего 3 события — 1 прогрессия в ФА/БК и 2 смерти, не связанные с ХМЛ или приемом препарата. За все время наблюдения всего 15 (3%) пациентов с ПЦО прогрессировали в ФА/БК и все кроме одного в течение первых 2 лет терапии.

Ни один из пациентов, получивших БМО к 12 месяцам терапии впоследствии не прогрессировал в ФА/БК [4]. Таким образом, важным достижением исследования IRIS явилась выработка критерия, позволяющего прогнозировать длительную безрецидивную выживаемость, — максимальная эрадикация лейкемических клеток (достижение большого и полного молекулярного ответов).

В исследовании F. Palandri с соавторами в 2009 году также показано, что получение БМО является суррогатным маркером эффективности проводимой терапии: БПВ к 6 годам терапии у пациентов, имеющих БМО составляла 100%, без БМО — 90% (p = 0,005), а общая выживаемость к 6 годам — 97 и 84%, соответственно [5].

Еще одним достижением исследования IRIS явились данные, свидетельствующие о том, что важно получить не только максимальную эрадикацию лейкемических клеток, но получить ее как можно раньше.

Показано, что при достижении ПЦГО к 6 месяцам терапии, вероятность его стабильного сохранения составляет 63%, а вероятность событий — 17%, к 12 месяцам — 57 и 20%, соответственно, а к 18 месяцам — 29 и 31%. В то же время при отсутствии ПЦГО в 6 месяцам терапии вероятность событий составляет 38%, а на 12 месяцев — 62%.[4].

Аналогичные данные имеются по значимости достижения молекулярного ответа при наличии БМО к 18 месяцам терапии ИМ БПВ к 7 годам составила 95%, а при его отсутствии к 18 месяцам — 85% [6].

Полученные результаты клинических исследований нашли свое отражение в критериях European LeukemiaNet, разработанных M. Baccarani и R. Hehlmann. Отсутствие ответа является признаком резистентности к данной дозе ИМ и, следовательно, критерием для смены тактики ведения пациента (увеличение дозы препарата или смена терапии) [7, 8].

Критерии European LeukemiaNet представлены в табл. 2 [7].

Представляется важным оценить эффективность использования критериев ELN в рутинной медицинской практике в России на основе популяционных данных, а не рандомизированных клинических исследований.

Материалы и методы

В исследование включено 234 пациента с ХМЛ ХФ Санкт-Петербурга и Ленинградской области — это все больные данного региона, когда-либо получавшие терапию ИМ в период с 2001 года по февраль 2010 года. До начала терапии ИМ 79,5% пациентов были предлечены гидроксимочевиной, 48,3% пациентов получали терапию интерфероном-α (в комбинации с терапией гидроксимочевиной или без нее), 6,8% получали терапию миелосаном (бусульфан). 133 (56,8%) пациента в ранней хронической фазе (длительность заболевания от момента диагноза до начала терапии иматинибом < 12 месяцев) и 101 (43,2%) в поздней хронической фазе (≥ 12 месяцев).

Медиана длительности ХМЛ до начала терапии ИМ составила 6,75 месяцев (3–243 месяцев) в общей группе, для пациентов в ранней и поздней ХФ этот показатель составил 1,7 месяц (3–12 месяцев) и 38 месяцев (13,3–243 месяцев) соответственно. Медиана продолжительности терапии ИМ составила 32 месяца 0,33–85 месяцев) в общей группе, 28 месяцев (1–82 месяцев) для пациентов в ранней ХФ и 41 месяц

Таблица 2

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИМАТИНИБОМ И ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ.

Месяцы терапии	Оптимальный	Субоптимальный	Неэффективность	Факторы риска
На момент диагноза	—	—	—	Высокая гр. риска ХМЛ КЭ в Ph+ клетках
3 месяца	ПГО и Ph+ ≤65%*	ПГО есть, но Ph+ > 95%*	Нет ПГО*	—
6 месев	БЦО Ph+ ≤35%	Нет БЦО Ph+ > 35%	Нет ЦО Ph+ > 95%	—
12 месецев	ПЦО Ph+ 0%	БЦО Ph+ 1–35%	Нет БЦО Ph+ > 35%	Нет БМО
18 мес	БМО	ПЦО, но нет БМО	Нет ПЦО Ph+≥1%	—
В любое время	БМО стабильный или транскрипция гена BCR-ABL снижается*	Потеря БМО, но сохранение ПЦО и/или появление мутаций с чувствительностью к гливеку	Потеря ПГО и/или потеря ПЦО и/или появление мутаций, нечувствительных к гливеку или появление КЭ в Ph+ клетках*	Любой прирост BCR-ABL транскрипта Дополнительные хромосомные аномалии в Ph- негативных клетках
Тактика ведения	Продолжение терапии иматинибом в дозе, на которой достигнут оптимальный ответ	Увеличение дозы иматиниба 600–800 мг (при отсутствии резистентных мутаций и непереносимости) или нилотиниб или дасатиниб или аллоТСК или интерферон + малые дозы цитозара или экспериментальные средства	Нилотиниб, или дасатиниб, или аллоТСК или интерферонс м. д. цитозара, или экспериментальные средства	

ПГО — полный гематологический ответ;
БЦО — большой цитогенетический ответ;
ПЦО — полный цитогенетический ответ;
БМО — большой молекулярный ответ;
КЭ — клональная эволюция (в Ph+ клетках).

(0,33–85 месяцев) для пациентов в поздней ХФ, соответственно.

Все пациенты, находились под наблюдением регионального гематолога, имели цитогенетическое подтверждение диагноза, проводился мониторинг клинического анализа крови в первые 3 месяца (до получения ПГО) — 1 раз в 2 недели, далее 1 раз в 3 месяца.

Цитогенетическое исследование костного мозга методом рутинного бандирования или флюоресцентной in situ гибридизации — до получения ПЦГО — 1 раз в 3 месяца, далее 1 раз в 6 месяцев.

Количественный молекулярный анализ bcr\abl методом полимеразной цепной реакции в реальном времени 1 раз в 3 месяца при наличии у больного полного цитогенетического ответа.

Результаты и обсуждение

В целом в исследованной группе вероятность достижения ПГО составила 92% (частота 85% (149/175)), при этом из анализа были исключены пациенты, имевшие ПГО на момент начала терапии ИМ [9].

Вероятность достижения ПЦГО в общей группе составила 86% (частота 64% (130/204)) [9].

Оценивались факторы, влияющие на достижение ПЦГО: в ранней ХФ этот показатель был сравнительно выше, чем в группе больных в поздней ХФ и составил 92 и 75% соответственно (p = 0,003) [9]. Также установлено, что при достижении ПГО к 3 месяцам терапии ИМ вероятность достижения ПЦГО у этих пациентов составляет 96%, а без ПГО на 3 месяца — 45% (p = 0,00) (рис. 2).

Частота БМО и ПМО по нашим данным составила 50% (59/117) и 37% (45/117), соответственно, что сопоставимо с результатами, полученными в исследовании IRIS [10]. Вероятность достижения БМО и ПМО зависит от времени достижения гематологического и цитогенетического ответов. Вероятность достижения БМО за период наблюдения 5 лет составила 64% у пациентов достигших ПГО к трем месяцам терапии иматиниба, у пациентов не достигших ПГО к 3 месяцам терапии этот показатель равен 0% (p < 0,05). Вероятность достижения ПМО у пациентов достигших ПЦГО к 12 месяцам терапии иматинибом составила 59%, у пациентов не достигших ПЦГО к данному сроку 26%, p = 0,06 (рис. 3).

Исходя из данных литературы представлялось интересным оценить значимость глубокого ответа. Удалось

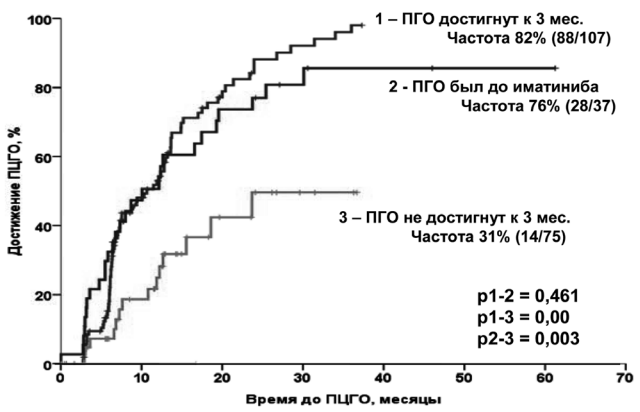

Рис. 2. Зависимость достижения ПЦГО от наличия ПГО к 3 месяцам терапии

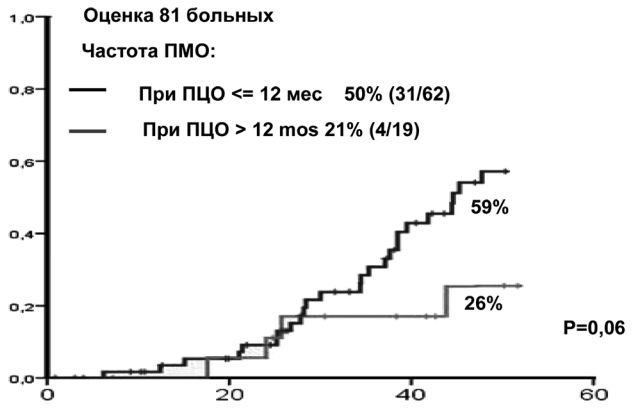

Рис. 3. Зависимость достижения ПМО от наличия ПЦГО к 12 месяцам терапии

выявить, что достигнутый ПЦГО значительно стабильнее у пациентов с БМО, чем без него: вероятность потери ПЦГО составляет 49 и 20%, соответственно (p = 0,003) (рис. 4)

В общей группе выживаемость без прогрессии в ФА и БК на 72 месяце от начала терапии ИМ составила 94% (частота прогрессии — 5,6% (12/221)).

Общая выживаемость (исключая пациентов, погибших от причин несвязанных с ХМЛ) за период наблюдения 9 лет составила 85%.Частота смертей от причин, связанных с ХМЛ составила 8,3%.(19/229).

Рис. 4. Зависимость потери ПЦГО от наличия БМО

Выводы

Таким образом, результаты, полученные при анализе результатов терапии пациентов с ХМЛ в Санкт-Петербурге и Ленинградской области сопоставимы с результатами международных рандомизировнных клинических исследований, что, по всей вероятности, достигается за счет следования рекомендациям ELN.

Выявлены несколько новых факторов прогноза эффективности проводимой терапии: вероятность достижения ПЦГО значимо выше у больных, достигнувших ПГО к 3 месяцам терапии, вероятность достижения большого молекулярного ответа выше у пациентов с ранним гематологическим и ранним цитогенетическим ответом, а наличие БМО является предиктором стойкого цитогенетического ответа, что обусловливает необходимость тщательного контроля и мониторинга больных ХМЛ в ходе терапии ИМ, необходимость своевременной интенсификации терапии при ее неэффективности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cortes J., Kantarjian H.M., O'Brien S.* Result of interferon-alpha therapy in patients with chronic myelogenous leukemia 60 years of age and older // American Journal of Medicine. — 1996. — Vol. 100. — P. 452–455.

2. *O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al.* Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia // NEJM. — 2003. — Vol. 348 (11). — P. 994–1004.

3. *Druker B., Guilhot F., O'Brien S. et al.* Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia // NEJM. — 2006. — Vol. 335(23). — P. 2408–2417.

4. *Deininger M., O'Brien S., Guilhot F. et al.* International randomized study of interferon vs STI571 80 month follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib // Blood. — 2009. — Vol. 114. — P. 462; abstract 1126.

5. *Palandri F. et al.* Treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib: importance of a stable molecular response // Clin. Cancer Res. — 2009. — Vol. 15(3). — P. 1059–1063.

6. *Hughes T.P. et al.* // Blood. — 2008. — Vol. 112. — P. 129–130; abstract 334.

7. *Baccarani M., Cortes J., Pane F. et al.* Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet // JCO. — 2009. — Vol. 27. — P. 6041–6051.

8. *Jabbour E. et al.* Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myelogenous leukemia: what is the optimal strategy? // Mayo Clin. Proc. — 2009. — Vol. 84. — P. 161–169.

9. *Abdulkadyrov K., Lomaia E., Zaritskey A.* Survival, cytogenetic, molecular responses in chronic myeloid leukemia chronic phase patients treated by imatinib: 9-year follow-up data from population St-Petersburg and Leningrad region database // Haematologica. — 2010. — P. 535; abstract 1319.

10. *O'Brien S.G. et al.* International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib (IM) // Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). — 2008. — Vol. 112. — Abstr. 186.

МЕХАНИЗМЫ ЗАЩИТЫ МИОКАРДА ПОД ДЕЙСТВИЕМ КРИСТАЛЛОИДНОЙ КАРДИОПЛЕГИИ — КЛЮЧ К ОПТИМИЗАЦИИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ КАРДИОПРОТЕКЦИИ

С.М. Минасян[1, 2], М.М. Галагудза[1, 2], Д.И. Курапеев[1], М.А. Снегирёв[3], М.С. Васильева[1, 3], Е.А. Боброва[1], И.В. Александров[1], Т.Д. Власов[1, 2]

[1]Институт экспериментальной медицины ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития России», Санкт-Петербург, РФ

[2]ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

[3]ГОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия

Минасян С.М. — младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, старший лаборант кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Галагудза М.М.* — д.м.н., директор Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; *Курапеев Д.И.* — к.м.н., заведующий НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. акад. В.А. Алмазова; *Снегирёв М.А.* — студент медицинского факультета ГОУ ВПО СПбГУ; *Васильева М.С* — лаборант-исследователь НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, студентка медицинского факультета ГОУ ВПО СПбГУ; *Боброва Е.А* — врач-кардиолог, ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; *Александров И.В.* — младший научный сотрудник НИЛ метаболизма миокарда Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова; *Власов Т.Д.* — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ микроциркуляции Института экспериментальной медицины ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова, заведующий кафедрой патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Минздравсоцразвития России», ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: galagoudza@mail.ru

Резюме.

Обзор посвящен обсуждению механизмов защиты миокарда в кардиохирургии под действием кристаллоидной кардиоплегии. Рассматриваются пути повышения эффективности интраоперационной кардиопротекции за счет подбора оптимальной комбинации основных протективных факторов кристаллоидных кардиоплегических растворов — электролитного состава, наличия энергетических субстратов и коллоидных компонентов, а также особенностей буферных свойств.

Ключевые слова: кристаллоидная кардиоплегия, кардиопротекция, кардиоплегический раствор, ишемия.

MECHANISMS OF MYOCARDIAL PROTECTION DURING CRYSTALLOID CARDIOPLEGIA — A KEY TO OPTIMIZATION OF THE INTRAOPERATIVE CARDIOPROTECTION

Minasyan S.M.[1, 2], Galagudza M.M.[1, 2], Kurapeev D.I.[1], Snegirev M.A.[3], Vasilyeva M.S.[1, 3], Bobrova E.A.[1], Alexandrov I.V.[1], Vlasov T.D.[1, 2]

[1]*Institute of Experimental Medicine, Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St.-Petersburg, Russia*

[2]*Pavlov Medical University, St.-Petersburg, Russia*

[3]*Medical Faculty, St.-Petersburg State University, St.-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Almazov Federal Hert, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkurativa st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: galagoudza@mail.ru

Abstract.

The review is focused on the mechanisms of myocardial protection against global ischemia in cardiac surgery with use of crystalloid cardioplegia. Intraoperative cardioprotection might be further improved by means of choosing optimal combination of major protective factors of crystalloid cardioplegic solutions — electrolyte composition, presence of energy metabolism substrates and colloid components as well as buffer systems.

Keywords: crystalloid cardioplegia, cardioprotection, cardioplegic solution, ischemia.

Статья поступила в редакцию: 10.02.2011, принята к печати: 27.02.2011

Введение

Совершенствование методов защиты миокарда от ятрогенной ишемии во время операций на сердце, сопровождающихся пережатием восходящей аорты, является актуальной задачей кардиохирургии и кардиоанестезиологии [1]. Среди предложенных методов защиты миокарда центральное место занимает кардиоплегия (КП) в различных вариантах ее исполнения [2, 3, 4]. Под КП понимают процедуру прерывисто-повторной перфузии коронарных сосудов сердца специальным кардиоплегическим раствором (КПР) с целью его принудительной остановки, уменьшения метаболических потребностей и создания условий для наилучшего перенесения сердцем ятрогенной глобальной ишемии, вызванной обратимым пережатием восходящей аорты. Существуют два пути введения КПР: антеградный и ретроградный. В первом случае КПР инфузируется в коронарные артерии сердца через корень аорты (стандартная методика), непосредственно в устья коронарных артерий или в аорто-коронарные шунты после наложения дистальных анастомозов [5]. В случае ретроградной КП инфузия КПР осуществляется в коронарный синус [6, 7]. Считается, что такой способ в сочетании с антеградным (антеретроградная КП) позволяет лучше доставить КПР ко всем участкам миокарда [8] и осуществить более быстрое и качественное охлаждение сердца, несмотря на наличие атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, которые препятствуют току КПР при антеградной КП [9, 10]. При выполнении антеградной КП давление КПР рекомендуется поддерживать на уровне 80–100 мм рт. ст. При выполнении ретроградной КП давление КПР во время его инфузии в коронарный синус должно быть на уровне 35–45 мм рт. ст. при сохранении объёмной скорости около 200 мл/мин.

По составу КПР все виды КП делятся на 2 группы: кровяная КП и кристаллоидная КП. В данном случае под термином «кристаллоидная КП» подразумевается любой КПР, не содержащий компонентов крови. Это несколько нарушает общепринятую терминологию, поскольку КПР, содержащие высокомолекулярные коллоидные компоненты (декстран, гидроксиэтилкрахмал и другие) также относятся к кристаллоидным КПР. Именно кристаллоидные КПР стали первыми применяться в клинической кардиохирургии. Основной задачей любого КПР является быстрая, качественная, принудительная остановка сердца путём обратимого прекращения его электрической и механической активности. Известно, что сердце в состоянии асистолии потребляет кислород и энергетические субстраты в значительно меньших количествах, чем работающее или фибриллирующее сердце, а уменьшение его метаболических потребностей является мощным фактором для защиты от ишемического повреждения. Работающее, гемодинамически нагруженное сердце при +37 °C потребляет порядка 10 мл O_2/мин, а остановленное сердце при той же температуре всего 1,0–1,1 мл O_2/мин [11].

По температуре КП подразделяется на холодовую и тепловую (изотермическую). При холодовой кристаллоидной КП должная температура КПР равняется +4–5 °C. Целевая температура миокарда при этом составляет +10–11 °C.

Механизмы наступления асистолии при выполнении кардиоплегии и вещества, вызывающие асистолию

Основным компонентом в составе любого КПР, вызывающим асистолию, является калий [12, 13]. При увеличении его концентрации в крови и внеклеточной

жидкости уменьшается трансмембранный градиент калия и уменьшается его пассивная диффузия из цитоплазмы кардиомиоцита в период потенциала покоя. Это приводит к подпороговой деполяризации мембраны кардиомиоцита (примерно до –55 мВ), вследствие чего величина мембранного потенциала, при достижении которой становится возможным открытие быстрых натриевых каналов, устремляется в сторону нулевого значения потенциала. Кроме того, увеличивается активность K-Na-АТФазы. Из-за этого резко уменьшается возбудимость кардиомиоцита и он теряет способность развивать потенциал действия, что приводит к прекращению электрической и механической активности миокарда [14]. Достаточно долго не был решён вопрос о должной концентрации калия, вызывающей качественную, обратимую остановку сердца. В настоящее время максимально известные концентрации калия в КПР составляют 32 ммоль/л, хотя чаще встречаются цифры в 25, 20, 16 ммоль/л и даже меньше. Концентрация калия в 10 ммоль/л уже достаточна для возникновения асистолии. Очень часто, особенно в случае использования кровяной КП, используемая концентрация ионов калия при выполнении первого эпизода КП выше, а при последующих инфузиях — ниже, так как необходима только для поддержания асистолии.

В настоящее время имеются немногочисленные попытки использовать вместо ионов калия другие вещества, вызывающие остановку сердца. Наиболее часто для этих целей рекомендуются аденозин, эсмолол, никорандил, ацетилхолин и тетродотоксин. Все эти препараты вызывают гиперполяризацию кардиомиоцита за счет блокады медленных кальциевых и быстрых натриевых каналов. Предполагается, что такое воздействие на процессы электровозбудимости мембраны лучше, чем деполяризация, вызванная калием, в плане более быстрого восстановления сократимости миокарда в период реперфузии и отсутствия возникновения блокад в проводящей системе сердца [15]. Ограниченное число экспериментальных работ показало возможность использования аденозина и эсмолола в качестве альтернативы калию, но в клиническую кардиохирургию эти методики до сих пор не вошли, хотя аденозин в составе КПР позиционируется не только как препарат, вызывающий асистолию, но и как кардиопротектор и антиаритмический препарат.

Для гиперполяризующей КП также возможно использование β-блокатора ультракороткого действия эсмолола [16]. На модели изолированного сердца крысы эсмолол вызывал асистолию в дозе 250 мг/л, а после прекращения инфузии эсмолола наблюдалось полное восстановление параметров работы сердца [17]. В клиническом исследовании [18] при операциях по поводу стеноза аортального клапана в условиях ретроградной кровяной постоянной кардиоплегии в 2 группах больных использовали стандартную гиперкалиевую и эсмололовую кардиоплегию. Достоверной разницы получено не было, из чего авторы сделали вывод, что КП с применением эсмолола обеспечивает адекватную кардиопротекцию (причем в сердцах с гипертрофией левого желудочка). Однако в данном случае КП выполнялась в постоянном режиме и ишемии миокарда при этом не было.

Подводя итог, следует отметить, что при использовании эсмолола как компонента для КПР положительный результат отмечен в том случае, когда эсмололсодержащая КП использовалась в режиме постоянной коронарной перфузии, и ишемия, как таковая, в этих работах не изучалась. Естественно, сам факт постоянной перфузии и отсутствия ишемии сказывается на состоянии миокарда более благоприятно, чем стандартная интермиттирующая КП, и, возможно, именно этим и можно объяснить превосходство эсмололсодержащей КП. В то же время об использовании эсмолола в составе КПР в случае введения его в стандартном, интермиттирующем режиме данных крайне мало, видимо, при таком использовании результат отрицательный.

Электролитный состав кардиоплегических растворов

Важное значение для действия КПР имеет содержание в нём таких ионов, как магний, натрий и кальций. Ионы магния в высоких концентрациях также вызывают прекращение электрической и механической активности кардиомиоцитов за счет конкурентного блокирования кальциевых каналов и аллостерической инактивации кальциевых насосов плазмалеммы и эндоплазматической сети клетки. Большинство КПР содержат ионы магния в повышенной концентрации (обычно не более 16 ммоль/л при физиологической концентрации 1,2 ммоль/л), но только в сочетании с ионами калия. Однако ведущая роль в индукции асистолии всё равно отдается действию калия, а магнию приписывается метаболическое действие. Тем не менее, имеются данные, убедительно показывающие возможность полного отказа от повышенных концентраций ионов калия в КПР в расчете на действие только ионов магния — в экспериментах такие КПР вызывали асистолию и по эффективности оказались сопоставимы с гиперкалиевыми КПР [19]. В результате было доказано, что гипермагниевая КП по принудительной асистолии оказалась наравне с калиевой, кроме того, гипермагниевая КП оказалась лучше в плане профилактики эндотелиальной дисфункции. В некоторых работах указывается на преимущество гиперкалиевой КП с повышенным уровнем магния в ней перед гиперкалиевой с физиологической концентрацией магния [20]. В экспериментальном исследовании на модели перфузии изолированного сердца крысы кардиоплегическими растворами с уровнем калия 5 ммоль/л и уровнем магния 16, 25, 35 и 50 ммоль/л в сравнении с КПР госпиталя св. Томаса №2 [21], было установлено, что нормокалиевая гипермагниевая КП обеспечивает высокий уровень кардиопротекции, а оптимальная концентрация ионов магния в таком варианте КП составляет 25 ммоль/л. Еще одним возможным перспективным направлением является применение кровяного КПР с повышенным уровнем магния в сочетании с лидокаином, который по эффективности приближается к гиперкалиевому КПР [22].

Все известные к настоящему времени кристаллоидные КПР в зависимости от концентрации ионов натрия

делятся на внеклеточные и внутриклеточные [12]. Это весьма условное деление основано на соответствии концентрация ионов натрия в КПР таковой для интерстициальной жидкости или для цитоплазмы. Во внеклеточных растворах концентрация ионов натрия составляет 110–145 ммоль/л и либо соответствует, либо несколько ниже таковой в плазме крови, а во внутриклеточных КПР ионов натрия содержится значительно меньше — не более 15–35 ммоль/л. Такая разность концентраций делает возможным переход клетки из состояния потенциала покоя в потенциал действия за счет быстрого входа ионов натрия внутрь клетки через открывшиеся потенциалзависимые натриевые каналы [14].

Как известно, натрий является основным внеклеточным катионом, он определяет осмотическое давление внеклеточной жидкости и плазмы крови. Колебания его концентрации в обе стороны от физиологической нормы приводят к тяжёлым электролитным нарушениям. Поскольку КПР в момент его инфузии в коронарные сосуды сердца исполняет роль кровезаменителя, то вполне логично предположить, что концентрация натрия в нем должна быть нормальной. Собственно, некоторые кристаллоидные КПР таковую и имеют, а при использовании кровяной КП уровень натрия соответствует нормальным значениям в крови (с поправкой на разведение кардиоплегической крови кристаллоидным раствором, как это делается в стандартной ситуации). Однако желание уменьшить возбудимость кардиомиоцитов при выполнении кардиоплегии привело исследователей к мысли о необходимости снизить концентрацию натрия в интерстиции миокарда, а для этого требуется КПР с пониженным уровнем натрия, т.к. именно вход натрия внутрь клетки по градиенту концентрации приводит к возникновению потенциала действия. С другой стороны, под влиянием высоких концентраций ионов калия, магния или веществ, вызывающих остановку сердца, натриевые каналы инактивируются и возбуждения кардиомиоцита не происходит, поэтому не исключено, что концентрация натрия в КПР принципиального значения не имеет. Восстановление сократимости миокарда в течение длительного времени является проблемой для внутриклеточных КПР [23]. Что касается осмолярности, считается, что КПР должен быть немного гиперосмолярнее, чем плазма крови [24, 5]. Внеклеточные КПР получили несколько большее распространение, чем внутриклеточные в силу своей простоты, дешевизны и более быстрого восстановления сократимости сердца в период реперфузии. Так, при сравнении применения Кустодиола (внутриклеточный КПР) и Консола (внеклеточный КПР) у больных, подвергнутых кардиохирургическим операциям, спонтанное восстановление синусового ритма отмечалось в 40% при использовании Кустодиола и в 84% при использовании Консола [25]. При этом параметры гемодинамики в постперфузионном периоде оказались схожими, в обеих группах защита миокарда оказалась эффективной. Кардиопротективный эффект внутриклеточных КПР в ряде случаев оказался достаточно выраженным, однако, трудно сказать, является ли это следствием именно низкой концентрации натрия, или наличием в этих растворах других веществ, улучшающих буферные свойства и повышающих осмолярность, которые невозможно добавить во внеклеточные КПР из-за лимита по предельно допустимой осмолярности. В качестве примера можно привести раствор Кустодиол, содержащий 180 ммоль/л гистидина и 18 ммоль/л гистидина-моногидрохлорида. Ни в один внеклеточный КПР нельзя ввести подобную концентрацию гистидина, не превысив верхний предел осмолярности.

Кальций принимает участие в электрогенезе кардиомиоцитов и в сокращении. Известно, что увеличение концентрации кальция в цитоплазме мышечной клетки, в том числе в кардиомиоците, приводит к увеличению силы сокращения. Отсутствие ионов кальция в растворе, протекающем через коронарные сосуды, делает невозможным сокращение миокарда и генерацию потенциала действия в кардиомиоцитах. Все это привело на первых порах внедрения КП к попыткам полностью исключить ионы кальция из состава КПР. Однако позднее выяснилось, что длительное отсутствие кальция в крови и интерстициальной жидкости приводит к значительному возрастанию чувствительности плазмалеммы к кальцию и резкому усилению проницаемости кальциевых каналов плазмалеммы после восстановления концентрации кальция до физиологических значений. Это так называемый «кальциевый парадокс», который проявляется в первые моменты начала перфузии сердца нормокальциевыми растворами или цельной кровью [11, 26, 27]. Он проявляется нарушением расслабления миокарда (диастолической дисфункцией), что приводит к значительному уменьшению ударного объема и острой сердечной недостаточности. Кроме того, увеличение концентрации внутриклеточного кальция является одним из факторов, запускающих апоптоз, который вносит существенный вклад в формирование необратимого повреждения миокарда при глобальной ишемии. К настоящему времени лишь некоторые внутриклеточные КПР не содержат ионов кальция. Для внеклеточных КПР считается необходимым минимальный уровень кальция порядка 0,3 ммоль/л и для профилактики кальциевого парадокса снижать его не рекомендуется [28]. Обычно, в большинстве используемых внеклеточных КПР прослеживается более-менее четкая корреляция между концентрацией кальция и натрия.

Роль энергетических субстратов как компонентов КПР

Включение энергетических субстратов в состав КПР давно рассматривается как важный фактор, улучшающий кардиопротективный потенциал КПР. В условиях глобальной ишемии анаэробный гликолиз — это единственно возможный путь получения энергии, пусть и менее эффективный, чем окислительное фосфорилирование. Учитывая, что запас гликогена в кардиомиоцитах истощается достаточно быстро после начала ишемии и на его мобилизацию также нужна энергия, представляется перспективным добавление в КПР глюкозы. Если за основу взять внутриклеточный КПР, то концентрация в нем глюкозы может быть значительной. Однако в результате анаэробного гликолиза образуется лактат, а это приводит к усугублению уже имеющегося внутриклеточного ацидоза, что является отрица-

тельным последствием использования такого КПР. Кроме того, по мере утилизации глюкозы клеткой осмолярность внеклеточной жидкости будет резко уменьшаться, а осмолярность цитоплазмы — нарастать, что может привести к увеличению внутриклеточного отёка и последующей гибели кардиомиоцитов. С другой стороны, значительное понижение внутриклеточного pH приводит к ингибированию лимитирующего скорость гликолиза фермента фосфофруктокиназы, в результате чего анаэробный гликолиз вообще может остановиться.

Таким образом, вопрос о необходимости включения в КПР глюкозы остается открытым. По некоторым экспериментальным данным, небольшие концентрации глюкозы в КПР улучшают его кардиопротективные свойства, так добавление глюкозы в КПР госп. св. Томаса № 2 улучшает постишемическое восстановление сократимости миокарда [29]. В этой же работе указывается, что в КПР уровень глюкозы 20 ммоль/л не имеет преимуществ перед уровнем 7–11 ммоль/л.

Эффективность использования различных буферных систем в составе кардиоплегических растворов

Ишемическое повреждение неизбежно связано с развитием внутриклеточного ацидоза [11], а его коррекция является актуальной задачей. В кристаллоидных КПР буферных систем либо вообще нет, либо их емкость недостаточна и они представлены в основном наличием бикарбонат-аниона. Некоторые кристаллоидные КПР содержат гистидиновый буфер (Кустодиол), трометаминовый буфер, что положительно сказывается на их кардиопротективном потенциале. Значения pH в КПР обычно варьирует в интервале 6,9–7,8, но при этом не является важным для КПР показателем, поскольку может не соответствовать величине буферной ёмкости КПР. Более того, повышение pH выше нормы приводит к нарушению диссоциации актомиозиновых мостиков [30], что ухудшает диастолическую функцию миокарда, а резкое восстановление pH после длительного внутриклеточного ацидоза только усиливает реперфузионное повреждение и резко нарушает трансмембранный транспорт ионов, что способствует развитию реперфузионных нарушений ритма [31]. Таким образом, оптимальным вариантом является pH в пределах физиологической нормы (около 7,4), но в сочетании с высокой буферной емкостью по кислоте, чтобы при насыщении среды протонами pH оставался на исходном уровне. Простое увеличение значения pH не приводит к положительному результату, так как при отсутствии достаточной буферной емкости значения pH быстро снизятся.

Таким образом, в настоящее время существует несколько основных подходов к нормализации кислотно-основного состояния саркоплазмы кардиомиоцитов с помощью КПР: 1) обеспечение адекватной доставки к миокарду кислорода с целью увеличить аэробный метаболизм, 2) увеличение буферной ёмкости КПР путем включения буферов, связывающих протоны, 3) увеличение частоты выполнения КП и объема КПР для каждого эпизода КП с целью улучшения удаления метаболитов, в первую очередь лактата, из миокарда.

Наиболее просто реализуемой, безопасной и естественной является бикарбонатная буферная система. В кристаллоидном КПР отсутствуют сывороточные белки и гемоглобин, поэтому из буферных систем крови остаются только бикарбонатная и фосфатная. Очевидно, что КПР должен содержать бикарбонат-анион в концентрации не меньшей, чем в плазме. Тем не менее, подавляющее количество известных, распространённых кристаллоидных КПР бикарбонат в такой концентрации не содержат, а вопрос о возможности и полезности содержания бикарбоната выше физиологической нормы требует экспериментального изучения. Возможность использования в составе кристаллоидного КПР компонентов других буферных систем существует и она уже реализована в КПР Кустодиол (гистидиновый буфер), также иногда используется трометаминовый буфер.

Коллоидные высокомолекулярные вещества в составе КПР

Эти соединения широко используются в качестве компонентов растворов для инфузионной терапии [32, 33]. Цель добавления их в растворы — создание онкотического давления, роль которого сводится к поддержанию баланса объёма вне- и внутрисосудистой жидкости. Кроме того, коллоидные компоненты, находясь во внеклеточном пространстве, регулируют движение воды через плазмалемму клеток и препятствуют внутриклеточному отеку и набуханию. Все это делает возможным и даже желательным включение коллоидных компонентов в состав кристаллоидных КПР (для кровяной КП такой необходимости нет, так как там имеется плазменный альбумин). Однако лишь небольшое число известных кристаллоидных КПР содержат коллоидные компоненты, например «Консол».

К настоящему времени имеется немного данных о том, какие высокомолекулярные вещества лучшим образом подходят для КПР. Их размер должен не позволять им выходить из внутрисосудистого пространства и проникать через плазмалемму клеток в цитоплазму. Иначе получится обратный эффект — вещество попадет в интерстиций или в цитоплазму и будет способствовать возникновению отека за счет выхода воды из клетки по осмотическому градиенту. Через микроциркуляторное русло не могут проникать в интерстиций вещества с молекулярной массой более 60 000 Да, и коллоидные препараты в составе КПР должны удовлетворять этому требованию. Во-вторых, не решен вопрос с должным онкотическим давлением КПР. Возможно, оно должно соответствовать таковому для плазмы крови (25–30 мм рт. ст.) или быть немного выше для профилактики отёка интерстиция, кардиомиоцитов и эндотелиоцитов.

В настоящее время практически единственным кристаллоидным КПР, содержащим коллоидные компоненты, является «Консол». Входящий в его состав полиглюкин имеет молекулярную массу 60 000 Да, что является приемлемым значением. Однако желательно, чтобы коллоидный компонент имел более высокую молекуляр-

ную массу, так как вследствие ишемически-реперфузионного повреждения проницаемость стенки микрососудов возрастает, вещества с молекулярной массой меньше 60 000 Да могут проникать в интерстиций. Поэтому в качестве коллоидной основы для КПР лучше использовать компонент с более высокой, чем 60 000 Да, молекулярной массой. При этом коллоидно-осмотическое давление уже в интерстиции за счет накопления в нем высокомолекулярных веществ будет расти и способствовать поступлению воды из внутрисосудистого компартмента в интерстиций, а затем и в клетку, что только увеличит интерстициальный и внутриклеточный отек.

Для профилактики и лечения отека тканей давно используется маннитол, который рекомендован для лечения отека мозга, как осмотический диуретик [34], также он входит в состав некоторых КПР (в частности, Кустодиола). Этот препарат не проникает через клеточную мембрану, а его низкий молекулярный вес позволяет получить высокое осмотическое давление при небольшой массовой концентрации препарата. Кроме того, имеются данные [35, 36], что маннитол обладает свойствами скевенджера свободных радикалов кислорода и благодаря этому также может быть полезен как компонент КПР, а также раствора для реперфузии миокарда. Маннитол не токсичен и быстро выводится почками. Учитывая все вышесказанное, логично предположить, что добавление маннитола в кристаллоидный КПР приведет к усилению кардиопротективных свойств КПР за счет предотвращения внутриклеточного отека кардиомиоцитов [37]. Однако, учитывая его небольшую молекулярную массу, при увеличении проницаемости стенки микрососудов при ишемии-реперфузии, можно ожидать противоположного эффекта за счет выхода маннитола в интерстиций.

В заключении следует отметить, что центральным звеном в методике кристаллоидной кардиоплегии является сам кардиоплегический раствор, варианты химического состава которого многообразны. Совершенствование современных кристаллоидных кардиоплегических растворов и разработка новых, более эффективных, являются актуальной задачей современной кардиоанестезиологии и перфузиологии.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 годы» (государственный контракт № 16.512.11.2043).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Piper H.M., Siegmund B., Ladilov Yu.V. et al.* Calcium and sodium control in hypoxic-reoxygenated cardiomyocytes // Basic Res Cardiol. — 1993. — Vol. 88, № 5. — P. 471–482.

2. *Мищенко Е.Б., Лурье Г.О., Осипов В.П.* Защита миокарда при операциях с искусственным кровообращением // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1991. — № 12. — С. 52–55.

3. *Бокерия Л.А., Мовсесян Р.Р., Мусина Р.А.* Актуальные вопросы интраоперационной защиты миокарда (кардиоплегия) // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1998. — № 5. — С. 63.

4. *Бокерия Л.А., Нисневич Э.Д., Лушкин А.В. и соавт.* Защита миокарда при операциях аортокоронарного шунтирования // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2000. — № 4. — С. 29–31.

5. *Бураковский В.И., Бокерия Л.А., Бухарин В.А. и соавт.* Сердечно-сосудистая хирургия: руководство / Под ред. В.И. Бураковского и Л.А. Бокерии. — 2-е изд., доп. — М.: Медицина, 1996. — 768 с.

6. *Семагин А.П.* Ретроградная защита миокарда в кардиохирургии. Обзор // Хирургия. — 1989. — № 1. — С. 114–118.

7. *Семеновский М.Л., Соколов В.В., Честухин В.В.* Гемодинамическая оценка эффективности сохранения подклапанных структур при протезировании митрального клапана // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1990. — № 9. — С. 21–26.

8. *Курапеев И.С., Лобков А.В., Рубинчик В.Е. и соавт.* Использование анте-ретроградной кардиоплегии при аортокоронарном шунтировании у больных со сниженной контрактильностью миокарда // Мат. 2-го Всеросс. съезда по экстракорпоральным технологиям. — Казань. — 1999. — С. 40–41.

9. *Гордеев М.Л., Крятова Т.В., Сухова И.В. и соавт.* Прогнозирование непосредственных результатов операции прямой реваскуляризации миокарда на основе анализа факторов риска // Вестник аритмологии.– 2001.– № 21.– С. 59–63.

10. *Sandhu A.A., Spotnitz H.M., Dickstein M.L. et al.* Retrograde cardioplegia preserves myocardial function after induced coronary air embolism // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1997. — Vol. 113, № 5. — P. 917–922.

11. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. — М.: Медицина, 1984. — 272 с.

12. *Бунатян А.А., Трекова Н.А., Мещеряков А.В. и соавт.* Руководство по кардиоанестезиологии / под ред. А. А. Бунатяна, Н. А. Трековой. — М., 2005. — 688 с.

13. *Shiroishi M.S.* Myocardial protection: the rebirth of potassium-based cardioplegia // Tex. Heart Inst. J. — 1999. — Vol. 26, № 1. — P. 71–86.

14. *Барабанов С.В., Евлахов В.И., Пуговкин А.П. и соавт.* Основы физиологии сердца / Под ред. Б.И. Ткаченко. — 2-е изд., перераб. и дополн. — СПб.: Спецлитература, 2001. — 145 с.

15. *Chambers D.J., Hearse D.J.* Developments in cardioprotection: «polarized» arrest as an alternative to «depolarized» arrest // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68, № 5. — P. 1960–1966.

16. *Mehlhorn U., Sauer H., Kuhn-Regnier F. et al.* Myocardial beta-blockade as an alternative to cardioplegic arrest during coronary artery surgery // Cardiovascular Surgery. — 1999. — Vol. 7, № 5. — P. 549–557.

17. *Pirk J., Kolar F., Ost'adal B. et al.* The effect of the ultrashort beta-blocker esmolol on cardiac function recovery: an experimental study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 1999. –Vol. 15, № 2. — P. 199–203.

18. *Scorsin M., Mebazaa A., Al Attar N. et al.* Efficacy of esmolol as a myocardial protective agent during continuous retrograde blood cardioplegia // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 125, № 5. — P. 1022–1029.

19. *Tofukuji M., Stamler A., Li J. et al.* Effects of magnesium cardioplegia on regulation of the porcine coronary circulation // J. Surg. Res. — 1997. — Vol. 69, № 2. — P. 233–239.

20. *Resatoglu A.G., Demirturk O.S., Yener N. et al.* Magnesium decreases cardiac injury in patients undergoing coronary artery bypass surgery // Ann. Saudi Med. — 2004. — Vol. 24, № 4. — P. 259–261.

21. *Maruyama Y., Chambers D.J.* Experimental myocardial protection: efficacy of a novel magnesium-based cardioplegia (RS-C) compared to St Thomas' Hospital cardioplegic solution // Inter-

active Cardiovascular and Thoracic Surgery. — 2008. — № 7. — P. 745–749.

22. *Yamaguchi S., Watanabe G., Tomita S. et al.* Lidocaine-magnesium blood cardioplegia was equivalent to potassium blood cardioplegia in left ventricular function of canine heart // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 6, № 2. — P. 172–176.

23. *Ашихмина Е.А.* Эхокардиографический мониторинг функции сердца при дилатационном поражении левого желудочка во время хирургической коррекции недостаточности митрального клапана с применением различных методик кардиоплегии. // Автореферат на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. — М., 2006.

24. *Локшин Л.С., Лурье Г.О., Дементьева И.И.* Искусственное и вспомогательное кровообращение в сердечно-сосудистой хирургии. Практическое пособие. — М.: Пресса, 1998. — 212 с.

25. *Zhidkov I.L., Kozhevnikov V.A., Ivanov V.A. et al.* Comparative evaluation of clinical use of cardioplegic solutions custodiol and konsol in the correction of cardiac valvular diseases // Anesteziol Reanimatol. — 2006. — № 2. — P. 13–18.

26. *Алабовский В.В., Хамбуров В.В., Винокуров А.А.* Некоторые механизмы защитного действия аденозина при «кальциевом» парадоксе // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 7. — С. 889–901

27. *Hearse D.J., Humphrey S.M., Bullock G.R.* The oxygen paradox and the calcium paradox: two facets of the same problem? // J Mol Cell Cardiol. — 1978. — Vol. 10. — № 7. — P. 641–668.

28. *Островский Ю.П.* Хирургия сердца. — М: Медицинская литература, 2007. — 560 с.

29. *Oppell U.O., Du Toit E.F., King L.M. et al.* St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. Beneficial effect of glucose and multidose reinfusions of cardioplegic solution // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 102, № 3. — P. 405–412.

30. *Быков В.Л.* Частная гистология человека. — СПб: Сотис, 1999. — 300 с.

31. *Литвицкий П.Ф., Демуров Е.А.* Реперфузия, реоксигенация, гипероксия миокарда. — М.: ВИНИТИ, 1993. — 147 с.

32. *Барышев Б.А.* Кровезаменители: Справочник для врачей. — СПб.: Человек, 2001. — 96 с.

33. *Марино П.Л.* Интенсивная терапия, пер. с англ. — М.: Гоэтар Медицина, 1998. — 640 с.

34. *Харкевич Д.А.* Фармакология с общей рецептурой. — М.: Гоэтар Медицина, 2001. — 408 с.

35. *Ouriel K., Ginsburg M.E., Patti C.S. et al.* Preservation of myocardial function with mannitol reperfusate // Circulation. — 1985. — Vol. 72, № 3/2. — P. II254–II258.

36. *Larsen M., Webb G., Kennington S. et al.* Mannitol in cardioplegia as an oxygen free radical scavenger measured by malondialdehyde // Perfusion. — 2002. — Vol. 17, № 1. — P. 51–55.

37. *Kloner R.A., Reimer K.A., Willerson J.T. et al.* Reduction of experimental myocardial infarct size with hyperosmotic mannitol // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. — 1976. — Vol. 151. — P. 677–683.

ТКАНЕВАЯ ИНЖЕНЕРИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Д.И. Курапеев, А.В. Лаврешин

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», Санк-Петерург, Россия

Курапеев Д.И. — к.м.н., заведующий НИЛ биопротезирования и кардиопротекции Института экспериментальной медицины ФГУ “Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ”; Лаврешин А.В. — клинический ординатор ФГУ “Федеральный ЦентрССердца, крови и эндокринлогии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ”.

Контактная информация: ФГУ “Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ”, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. Тел.: +7-921-7745786. Email: dkurapeev@gmail.com (Курапеев Дмитрий Ильич).

Резюме.

Имеющиеся осложнения, связанные с протезированием клапанов сердца, диктуют необходимость развития новых методов изготовления протезов клапанов. Одним из таких методов является тканевая инженерия клапанов сердца. Клапаны, изготовленные методом тканевой инженерии, являются биосовместимыми, прочными, длительно служащими, не требуют антикоагулянтной терапии, а главное, способны к регенерации и росту вместе с ростом сердца реципиента. Наиболее развитым направлением тканевой инженерии клапанов сердца является их децеллюляризация, то есть создание бесклеточного матрикса, который возможно заселить клетками-предшественниками пациента и имплантировать. В этом обзоре рассмотрены основные способы и методы децеллюляризации, их качество и способность влиять на структурные и биомеханические свойства алло- и гомографтов.

Ключевые слова: тканевая инженерия клапанов сердца, децеллюляризация, экстрацеллюлярный матрикс.

TISSUE ENGINEERING OF HEART VALVES

D.I. Kurapeev, A.V. Lavreshin

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341, Phone: +7-921-7745786. Email: dkurapeev@gmail.com (Dmitri I. Kurapeev — MD, PhD, Chief scientific research laboratory for bioprosthesis and cardioprotection).

Abstract.

Implantation of artifitial heart valve prostheses is assotiated with several serious complications. Therefore, there is a need in new approaches of preparing heart valve prostheses. One of such approaches is heart valve tissue engineering. Tissue engineered heart valves are to be biocompatible, durable, long-life, no necessity in anti-trombotic therapy, and they have potential to grow and regenerate with host. The most developed method of heart valve tissue engineering is decellularization, i.e. preparing an extracellular matrix, which has potential in recellularize with stem host-cells and then implant it. This review focuses on methods of decellularization of heart valves and their ability to change structural and biomechanical properties of allo- and homografts.

Keywords: heart valve tissue engineering, decellularization, extracellular matrix.

Введение

Операции по поводу заболеваний клапанного аппарата сердца занимают весомую долю среди всех кардиохирургических вмешательств. Так, число пациентов по всему миру, нуждающихся в протезировании клапанов сердца, в 2005 году составило 290000 человек. Ожидается, что эта цифра должна утроиться к 2050 году и составить 850000 человек [1]. При этом финансовая сторона вопроса мягко говоря впечатляет — мировые продажи на рынке протезов клапанов возросли с 910 миллионов долларов в 2002 году до 1 миллиарда долларов в 2005 году. Не смотря на то, что качество, дизайн и свойства протезов клапанов сердца постоянно совершенствуются, они не могут сравниться по своим свойствам с нативными клапанами. Наиболее частыми осложнениями после имплантации механических протезов являются тромбоэмболии, требующие постоянной антикоагулянтной терапии, кровотечения, сопряженные с этой терапией, плохие гемодинамические параметры и протезный эндокардит. Биологические протезы решают некоторые из этих осложнений, однако имеют ряд своих серьезных проблем, главными из которых являются кальцификация и биодеградация, требующие репротезирования через 10 — 15 лет, отсутствие возможности роста и протезный эндокардит [6]. Необходимость устранения этих осложнений, а также максимального приближения к структуре и функции естественных клапанов сердца, диктует потребность в осуществлении следующего шага в разработке и производстве протезов клапанов сердца. Этим логическим шагом является тканевая инженерия [2].

Создание клапана посредством тканевой инженерии является комбинацией сложных задач, ключом к решению которых служит полное и глубокое понимание структуры и функции клапана. Нормальный клапан состоит из специализированных клеток и экстрацеллюлярного матрикса, способных отвечать и ремоделироваться в ответ на различные механические нагрузки и воздействия [3]. Открываясь и закрываясь 40 миллионов раз в год, клапан сердца от раза к разу подвергается изменениям в форме и размерах, нагрузке на створки и поддерживающие клапан структуры [4]. Клапан сердца, изготовленный посредством тканевой инженерии, должен не только успешно адаптироваться к этим деформациям, но также обладать соответствующими гибкостью, прочностью, быть легко имплантируемым, долговечным, устойчивым к инфекции, атромбогенным, и, что особенно актуально для детской кардиохирургии, обладать способностью к ремоделированию и росту вместе с ростом других структур сердца (табл. 1).

Структура клапана сердца

Микроскопически створки клапана сердца состоят из трех слоев: желудочкового, в состав которого входят радиально ориентированные волокна эластина, фиброзного, состоящего из коллагеновых волокон, ориентированных по окружности, и расположенного между ними губчатого слоя, богатого гликозаминогликанами. Вместе коллаген, эластин и гликозаминогликаны образуют экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) [5]. ЭЦМ определяет длительность работы и биофизические свойства клапана. Комплексная перестройка слоев во время сердечного цикла позволяет компенсировать нагрузки, обусловленные кровяным давлением и изменением формы и размеров при движении створок. Коллагеновые волокна фиброзного слоя составляют наиболее сильную часть створки, ответственную за противостояние нагрузкам во время диастолы, а также

Таблица 1

СВОЙСТВА И ХАРАКТЕРИСТИКИ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ ПРОТЕЗОВ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Оптимизируемое свойство	Классические протезы (механические, биопротезы)	Тканевая инженерия
Закрытие створок	Быстрое и полное	Быстрое и полное
Площадь поверхности и размер	Меньше чем у нативных клапанов	Лучше
Механические свойства	Стабильные	Стабильные
Хирургическая имплантация	Проста и перманентна	Проста и перманентна
Риск тромбозов	Да, особенно у механических клапанов, требующих антикоагулянтной терапии, которая может служить причиной кровотечений	Нет, эндотелиальная поверхность предотвращает тромбообразование
Риск структурной дисфункции	Да, более характерна для биопротезов	Устойчивы к деградации и кальцификации
Риск инфекции	Всегда присутствует	Устойчивы к инфекции
Жизнеспособность	Нет	Да, способны к репарации повреждений, ремоделированию и потенциальному росту с пациентом

From:
Ann Biomed Eng. 2006 December; 34(12): 1799–1819.
Published online 2006 October 12. doi: 10.1007/s10439-006-9163-z.
Copyright © Springer Science+Business Media, Inc. 2006

ответственны за коаптацию створок во время диастолы, когда поверхность створки максимальна. Коллагеновые волокна являются инэластичными и неспособны выдерживать нагрузки на растяжение, поэтому макроскопически они имеют складки, которые позволяют увеличивать площадь створки с минимальным стрессом во время закрытия клапана. В открытом состоянии эластин растягивается, в то время как коллагеновый слой образует складчатую структуру, при закрытии клапана коллагеновые волокна расправляются, и нагрузка смещается от эластина к коллагену. Эластин восстанавливает сокращенную конфигурацию створок во время систолы. Губчатый слой является своеобразной подушкой, которая принимает, абсорбирует и гасит энергию удара струи крови во время систолы [6].

Клеточный состав клапанов сердца представлен несколькими типами клеток: эндотелиальные клетки (ЭК) и интерстициальные клетки (ИК) (фибробласты, миофибробласты, гладкомышечные клетки и нервные клетки). ЭК создают атромбогенную поверхность клапана и контролируют иммунные и воспалительные реакции. Клапанные ЭК отличаются от сосудистых ЭК реакцией на механический стресс — в сосудах клетки эндотелия залегают параллельно потоку крови, в клапанах — перпендикулярно [7]. Кроме того, ЭК способны модулировать функцию интерстициальных клеток [8].

ИК — наиболее многочисленная группа клеток. Они синтезируют ЭЦМ и энзимы, разрушающие его (матриксные металлопротеиназы — ММП), и их ингибиторы, осуществляя таким образом ремоделирование ЭЦМ. ИК являются динамической популяцией, включающей различные фенотипы — от фибробластов до миофибробластов, и эти фенотипы регулируются и определяются условиями окружающей среды [9]. Фибробласты являются фенотипом, экспрессирующимся в спокойном состоянии у здоровых взрослых людей. Они характеризуются наличием виментина и низким содержанием альфа-гладкомышечного актина, ММП-13 и немышечного миозина тяжелых цепей (SMemb) [10]. Миофибробласты являются фенотипом ИК, которые присутствуют во время развития и созревания клапана, при некоторых заболеваниях (миксоматозные дегенерации митрального клапана), а также в клапанах, изготовленных методом тканевой инженерии. Этот фенотип способен активно синтезировать и ремоделировать матрикс и участвует в процессе заживления повреждений [11]. Оба этих фенотипа вместе обеспечивают стабильность и целостную структуру клапана и вовлечены в синтез и ремоделирование клапанного ЭЦМ.

Модели тканевой инженерии клапанов сердца

Первой попыткой создать клапан методом тканевой инженерии были исследования Grimm et al. в 1991 г. Эта группа исследователей университета Виенны занималась исследованием роста эндотелиальных клеток на бычьем перикарде, фиксированном в глутаральдегиде [12]. При этом было показано, что инактивация глутарового альдегида L-глутамовой кислотой улучшает результаты роста эндотелиальных клеток на поверхности перикарда, что может служить основой для новых технологий производства биопротезов с улучшенными свойствами. Однако дальнейшее развитие эта работа не получила.

Классическая парадигма тканевой инженерии включает в себя: 1. Создание каркасной основы - матрицы, которая 2. Заселяется клетками, 3. In-vitro стадия — формирование ткани с использованием биореактора, моделирующего физиологические, метаболические и механические условия окружающей среды нормальных тканей, с последующей имплантацией и 4. In-vivo стадией роста и ремоделирования тканей [13]. Ключевыми физиологическими процессами, происходящими во время in-vitro и in-vivo стадий являются пролиферация и миграция клеток, продукция и организация ЭЦМ, деградация матрицы и ремоделирование ткани. На стадии in-vivo на формирование ткани влияют воспалительные клетки хозяина. Также существует альтернативная парадигма тканевой инженерии, включающая в себя создание матрицы, незаселенной клетками, однако снабженной определенной «биологической информацией» для in-vivo привлечения, адгезии и развития на своей поверхности эндогенных клеток-прекурсоров хозяина, циркулирующих в крови [6].

Описанные парадигмы реализуются посредством нескольких подходов:

1. Децеллюляризация тканей с последующим заселением ее клетками или без такового и имплантацией;
2. Использование синтетических рассасывающихся матриц;
3. Полимеризованные биологические экстрацеллюлярные матрицы с захваченными в них клетками [14].

В настоящей статье мы остановимся более подробно на создании клапанов методом децеллюляризации.

Децеллюляризация клапанов сердца

Смыслом данного подхода к реализации изготовления клапана методом тканевой инженерии является осознание того факта, что основную антигенную нагрузку алло- и ксенографтов несет в себе клеточный дебрис. Несоответствие иммуногистосовместимости более актуально для имплантируемых ксенографтов, чем для аллографтов [14]. Кроме того, ксенографты необходимо фиксировать в глутаровом альдегиде, который является причиной цитотоксических и других побочных реакций. Длительность работы биопротезов, фиксированных в глутаровом альдегиде, ограничена процессами кальцификации и деградации. Клетки и клеточные мембраны ксенографтов провоцируют раннюю кальцификацию биопротеза [15], при этом установлена прямая связь между специфическим иммунным ответом в организме рецепиента посредством антител и кальцификацией [16]. Концепция децеллюляризации направлена на то, чтобы решить эту проблему.

Человеческие аллографты, имплантируемые в настоящее время, не проходят процедуру индивидуального подбора совместимости с реципиентом, однако демонстрируют неплохой срок службы в течение 15–20 лет. Это объясняется возможным особым положени-

ем клапана в организме — в высокоскоростном потоке крови, при котором моноциты и другие клетки иммунной системы не могут в достаточной мере связываться с антигенами структур клапана [14]. Однако многие исследования демонстрируют наличие активации анти-HLA антител у пациентов после имплантации человеческих аллографтов [17, 18]. Децеллюляризация человеческих гомографтов позволяет снизить антигенную нагрузку и уменьшить иммунный ответ по сравнению с обычными криоконсервированными гомографтами [19]. Отсутствие макрофагальной и Т-клеточной инфильтрации децеллюляризованных клапанов по сравнению с криоконсервированными способствует улучшению результатов лечения с использованием подобных клапанов в отдаленном периоде [20]. Кроме того, децеллюляризованный клапан служит матрицей для репопуляции клетками хозяина. Этап рецеллюляризаци возможно осуществить как до имплантации клапана в условиях in-vitro в биореакторе, так и после имплантации бесклеточной матрицы — посредством заселения ее циркулирующими прогениторными клетками [21]. Такая заселенная матрица становится полностью невидимой для иммунной системы реципиента, поскольку покрывается собственными эндотелиальными клетками, идентифицируемыми как «свои», и постепенно ремоделируется, деградирует и замещается новой, синтезируемой проникающими вглубь нее ИК.

Основной задачей децеллюляризации является устранение клеток и клеточного дебриса при полном сохранении структуры ЭЦМ и его биофизических свойств. Сам процесс создания бесклеточной матрицы складывается из этапа разрушения клеточных мембран и рибонуклеиновых кислот, и этапа их экстракции при помощи различных детергентов [14]. Детергенты, используемые большинством исследователей, включают в себя анионные (SDS — додецилсульфат натрия), цвиттерионные (CHAPS и CHAPSO — сульфобетаиновые производные холиевых кислот), неионные (Тритон X-100, bigCHAP), энзимы (трипсин), а также большое количество других реагентов. Энзимы, добавляемые к детергентам в процессе децеллюляризации, необходимы для расщепления и удаления ДНК и РНК, являющихся частью клеточного дебриса. Из-за того, что перечисленные вещества могут повреждать матрицу, некоторые исследователи используют ингибиторы ферментов, например, ингибитор трипсина, хотя некоторые используют смесь трипсин-ЭДТА без ингибитора для децеллюляризации [22]. Важно отметить, что компоненты, используемые для экстракции клеток, могут наносить серьезный ущерб структуре ЭЦМ: они могут разрушать или денатурировать матриксные протеины, являться причиной наличия токсических остатков или остаточных изменений, что может значимо повлиять на механическую функцию или клеточный ответ. Основными параметрами, которые изменяются исследователями, являются виды используемых специфических детергентов, последовательность шагов в процессе децеллюляризации, и длительность экспозиции реагентов. При этом чаще всего варьирует гистологическая морфология полученного матрикса, часто демонстрирующая наличие пористости, или наоборот — коллапса структур ЭЦМ, микроразрывов или полной деградации. В настоящее время насчитываются десятки, если не сотни протоколов по созданию бесклеточного матрикса, что свидетельствует о продолжающемся поиске оптимального варианта.

Способы децеллюляризации матрикса

Додецилсульфат натрия (SDS) во многих работах до недавнего времени описывался как эффективный детергент по удалению клеток, применяемый для обработки как сосудистых кондуитов [23], так и створок клапанов сердца [24]. Однако в последнее время большинство исследований демонстрирует дестабилизирующее действие SDS на матрикс. По данным Samouillan V. et al. SDS дестабилизирует тройной спиральный домен коллагена и вызывает набухание сетчатой структуры эластина, разрушая таким образом ЭЦМ [25]. После обработки клапанов SDS изменяются их биофизические свойства: повышается их растяжимость, изменяется форма кривой эластиновой и коллагеновой фаз при тесте растяжение-сдавление [26]. Кроме того, после обработки SDS створок клапана и попытке заселить их человеческими эндотелиальными клетками или миофибробластами происходит их массивный лизис спустя 24 часа после инкубации [27]. Интересно, что при использовании SDS для производства бесклеточных матриц сосудов многие исследователи отмечают удовлетворительные механические характеристики, хорошие результаты по удалению клеток и сохранению структуры ЭЦМ [28].

Использование **гипо- и гипертонических растворов** сравнительно эффективно удаляет интактные клеточные элементы, однако при последующей anti-MHC окраске тканей регистрируется положительное окрашивание [29]. Положительное anti-MHC окрашивание коррелирует с интенсивностью инфильтрации Т-клетками в модели in-vivo. Эта относительно мягкая техника децеллюляризации ассоциируется с относительно более полным сохранением структур ЭЦМ. Неспособность этих растворов устранять anti-MHC окрашивание скорее всего связана с тем, что водный раствор не может элиминировать связанные с мембранами антигены MHC после осмотического лизиса клеток.

Множество исследований посвящены децеллюляризации на основе протоколов с использованием **трипсина**. Практически все они сообщают о массивной деструкции коллагена и эластиновых элементов клапана [27, 29–31]. Это сказывается на длительности службы клапана, а также вызывает раннюю кальцификацию его створок. Кроме того, использование трипсина негативно влияет на репопуляцию клапана клетками хозяина как in-vitro, так и in-vivo. В принципе, деструктивный эффект этого протокола децеллюляризации не такой уж неожиданный: коллаген типа I составляет большую часть коллагена клапанов сердца [32], и, как минимум в его денатурированной форме, коллаген является субстратом трипсина. Кроме того, трипсин разрушает нефибриллярные белки, гликозаминогликаны и протеогликаны. Потеря гликозаминогликанов ведет к потере тургора тканей [33]. Использование энзиматического

метода децеллюляризации демонстрирует худшие результаты, чем применение детергентов, поскольку может вызывать полную деструкцию матрикса и неудовлетворительные механические свойства графта [34]. Таким образом, дальнейшее применение трипсина для децеллюляризации требует доработки и оптимизации подобных протоколов.

Тритон Х-100 (октилфенилполиоксиэтилен) — неионный детергент, используемый в биохимических реакциях как вещество для солюбилизации мембран. Структура тритона х-100 очень похожа на структуру IGEPAL CA630, и эти два названия часто используются как синонимы. Однако молекула тритона обладает немного более гидрофильными свойствами, поэтому для многих реакций они не являются взаимозаменяемыми. Это вещество является детергентом выбора, т.к. обладает способностью мягко солюбилизировать мембраны клеток без денатурирующей активности. Для децеллюляризации используется 0,5%- или 1%-раствор.

Исследования эффективности децеллюляризации тритоном Х-100 и его влияния на структуру и свойства матрикса многочисленны и во многом противоречивы. Китайские коллеги сообщают, что им удалось достичь полной децеллюляризации при использовании тритона, однако наблюдалось серьезное изменение механических свойств по сравнению с необработанными клапанами и даже по сравнению с обработанными трипсином [35]. Также тритон х-100 может способствовать обеднению губчатого слоя створок клапана, что вызывает биодеградацию клапана, повреждение складчатой структуры коллагена и повышает его пористость, изменяя механические свойства и прогноз длительности работы [36]. Однако исследования в условиях in-vivo сообщают о полном удалении клеточного дебриса, антигенов главного комплекса гистосовместимости и, как следствие, снижение иммуногенности обработанных тритоном тканей [29], а исследования Cortman et al. сообщают о противоположных описанным выше результатах, демонстрируя сохранные биомеханические свойства тканей, обработанных по этому протоколу [37]. Использование тритона х-100 в комбинации с SDS позволяет получить матрицу, полностью свободную от ксеногенных клеток и клеточного дебриса, которая пригодна для заселения человеческими клетками. При этом отмечается удовлетворительный рост и жизнеспособность миофибробластов и эндотелиоцитов, а также синтез миофибробластами коллагеновых волокон, которые далее включаются в структуру ксеногенного матрикса [27].

Деоксихолат натрия (SDC) — производное желчных кислот, в природе образуется из холиевых кислот в кишечнике при помощи энзимов кишечных бактерий. Менее половины дезоксихолиевых производных далее всасываются в кишечнике и возвращаются в печень, где проходят процесс конъюгации и поступают в желчный пузырь. В биохимических производствах применяется как водорастворимый ионный детергент, используемый для лизиса клеточных мембран [38]. В последнее десятилетие появилось большое количество протоколов, сообщающих об успешном применении этого детергента для производства бесклеточных матриц. Впервые деоксихолат натрия применил в практике Booth et al. Он сообщал о применении комбинации 0,03–1% SDS и 0,5–2% деоксихолиевой кислоты как успешной технике децеллюляризации свиных клапанов сердца [24]. После этого, на фоне сообщений о недостатках применения других детергентов, использование SDC получило широкое распространение. Erdbrügger et al. успешно использовал для имплантации свиные клапаны легочной артерии в моделях на овцах и имплантации в клинической практике после обработки их 1%-дезоксихолиевой кислотой [39]. Аналогичным образом, Fang et al. успешно децеллюляризировал свиной клапан аорты по протоколу, сочетающему использование дезоксихолата натрия и тритона Х-100, а затем рецеллюляризировал клапаны эндотелиальными прогениторными клетками из пупочного канатика человека [40]. Применение дезоксихолиевой кислоты выглядит обнадеживающим и с точки зрения влияния ее на механические свойства ксенографтов. Так, 4%-раствор дезоксихолиевой кислоты использовался для децеллюляризации общей сонной артерии собак, при этом не наблюдалось значимых изменений в гибкости и прочности по сравнению с недецеллюляризованными образцами [41]. Reider et al. показал эффект децеллюляризации с использованием 0,05% дезоксихолата, 0,05% тритона Х-100 и 0,05% IGEPAL CA 630 на снижение миграции моноцитов к клапану in-vivo и снижение иммунного ответа. Также было показано, что иммунная воспалительная реакция на децеллюляризованный человеческий клапан развивается меньше, чем на ксеногенный клапан аорты, обработанный по тому же протоколу [42].

Использование в клинической практике

Последнее десятилетие стало прорывом в области тканевой инженерии клапанов сердца прежде всего потому, что появились первые результаты использования таких клапанов в клинической практике, в первую очередь в детской кардиохирургии. Следует отметить, что все сообщения подобного характера касаются графтов, изготовленных методом децеллюляризации с предшествующим имплантации заселением прогениторными клетками или без такового. Другие методы тканевой инженерии клапанов сердца пока что не достигли клинического уровня.

Широко известная американская компания CryoLife®, Inc в 2000 году начала выпуск децеллюляризированных свиных клапанов аорты под маркой SynerGraft®. Эти клапаны прошли испытание на овцах в течение года, гидродинамические и иммунологические исследования [43]. Технология изготовления этих клапанов включала множественные циклы заморозки-оттаивания, лизис клеток с применением осмотической децеллюляризации, использование ДНК-азы и пролонгированной экстракции водными растворами. Через несколько месяцев появились сообщения о плохом самочувствии детей, получивших этот продукт в качестве импланта, а через 2 года вышла статья с анализом ситуации [44]. В ней сообщалось, что 1 пациент 7 лет умер через 7 суток после операции, 1 девятилетний пациент умер спустя 6 месяцев после операции, еще 1 ребенок умер

через год. Причиной смерти послужили клапан-ассоциированные осложнения в виде разрывов створок, воспалительных изменений и стенозов. Одному ребенку потребовалась реоперация спустя 2 суток после первичной операции. На всех клапанах наблюдались воспалительные изменения, фиброз, инкапсуляции, перфорации и износ створок. До конца причины развившихся осложнений остались неясными, но, вероятно, виной всему послужил неверный протокол децеллюляризации.

Несмотря на такую громкую неудачу, попытки внедрить метод децеллюляризации продолжались и далее, уже более успешно. В 2005 году Dohmen и Konertz опубликовали результаты 2-летних наблюдений после имплантации 50 графтов пациентам от 17 до 70 лет [45, 46]. В их исследовании 1 пациент умер в послеоперационном периоде, двое потребовали реоперации в связи с клапан-ассоциированными осложнениями. Состояние остальных пациентов сообщалось как удовлетворительное. Те же исследователи в 2006 году сообщают уже о 226 прооперированных пациентах, получивших децеллюляризированный ксенографт. Смертность составила 2,7% из которых всего 5 случаев связаны с клапанными осложнениями (протезный эндокардит), состояние остальных пациентов опасений не вызывает [47].

Da Costa et al. сообщают об 11 успешно выполненных операциях Росса с использованием децеллюляризованных аллографтов, изготовленных по авторизированной технологии AutoTissue [48]. Периоперационной смертности при этом не отмечалось, 1 пациент реоперирован по поводу кровотечения. У всех пациентов исследовался уровень anti-HLA антител класса I и II, лишь у двоих он был повышен, в то время как в группе пациентов, получивших классический криоконсервированный гомографт выявлено выраженное повышение таких антител у всех пациентов. Протокол децеллюляризации этих клапанов является интеллектуальной собственностью компании и засекречен.

В целом, неплохие результаты клинического применения децеллюляризованных ксено- и аллографтов вселяют надежду на дальнейшее развитие данного метода тканевой инженерии и совершенствование протоколов децеллюляризации клапанов сердца, которое позволит более широко использовать их в лечении пациентов соответствующего профиля.

Заключение

Таким образом, целью тканевой инженерии клапанов сердца с использованием метода децеллюляризации является создание функционального бесклеточного матрикса клапана, который впоследствии может быть заселен эндотелиальными и интерстициальными клетками, и способен к регенерации и росту, обладая при этом структурными и биомеханическими свойствами, близкими к нативному клапану сердца. Однако наличие большого количества протоколов децеллюляризации говорит об отсутствии универсальной методики, которая бы минимально влияла на матрикс. Для успешной разработки подобных биопротезов будущего и широкого внедрения их в клиническую практику необходимо дальнейшее совершенствование техники децеллюляризации и накопление опыта исследований in-vivo.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Yacoub M.H., Takkenberg J.J.* Will heart valve tissue engineering change the world? // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc Med. — 2005. — Vol. 2(2). — P. 60–61.

2. *Yacoub M.H., Cohn L.H.* Novel approaches to cardiac valve repair: from structure to function // Circulation. — 2004. — Vol. 109(8). — P. 942–950.

3. *Rabkin-Aikawa E., Farber M., Aikawa M. et al.* Dynamic and reversible changes of interstitial cell phenotype during remodeling of cardiac valves // J. Heart Valve Dis. — 2004. — Vol. 13(5). — P. 841–847.

4. *Schoen F. J. and W. D. Edwards.* Valvular heart disease: General principles and stenosis. In: Cardiovascular Pathology 3rd Ed., edited by M.D. Silver, A.I. Gotlieb and F.J. Schoen. — New York: Churchill Livingstone, 2001. — P. 402–405.

5. *Knight R.L., Wilcox H.E., Korossis S.A. et al.* The use of acellular matrices for the tissue engineering of cardiac valves // Proc. Inst. Mech. Eng. H. — 2008. — Vol. 222(1). — P. 129–143.

6. *Mendelson K., Schoen F.J.* Heart valve tissue engineering: concepts, approaches, progress, and challenges // Ann. Biomed. Eng. — 2006. — Vol. 34(12). — P. 1799–1819.

7. *Butcher J.T., Penrod A.M., García A.J. et al.* Unique morphology and focal adhesion development of valvular endothelial cells in static and fluid flow environments // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24(8). — P. 1429–1434.

8. *Schoen F.J.* Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development,functional structure, pathobiology, and tissue engineering // Circulation. — 2008. — Vol. 118(18). — P. 1864–1880.

9. *Taylor P.M., Batten P., Brand N.J. et al.* The cardiac valve interstitial cell // Int. J. Biochem. Cell. Biol. — 2003. — Vol. 35(2). — P. 113–118.

10. *Mulholland D.L., Gotlieb A.I.* Cell biology of valvular interstitial cells // Can. J. Cardiol. — 1996. — Vol. 12(3). — P. 231–236.

11. *Aikawa E., Whittaker P., Farber M. et al.* Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering // Circulation. — 2006. — Vol. 113(10). — P. 1344–1352.

12. *Grimm M., Eybl E., Grabenwoger M. et al.* Biocompatibility of aldehyde-fixed bovine pericardium. An in vitro and in vivo approach toward improvement of bioprosthetic heart valves // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 102. — P. 195–201.

13. *Langer R., Vacanti J.P.* Tissue engineering // Science. — 1993. — Vol. 260(5110). — P. 920–926.

14. *Vesely I.* Heart valve tissue engineering // Circ. Res. — 2005. — Vol. 97(8). — P. 743–755.

15. *Schoen F.J., Levy R.J., Nelson A.C. et al.* Onset and progression of experimental bioprosthetic heart valve calcification // Lab. Invest. — 1985. — № 52. — P. 523–532.

16. *Human P., Zilla P.* Characterization of the immune response to valve bioprostheses and its role in primary tissue failure // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — № 71. — P. 385–388.

17. *Shaddy R.E., Hunter D.D., Osborne K.A. et al.* Prospective analysis of HLA immunogenicity of cryopreserved valved allografts used in pediatric heart surgery // Circulation. — 1996. — Vol. 94. — P. 1063–1067.

18. *Smith J.D., Ogino H., Hunt D. et al.* Humoral immune response to human aortic valve homografts // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60 (2 Suppl). — P. 127–130.

19. *Hawkins J.A., Hilman N.D., Lambert L. et al.* Immunogenicity of decellularized cryopreserved allografts in pediatric cardiac surgery: comparison with standard cryopreserved allografts // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2003. — Vol. 126. — P. 247–253.

20. *Numata S., Fujisato T., Niwaya K. et al.* Immunological and histological evaluation of decellularized allograft in a pig model: comparison with cryopreserved allograft // J. Heart Valve Dis. — 2004. — Vol. 13(6). — P. 984–990.

21. *Lichtenberg A., Tudorache I., Cebotari S. et al.* Preclinical testing of tissue-engineered heart valves re-endothelialized under simulated physiological conditions // Circulation. — 2006. Vol. 114 (1 Suppl). — P. I559–I565.

22. *Cebotari S., Mertsching H., Kallenbach K. et al.* Construction of autologous human heart valves based on an acellular allograft matrix // Circulation. — 2002. — Vol. 106 (12 Suppl 1). — P. I63–I68.

23. *Allaire E., Guettier C., Bruneval P. et al.* Cell-free arterial grafts: morphologic characteristics of aortic isografts, allografts, and xenografts in rats // J. Vasc. Surg. — 1994. — Vol. 19 (3). — P. 446–456.

24. *Booth C., Korossis S.A., Wilcox H.E. et al.* Tissue engineering of cardiac valve prostheses I: development and histological characterization of an acellular porcine scaffold // J. Heart Valve Dis. — 2002. — Vol. 11(4). — P. 457–462.

25. *Samouillan V., Dandurand-Lods J., Lamure A. et al.* Thermal analysis characterization of aortic tissues for cardiac valve bioprostheses // J. Biomed. Mater. Res. — 1999. — Vol. 46(4). — P. 531–538.

26. *Korossis S.A., Booth C., Wilcox H.E. et al.* Tissue engineering of cardiac valve prostheses II: biomechanical characterization of decellularized porcine aortic heart valves // J. Heart Valve Dis. — 2002. Vol. 11(4). — P. 463–471.

27. *Rieder E., Kasimir M.T., Silberhumer G. et al.* Decellularization protocols of porcine heart valves differ importantly in efficiency of cell removal and susceptibility of the matrix to recellularization with human vascular cells // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2004. — Vol. 127(2). — P. 399–405.

28. *Schaner P.J., Martin N.D., Tulenko T.N. et al.* Decellularized vein as a potential scaffold for vascular tissue engineering // J. Vasc. Surg. — 2004. — Vol. 40(1). — P. 146–153.

29. *Meyer S.R., Chiu B., Churchill T.A. et al.* Comparison of aortic valve allograft decellularization techniques in the rat // J. Biomed. Mater. Res. A. — 2006. — Vol. 79(2). — P. 254–262.

30. Bader *A., Steinhoff G., Strobl K. et al.* Engineering of human vascular aortic tissue based on a xenogeneic starter matrix // Transplantation. — 2000. — Vol. 70(1). — P. 7–14.

31. *Vesely I., Noseworthy R., Pringle G.* The hybrid xenograft/autograft bioprosthetic heart valve: in vivo evaluation of tissue extraction // Ann. Thorac. Surg. — 1995. — Vol. 60 (2 Suppl). — P. 359–364.

32. *Cole W.G., Chan D., Hickey A.J. et al.* Collagen composition of normal and myxomatous human mitral heart valves // Biochem. J. — 1984. — Vol. 219(2). — P. 451–460.

33. *Schenke-Layland K., Vasilevski O., Opitz F. et al.* Impact of decellularization of xenogeneic tissue on extracellular matrix integrity for tissue engineering of heart valves // J. Struct. Biol. — 2003. — Vol. 143(3). — P. 201–208.

34. *Tudorache I., Cebotari S., Sturz G. et al.* Tissue engineering of heart valves: biomechanical and morphological properties of decellularized heart valves // J. Heart Valve Dis. — 2007. — Vol. 16(5). — P. 567–573.

35. *Wang K.X., Zhang J.F., Zhan Q.P. et al.* Effect of trypsin and Triton-X 100 for decellularization of porcine aortic heartvalves // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. — 2005. — Vol. 25(1). — P. 22–25.

36. *Liao J., Joyce E.M., Sacks M.S.* Effects of decellularization on the mechanical and structural properties of the porcine aortic valve leaflet // Biomaterials. — 2008. — Vol. 29(8). — P. 1065–1074.

37. *Courtman D.W., Pereira C.A., Omar S. et al.* Biomechanical and ultrastructural comparison of cryopreservation and a novel cellular extraction of porcine aortic valve leaflets // J. Biomed. Mater. Res. — 1995. — Vol. 29(12). — P. 1507–1516.

38. *Neugebauer J.M.* Detergents: An Overview, in: M.P. Deutscher, Guide to Protein Purification (Methods in Enzymology Vol. 182). — Academic Press, San Diego 1990.

39. *Erdbrügger W., Konertz W., Dohmen P.M et al.* Decellularized xenogenic heart valves reveal remodeling and growth potential in vivo // Tissue Eng. — 2006. — Vol. 12(8). — P. 2059–2068.

40. *Fang N.T., Xie S.Z., Wang S.M. et al.* Construction of tissue-engineered heart valves by using decellularized scaffolds and endothelial progenitor cells // *Chinese Medical Journal.* — 2007. — Vol. 120(8). — P. 696–702.

41. *Murase Y., Narita Y., Kagami H. et al.* Evaluation of compliance and stiffness of decellularized tissues as scaffolds for tissue-engineered small caliber vascular grafts using intravascular ultrasound // *ASAIO Journal*. — 2006. — Vol. 52(4). — P. 450–455.

42. *Rieder E., Seebacher G., Kasimir M.T. et al.* Tissue engineering of heart valves: decellularized porcine and human valve scaffolds differ importantly in residual potential to attract monocytic cells // Circulation. — 2005. — Vol. 111(21). — P. 2792–2797.

43. *Goldstein S., Clarke D.R., Walsh S.P. et al.* Transpecies heart valve transplant: advanced studies of a bioengineered xenoautograft // Ann. Thorac. Surg. — 2000. — № 70. — P. 1962–1969.

44. *Simon P., Kasimir M.T., Seebacher G. et al.* Early failure of the tissue engineered porcine heart valve SYNERGRAFT in pediatric patients // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2003. — № 23. — P. 1002–1006.

45. *Dohmen P.M., Costa F., Lopes S.V. et al.* Results of a decellularized porcine heart valve implanted into the juvenile sheep model // Heart. Surg. Forum. — 2005. — № 8. — P. E100–E104.

46. *Konertz W., Dohmen P.M., Liu J. et al.* Hemodynamic characteristics of the Matrix P decellularized xenograft for pulmonary valve replacement during Ross operation // J. Heart Valve Dis. — 2005. — № 14. — P. 78–81.

47. *Dohmen P.M., Konertz W.* Results with decellularized xenografts // Circ. Res. — 2006. — Vol. 99(4). — P. e10.

48. *da Costa F.D., Dohmen P.M., Duarte D. et al.* Immunological and echocardiographic evaluation of decellularized versus cryopreserved allografts during the Ross operation // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2005. — Vol. 27(4). — P. 572–578.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

И.Л. Никитина

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, Россия

Никитина Ирина Леоровна — д.м.н., старший научный сотрудник Института эндокринологии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова Миндзравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова», пр. Пархоменко, д.15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. E-mail: nil@front.ru (Никтина Ирина Леоровна).

Резюме.

Сахарный диабет (СД) у детей представлен этиологически гетерогенной группой заболеваний. Дифференциальный диагноз между СД 1-го типа, СД 2-го типа и моногенными типами диабета имеет важное значение для планирования тактики ведения пациентов. В настоящее время в мире накапливается опыт диагностики неиммунных типов СД у детей. В лечении наиболее распространенного среди детей СД 1-го типа лучшими методами признаны использование аналогов человеческого инсулина ультракороткого и пролонгированного действия в базис-болюсном режиме с помощью шприц-ручек и инсулиновых помп. Целевой гликемический контроль должен устаналиваться индивидуально в зависимости от возраста и особенностей течения заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 1, сахарный диабет тип 2, моногенный сахарный диабет, дети, подростки, инсулинотерапия

DIABETES MELLITUS IN CHILDREN: MODERN VIEW ON THE PROBLEM

I.L. Nikitina

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parchomenko st., St Petersburg, Russia, 194156. E-mail: nil@front.ru (Irina L. Nikitina).

Abstract.

Diabetes mellitus in children is presented by group of diseases with geterogenic etiology. The differentiation between type 1, type 2 and monogenic diabetes has important implications for both therapeutic decisions and educational approaches.

In treatment the most frequent in children diabetes mellitus type 1is recommended use the rapid acting analogs and basal long-acting analogs. Improvements in glycemic control, particularly when provided by intensive insulin treatment with MDI or pump therapy, reduces the risks of vascular complications. In all age groups, as close to physiological insulin replacement as possible and optimal glycemic control must be the aim, which should include the consideration of an intensive insulin regimen. However, no insulin injection regimen satisfactorily mimics normal physiology.

Key words: diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, monogenic diabetes, children, adolescents, insulin treatment.

Статья поступила в редакцию: 14.02.2011, принята к печати 26.02.2011.

Сахарный диабет (СД) у детей представлен этиологически гетерогенной группой метаболических заболеваний, среди которых СД 1–го типа (СД 1) занимает лидирующие, но не абсолютные в количественном отношении позиции. Эпидемический рост заболеваемости, «омоложение» возраста манифеста и старта специфических осложнений, ранняя инвалидизация и сокращение продолжительности жизни определяют

непреходящую актуальность поиска и внедрения новых эффективных технологий в диагностику и терапию СД. Анализируя современное состояние проблемы, можно обозначить две основные группы вопросов, решение которых для педиатрической диабетологии признано наиболее важным как отечественными, так и зарубежными специалистами. К первой группе традиционно относятся вопросы, связанные с совершенствованием тактики ведения пациентов с СД 1, как наиболее частым и прогностически неблагоприятным вариантом заболевания. Вторая группа определяется изменением в последние годы представления о структуре СД у детей. Благодаря расширению диагностических возможностей в мире накапливается опыт выявления неиммунных вариантов диабета, опровергая сложившееся мнение об исключительной инцидентности СД 1-го типа в детской популяции. Между тем диагностические ошибки в установлении этиологии диабета способны привести к неверной тактике в выборе терапии основного заболевания, планировании скрининга осложнений, определении отдаленного прогноза и наследственного риска [1, 2, 3].

Что касается первой части обсуждаемой проблемы, то в современных подходах к ведению детей с СД 1 ранняя диагностика и адекватная терапия, направленная на максимальное снижение риска сосудистых осложнений, продолжают сохранять основное значение. К сожалению, проведенные в последние годы исследования не доказали наличия эффективных специфических методов первичной профилактики этого заболевания. Так, исследованиями ENDIT, DTP не было установлено влияния никотинамида и инсулина на предупреждение или отсрочку манифестации сахарного диабета у сибсов больных СД 1, имевших высокий уровень риска заболевания [4, 5]. Поэтому существующие в настоящее время рекомендации по профилактике СД 1 носят общепопуляционный характер и включают предупреждение вирусных инфекций у детей и подростков, профилактику внутриутробных инфекций, исключение из рациона детей грудного возраста смесей, содержащих белок коровьего молока и глютен, рекомендации по добавлению витамина D к диете всех детей грудного возраста, исключению из рациона продуктов с нитрозосодержащими консервантами и красителями. Продолжается успешный поиск молекулярно-генетических предикторов СД 1, в основном направленный на выявление полиморфных маркеров генов инсулина, главного комплекса гистосовместимости, семейства тирозиновых фосфокиназ. Однако отмечена популяционная вариабельность предрасполагающих и протективных гаплотипов, что затрудняет экстраполирование уже установленных данных на этнически и территориально разнородные группы населения. Наиболее достоверное прогнозирование риска СД 1 вероятно при анализе совокупности метаболических, иммунологических и генетических предикторов [6]. Но в клинической практике в связи с отсутствием надежных методов первичной профилактики, ограниченной доступностью прогностических исследований диагноз СД 1 в подавляющем большинстве случаев устанавливается при клинической манифестации, и поэтому на первый план ведения пациентов выходят проблемы совершенствования терапевтических технологий для оптимального метаболического контроля заболевания. Лечение больного СД — это искусство, в котором должны сочетаться опыт и профессиональная интуиция команды специально обученных врачей. Тот факт, что существующие способы терапии не позволяют исключить инвазивные вмешательства, регламентируют в определенной степени образ жизни пациента (режимы физической активности, питания и т. д.), т. е. в целом оказывают влияние на эмоциональный, психический статус, социальную адаптацию ребенка, обусловливает необходимость включения в такие команды педагогов, психологов, социальных работников. Многокомпонентная терапия СД 1 включает заместительную инсулинотерапию, диетотерапию, регламентацию физической активности, обучение проведению самоконтроля, психологическую поддержку и психотерапию, скрининг, раннее выявление и лечение специфических сосудистых осложнений [7–10].

Моделирование физиологической секреции инсулина с поддержанием возможно близких к нормальным значений гликемии является ключевой задачей заместительной инсулинотерапии СД 1. Однако оптимизация контроля гликемии у детей бывает затруднена в связи с возрастными физиологическими особенностями (неуправляемые пищевое поведение и режимы сна и бодрствования у младенцев, незрелость систем контррегуляции, высокий риск нераспознавания симптомов гипогликемии, гормональная перестройка и поведенческие изменения в пубертате). Кроме того, существуют объективные причины недостаточной эффективности инсулинотерапии, связанные с несоответствием фармакокинетики экзогенно вводимых человеческих инсулинов физиологическому профилю секреции инсулина в здоровом организме. Так, скорость всасывания и выведения коротких инсулинов значительно замедлена по сравнению с физиологической посталиментарной инсулинемией, а наличие пиков действия пролонгированных НПХ-инсулинов не позволяют обеспечить ровный базальный профиль инсулинемии даже в случае дробного введения этих препаратов. Все вышеперечисленные факторы при проведении базис-болюсной инсулинотерапии, направленной на оптимизацию углеводного контроля, являются факторами риска основных нежелательных последствий — гипогликемии и вариабельности ежедневных профилей действия инсулина. Перенесенные повторные гипогликемии, даже легкие и умеренные, вызывают когнитивные расстройства, снижение способности распознавать гликемию, а также адекватно реагировать на изменения углеводного обмена при проведении самоконтроля. Вариабельность действия инсулина определяется как лабильностью течения СД у детей, связанной с физиологическими, поведенческими, психологическими особенностями растущего организма ребенка, так и различиями в скорости всасывания и, соответственно, пиковых концентрациях инсулинемии при введении препаратов человеческих инсулинов. Следствием является непредсказуемость концентрации инсулина, а следовательно, уровня гликемии в кровяном

русле у больного в одно и то же время в разные дни. Чередование эпизодов гипер- и гипогликемии затрудняет принятие больным решений при самоконтроле, вызывает чувство неуверенности и неспособности управлять ситуацией, что в целом ведет к невозможности подбора адекватной дозы инсулина и декомпенсации диабета.

Выход из данной ситуации состоит, с одной стороны, в использовании в педиатрической практике новых фармакологических форм инсулинов с низкой вариабельностью действия (к ним относятся инсулиновые аналоги); с другой — в установлении индивидуальных целевых уровней углеводного контроля, которые могут умеренно превышать физиологические уровни гликемии, но минимизировать риск возникновения гипогликемий.

Внедрение в практику терапии СД аналогов инсулина человека, синтезированных с помощью высокотехнологичных генно-инженерных методов, ознаменовало качественно новую эпоху развития инсулинотерапии. Основным преимуществом данной группы препаратов является возможность имитации профиля инсулинемии, наиболее близкого к физиологической секреции инсулина в здоровом организме. Различают ультракороткие инсулиновые аналоги, действующие подобно секреции инсулина у здорового ребенка в ответ на прием пищи, и инсулиновые аналоги пролонгированного действия, способные создавать беспиковый, относительно ровный профиль базальной инсулинемии. Применение инсулиновых аналогов в терапии СД 1 у детей позволило значительно приблизиться к основной цели — улучшить гликемический контроль без повышения частоты гипогликемий. Также отмечено позитивное влияние на качество жизни, связанное с возможностью несколько расширить диету, лучше управлять диабетом в нестандартных ситуациях, иметь более гибкий режим в течение дня.

Для лечения СД у детей используются следующие аналоги инсулина ультракороткого действия: лизпро (Хумалог), аспарт (Новорапид) — с 2 лет, глулизин (Апидра) — с 6 лет. К основным преимуществам этой группы инсулинов относятся эффективное снижение постпрандиальной гипергликемии, предотвращение ночной гипогликемии, возможность применения после еды (что особенно важно для младших детей с непредсказуемым аппетитом, удлиненным периодом приема пищи), оказание более быстрого эффекта по сравнению с инсулинами короткого действия при лечении гипергликемии с кетозом или без него. Значительным преимуществом инсулинов данной группы является низкая вариабельность действия, особенно выраженная у инсулина лизпро, что обеспечивает предсказуемость постпрандиальной гликемии в разные дни и повышает мотивацию больных к улучшению гликемического контроля, а также уменьшает риск гипогликемий.

Инсулиновые аналоги длительного действия представлены инсулинами гларгин (Лантус) и детемир (Левемир). Важным преимуществом этих аналогов перед инсулинами НПХ является безпиковый профиль действия, за счет которого создается более ровная концентрация инсулина в плазме, и большая длительность действия. Также пролонгированные аналоги имеют меньшую вариабельность в течение суток с большей предсказуемостью действия при введении в разные дни одному и тому же больному.

Таким образом, в настоящее время аналоги человеческого инсулина как ультракороткого, так и длительного действия имеют доказанные преимущества перед другими группами инсулинов и рекомендуются для заместительной инсулинотерапии у детей в качестве препаратов первой линии.

Наиболее точной имитации физиологической инсулинемии удается добиться при базис-болюсном режиме введения аналоговых инсулинов. Технически это возможно при использовании инсулиновых инъекторов (шприц-ручек) или инсулиновых помп. Метод непрерывного подкожного введения инсулина с помощью помпы является относительно новым в педиатрической диабетологии, но быстро завоевывающим приоритетные позиции. Результаты проведенных исследований дают разноречивые данные относительно динамики уровня HbA1c при сравнении инсулинотерапии в базис-болюсном режиме с использованием шприц-ручек и помп (некоторые показали более значимое его снижение при помповой терапии, в других отмечена сопоставимая позитивная динамика), но абсолютно единодушны в утверждении повышения качества жизни и приверженности к терапии при использовании инсулиновых помп. В нашей стране помповая терапия у детей с СД 1 успешно используется в течение последних пяти лет [1, 3, 9, 10].

При ведении детей с СД чрезвычайно важными являются вопросы поддержания стабильного уровня гликемии. Метаболический контроль заболевания невозможен без частого (3–4 раза в сутки, по показаниям чаще) самостоятельного определения уровня гликемии и кратного (2–4 раза в год) определения уровня гликированного гемоглобина (HbA1c). Целевые значения гликемии для детской популяции являются постоянным предметом обсуждения и периодической коррекции. Безусловно, наиболее оптимальный гликемический контроль характеризуется уровнем HbA1c < 7% с близкими к нормальным значениями гликемии в течение суток, если это возможно без риска тяжелых или частых легких гипогликемий. Однако поддержание такой гликемии возможно лишь у небольшого количества пациентов, и поэтому целевой метаболический контроль устанавливается с учетом возраста, течения заболевания, у некоторых пациентов индивидуально. В последней редакции зарубежных и отечественных национальных руководств по СД у детей (ISPAD, 2009, ADA, 2009, Российский консенсус, 2010) предлагается ориентироваться на следующие целевые параметры гликемии: препрандиально — 5–8 ммоль/л, постпрандиально — 5–10 ммоль/л (у дошкольников — до 12 ммоль/л), перед сном 6,7–10 ммоль/л, ночью — 4,5–9 ммоль/л. При этом рекомендуемый целевой уровень HbA1c у дошкольников должен соответствовать <8,5, но >7,5%, у школьников — <8%, у подростков — <7,5%. При этом как зарубежная, так и отечественная статистика свидетельствует, что лишь 18–20% детей с СД1 способны сохранять уровень HbA1c < 7,5%, не повышая при этом риска гипогликемических состояний [3, 9, 11, 12].

При обсуждении вопросов совершенствования терапевтических технологий и сохраняющихся проблем в лечении СД внимание обычно акцентировалось на фармакокинетических характеристиках препаратов инсулина. При этом аспекты достижения максимального удобства и эффективности подкожного введения лекарственных препаратов долгое время оставались проблемой «второго плана». Между тем правильная техника инъекций является крайне важной для оптимального контроля СД и для минимизации психоэмоциональных расстройств, связанных с необходимостью проведения ежедневных многократных инвазивных вмешательств. Впервые национальные рекомендации по технике инъекций были разработаны в Дании (Danish Nurses Organization, 2002), затем в некоторых других странах Западной Европы и в США. Первый проект новых рекомендаций, объединивших международный опыт и доказательную базу большого количества исследовательских центров, был представлен на Третьем съезде группы экспертов по технике инъекций (Third Injection Technique workshop in AtheNs (TITAN, 2009). Согласно основным положениям данных рекомендаций, обучению и контролю правильной техники инъекций инсулина надо уделять достаточно времени при каждом визите пациента. В настоящее время доказано, что длинные иглы не имеют преимуществ при введении инсулина и, напротив, могут явиться причиной попадания препарата внутримышечно с более быстрым всасыванием и риском развития гипогликемии. Поэтому у детей рекомендуется использование длины иглы не более 6 мм (4, 5, 6 мм). У худых и в местах с небольшим количеством подкожной клетчатки (бедра, плечи) инъекции инсулина рекомендуется проводить в правильно сформированную кожную складку под углом 90 градусов к ее склону, причем формировать складку следует между большим и указательным пальцем руки (а не всей кистью) во избежание попадания в складку мышцы. Важным является чередование мест инъекций по определенной схеме, снижение дозы инсулина, если ранее он вводился в участок с липогипертрофией [13].

Следующей большой группой вопросов, решение которых признано важным в мировой педиатрической диабетологии, является изучение вклада неаутоиммунного СД в общую структуру заболеваемости диабетом у детей. Известные в настоящее время варианты сахарного диабета у детей, не относящиеся к 1-му типу, в большинстве своем не имеют четких патогномоничных проявлений, что затрудняет их диагностику, определяя необходимость анализа данных в совокупности, включая клинико-лабораторные симптомы, особенности дебюта и течения болезни, ответа на проводимую терапию. Диагностический поиск в данной ситуации наиболее часто заключается в выявлении СД 2-го типа (СД 2) и моногенного сахарного диабета (МГСД).

Как показали исследования последних лет, СД 2 встречается примерно у 10% детей и подростков, больных диабетом. Знание особенностей этого типа СД в детской популяции оказывает значительную помощь в диагностике заболевания. СД 2 у молодых имеет этнические особенности, превалируя у небелокожих европейцев, американцев и азиатов, но при этом может встречаться у лиц любой расы. Манифест СД 2 у детей чаще приходится на второе десятилетие жизни (средний возраст — 13,5 лет), совпадая с пиком физиологической пубертатной инсулинорезистентности, которая, в свою очередь, может стать триггером манифестации ранее скрытого СД 2. Варианты клинического манифеста СД 2 широко варьируют. Возможно полное отсутствие клинических симптомов, и тогда СД 2 диагностируется при диспансерном обследовании пациентов из групп высокого риска или случайно [14, 15, 16]. Американской диабетологической ассоциацией (ADA, 2009) к критериям высокого риска СД 2 у детей и подростков отнесены: избыток веса (ИМТ > 85 процентиля для роста и пола, и/или вес > 85 процентиля для роста и пола, и/или вес > 120% от идеального для роста); отягощенная наследственность по СД 2 (в 1 или 2-х поколениях); принадлежность к этническим группам риска; клинические симптомы и синдромы, ассоциированные с инсулинорезистентностью (acantosis nigricans, дислипидемия, артериальная гипертензия, поликистоз яичников, низкий для срока гестации вес при рождении); гестационный СД у матери. При наличии первого критерия (избыток веса) и любых двух из последующих рекомендуется обследование углеводного обмена каждые 3 года, независимо от наличия клинических симптомов [17]. Примерно у трети больных в дебюте СД 2 имеет место кетоацидоз, что является частой причиной ошибочного установления диагноза СД 1. Описываются также редкие варианты манифеста с развитием тяжелой дегидратации и гиперосмолярной комы с высоким риском летального исхода. Случаи заболеваемости СД 2 среди родственников, в том числе не первой степени родства, характерны для данного типа диабета. Однако у детей примерно в 15% случаев, в отличие от взрослых, может отсутствовать отягощенная наследственность. Данный факт наряду с возрастанием роли семейного анамнеза в диагностике СД 1 также может стать причиной ошибок в установлении типа СД у детей. При СД 2, в отличие от СД 1, отсутствует генетическая детерминантность с HLA-маркерами, полиморфизмом гена инсулина и др. Также в большинстве случаев отсутствует ассоциация с аутоантителами. Однако исследования показали, что у 15–40% молодых пациентов в Европе и США, страдающих СД 2, определялись аутоантитела в течение около 1 года после установления диагноза. Об этом же свидетельствуют отечественные наблюдения некоторых детей с СД 2. Однако отмечено, что если при СД 2 и определяются аутоантитела, то обычно в невысоких титрах, монокомпонентные. Но в дебюте заболевания это также может привести к неверному диагностическому заключению. Секреция инсулина при СД 2 у детей обычно сохранена или повышена. Данный критерий в дифференциальной диагностике диабета у детей также имеет свои особенности. Так, есть наблюдения, что у части пациентов с СД 2 в дебюте заболевания уровень С-пептида и инсулина соответствовал низконормальным значениям или был снижен, и только по прошествии определенного времени (обычно более полугода) начинал повышаться, свидетельствуя о гиперинсулинизме. При этом у больных с дебютом 1-го типа СД, особенно в сочетании с

избыточной массой тела, напротив, может определяться нормальный или даже повышенный уровень инсулина и С-пептида. Поэтому основное диагностическое значение определение инсулиновой секреции приобретает к концу первого года заболевания [2, 14, 18].

Таким образом, при установлении этиологии впервые выявленного СД в пользу СД 2 свидетельствуют такие факторы, как ожирение, возраст манифеста СД старше 10 лет, семейные случаи СД 2, не только среди родственников 1 степени родства, acanthosis nigricans, принадлежность к расовой или этнической группе высокого риска СД 2, отсутствие специфических аутоантител. В сомнительных случаях рекомендуется осуществлять динамическое наблюдение за больным с мониторингом параметров, которые могут претерпевать изменения в течение первого года заболевания. К последним относятся титры специфических аутоантител и секреция инсулина. Есть наблюдения, что у детей с СД 2 и определяющимися в дебюте аутоантителами впоследствии быстрее истощаются секреторные резервы и рано формируется инсулинозависимость. Подходы к ведению больных СД 2 во многом отличаются от таковых при более распространенном у детей 1-м типе СД. При сохранении основных компонентов терапии сахарного диабета (диета, физические упражнения, медикаментозная терапия, обучение), в лечении СД 2 используется «ступенчатый» принцип. Выделяют 3 терапевтические ступени: диета и физические упражнения; диета, физические упражнения, метформин; диета, физические упражнения, метформин, инсулин. При этом стартовая ступень определяется клиническими симптомами и уровнем HbA1c. Метформин применяется в педиатрической практике с 10-летнего возраста. Инсулинотерапия в лечении СД 2 назначается индивидуально. При отсутствии кетоза возможно назначение монотерапии пролонгированным инсулином (базальные аналоги гларгин, детемир). При возрастании потребности в инсулине и неудовлетворительном гликемическом контроле присоединяется болюсное введение инсулинов короткого действия или аналогов. Важное значение при ведении больных с СД 2 является мотивация на снижение избытка веса, изменение стиля жизни. При этом целевые значения гликемии устанавливаются более жестко по сравнению с СД 1, регламентируя уровень HbA1c < 7%, если это не приводит к частым гипогликемическим эпизодам. Скрининг сосудистых осложнений у детей с СД 2 рекомендуется проводить регулярно с момента установления диагноза, что также несколько отличается от соответствующих рекомендаций в отношении больных СД 1, имеющих особенности в разных возрастных группах пациентов [14, 19, 20].

С расширением возможностей молекулярно-генетического исследования накапливается опыт выявления наследственных типов СД. У детей моногенный СД (МГСД) в большинстве случаев связан с мутацией генов-регуляторов инсулиновой секреции; гораздо реже причиной могут стать мутации генов-рецепторов инсулина. МГСД может протекать изолированно либо присутствовать в составе таких генетических синдромов, как синдром Дауна, Клайнфельтера, Тернера, Вольфрама, Лоуренса–Муна–Бидля, Прадера–Вилли, атаксия Фридрейха, хорея Гетчингтона, порфирия и др. Диагностика МГСД представляет определенные трудности, так как предполагает знание клинических особенностей отдельных вариантов и требует молекулярно-генетического подтверждения. Есть наблюдения, что большинству пациентов с МГСД в дебюте ошибочно диагностируется СД 1-го или 2-го типов, что может негативно влиять на выбор стартовой терапии, прогнозирование степени риска и проведение превентивного мониторинга среди других членов семьи. По тем же причинам сложно судить об истинной распространенности данной патологии в детской популяции. МГСД следует заподозрить при наличии следующих характеристик, которые не являются абсолютными и должны рассматриваться в совокупности с отсутствием типичных для СД 1 или 2 симптомов: аутосомно-доминантный тип наследования СД; сочетание с врожденной нейросенсорной глухотой, атрофией зрительного нерва, характерными синдромальными проявлениями; инсулинорезистентность, низкая потребность в инсулине с возможностью прекращения инсулинотерапии в фазе частичной ремиссии; отсутствие аутоантител; варианты манифеста в неонатальном периоде или в пубертате [21, 22]. Мы остановимся на характеристиках некоторых наиболее изученных вариантов МГСД, в результате правильной диагностики которых существует реальная возможность вмешательства в терапию с улучшением прогноза течения заболевания. Среди МГСД с дебютом в раннем возрасте, известного по названием неонатального СД, следует обсудить МГСД вследствие активирующих мутаций гена KCNJ11, контролирующего закрытие АТФ-зависимых калиевых каналов (Kir 6.2), и МГСД вследствие мутации гена рецептора сульфонилмочевины ABCC8 — SUR1. Клинически в обоих случаях возможно развитие как перманентного (чаще при Kir 6.2), так и транзиторного неонатального СД. При МГСД Kir 6.2 в 90% случаев мутация спонтанная, наследственность не отягощена, однако описаны и семейные случаи. У большинства пациентов имеет место изолированная клиника СД; у 20% СД сочетается с задержкой нервно-психического развития, эпилепсией (Development delay, Epilepsy, Neonatal Diabetes, или DEND-синдром). В дебюте у трети пациентов развивается кетоацидоз, может не обнаруживаться С-пептид. МГСД SUR1 также может протекать изолированно или протекать с задержкой нервно-психического развития. Ранее в терапии рекомендовалась терапия инсулином. Однако исследованиями последних лет была установлена высокая эффективность терапии препаратами сульфонилмочевины в высоких дозах без риска гипогликемий. Результаты наблюдательных исследований свидетельствовали также о возможности последующего снижения дозы сульфонилмочевины при сохранении хорошего гликемического контроля. Есть зарубежные публикации, свидетельствующие о сохранении у части больных в возрасте от 3 месяцев до 36 лет, получавших препараты сульфонилмочевины, стойкой компенсации более 1 года после отмены ранее назначенных препаратов инсулина, а также отечественные наблюдения улучшения метаболического контроля при назначении

препаратов сульфонилмочевины у ранее декомпенсированных больных [23–29].

К МГСД с дебютом в молодом, чаще пубертатном, возрасте, относятся варианты MODY (maturity-onset diabetes for young), возможность которых следует рассматривать во всех случаях, когда присутствует семейный анамнез диабета. Среди форм наследственного СД, более известного под названием MODY , наиболее частыми являются мутации гена HNF-1 альфа (MODY 3), HNF-4 альфа (MODY 1), гена глюкокиназы (MODY 2). СД вследствие мутации гена HNF-1 альфа (MODY 3) является наиболее частым вариантом в данной подгруппе. Характеризуется отягощенным по СД семейным анамнезом – наследование по аутосомно-доминантному типу, «мягким» началом без склонности к кетоацидозу, возможностью нормогликемии натощак с высоким (>5 ммоль/л) приростом гликемии в ответ на углеводную нагрузку в стандартном оральном глюкозотолерантном тесте, сниженным почечным порогом, в связи с чем может определяться глюкозурия при нормогликемии, продолжительным (> 3 лет) периодом «медового месяца», длительной сохранной инсулиновой секрецией с уровнем С-пептида в пределах референсного диапазона. Данные особенности затрудняют раннюю диагностику СД, что влияет на развитие сосудистых осложнений. Имеет место высокая чувствительность к препаратам сульфонилмочевины, назначение которых позволяет добиться улучшения гликемического контроля у ранее декомпенсированных больных. При высоком риске гипогликемий некоторые авторы рекомендуют замену препарата сульфонилмочевины на глиниды (напр., натеглинид) [30]. СД вследствие мутации гена HNF-4 альфа (MODY 1) по клиническим характеристикам и терапевтической тактике подобен предыдущему варианту, но отсутствует нарушение почечного порога. Может быть диагностирован, когда имеют место клинические проявления MODY 3, но при генетическом исследовании не подтверждается мутация гена HNF-1 альфа.

СД вследствие мутации гена глюкокиназы (MODY 2) сложен для диагностики из-за скудности проявлений. Наследуется по аутосомно-доминантному типу. Клинические симптомы, как правило, отсутствуют. Характерными являются длительная «мягкая» гликемия натощак (5–8,5 ммоль/л), высоконормальный или пограничный уровень $HbA1_c$, невысокий прирост гликемии (<3,5 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки глюкозой, случаи гипергликемии натощак или нетяжелого СД среди родственников. Установлен низкий риск сосудистых осложнений. Ответ на фармакотерапию (оральные сахароснижающие препараты, инсулин) низкий, в большинстве случаев в детском возрасте пациенты не нуждаются в медикаментозной терапии [23, 31, 32].

Подводя общий итог, следует подчеркнуть, что сахарный диабет продолжает занимать значимое место в структуре эндокринной патологии детского возраста. Внедрение новых технологий в диагностику и терапию этого заболевания требует регулярного обновления знаний и навыков как среди специалистов, непосредственно оказывающих помощь пациентам, так и среди самих пациентов и их родственников. В настоящее время преждевременно обсуждать вклад неаутоиммунного СД в общую структуру заболеваемости диабетом детей и подростков, ибо сохраняющиеся стереотипы клинического мышления и недостаточная доступность в рутинной клинической практике ряда современных методов обследования обуславливает ведение под маской СД 1 больных с другими типами диабета. Врач должен постоянно анализировать индивидуальные особенности СД у каждого пациента, особенно в случаях плохо контролируемого, лабильного или, напротив, «мягкого» течения заболевания, включая возрастные особенности дебюта, наличие других синдромальных проявлений, повторные случаи диабета среди родственников, проблемы в управлении заболеванием при соблюдении основных принципов терапии. Знание основных характеристик этиологических вариантов СД у детей помогает выделить пациентов, нуждающихся в дополнительном специальном обследовании и, при подтверждении диагноза, в коррекции медикаментозной терапии. Также подобная тактика способствует активному поиску в группах наследственного риска и, следовательно, превенции сосудистых осложнений, выявление которых на поздних стадиях приводит к тяжелой инвалидизации молодых пациентов.

Современные принципы ведения пациентов с наиболее распространенным в детской популяции 1-м типом СД базируются на применении наиболее перспективных технологий, имеющих доказанную эффективность. Использование аналогов человеческого инсулина, базис-болюсных режимов инсулинотерапии, современных средств доставки инсулина, к которым относятся шприц-ручки и инсулиновые помпы, владение правильной техникой инъекций, осуществление грамотного самоконтроля и установление индивидуальных целевых значений гликемии позволяют максимально имитировать физиологическую секрецию инсулина и снижать риск возникновения специфических осложнений. Применение подобной терапии, обеспечение пациентов необходимыми знаниями и навыками, а также техническими средствами для их реализации дают возможность значительно улучшить прогноз качества и продолжительности жизни больных СД. Однако следует помнить, что окончательное решение основной проблемы СД — полной имитации физиологической секреции инсулина — еще достаточно далеко от реализации. Поэтому вопросы обучения, комплаентности пациентов и их активного участия в управлении своим заболеванием остаются актуальными и абсолютно необходимыми для обеспечения прогнозируемых, ожидаемых результатов при проведении комплексной терапии СД у детей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А.* Сахарный диабет у детей и подростков. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 160 с.

2. *Craig M.E., Hattersley A., Donaghue K.C.* Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // Pediatric Diabetes. – 2009. — Vol. 10 (12). — P. 3–12.

3. *Дедов И.И., Петеркова В.А., Кураева Т.Л.* Российский консенсус по терапии сахарного диабета у детей и подростков // Сахарный диабет. — 2010. — спецвыпуск. — С. 1–8.

4. *Gale E.A., Bingley P.J., Emmet C.L. et al.* European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of interventional before the onset of type 1 diabetes // Lancet. — 2004. — Vol. 363. — P. 925–931.

5. *Skyler J.S, Krischer J.P, Wolfsdorf J. et al.* Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial — Type 1 // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 1068–1076.

6. *Couper J.J, Donaghue K.C.* Phases of Diabetes in children and adolescents // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 13–16.

7. *Smart C., Aslander-van Vliet E., Waldron S.* Nutritional management in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 100–117.

8. *Robertson K., Adolfsson P., Riddell M., Scheiner G.,Hanas R.* Exercise in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 154–168.

9. Diabetes care in specific populations. Standards of medical care in diabetes. VII. American Diabetes Association (ADA) // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33(1). — P. 9–43.

10. *Bangstad H-J., Danne T., Deeb L.C. et al.* Insulin treatment in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 82–99.

11. Rewers *M., Pihoker C., Donaghue K., Hanas R., Swift P., Klingensmith G.J.* Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol.10 (12). — P. 71–81.

12. *Brink S., Laffel L., Likitmaskul et al.* Sick day management in children and adolescents with diabetes // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 146–153.

13. *Frid A., Hirsch L., Gaspar L.F. et al.* Новые рекомендации по технике инъекций у больных сахарным диабетом / Пер. с англ. под ред. А.Ю. Майорова. — М., 2010. — 38 с.

14. *Rosenbloom A.L., Silverstein J.H., Amemiya S. et al.* Type 2 diabetes in the child and adolescent. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 17–32.

15. *Uracami T., Morimoto S., Nitadori Y.* Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-Incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan // Pediatr. Research. — 2007. — Vol. 61 — P. 141–145.

16. *Wabitsch M., Hauner H, Hertrampf M et al.* Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany // Int. J. Obesity. — 2004. — Vol. 28. — P. 307–313.

17. Testing for diabetes in asymptomatic patients. Standards of medical care in diabetes II. American Diabetes Association (ADA) // Diabetes Care. — 2010. — Vol. 33(1). — P. 14–15.

18. *Кураева Т.Л., Зильберман Л.И., Дубинина И.А. и др.* Клинические и генетические особенности сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков // V Всероссийский диабетологический конгресс. — М., 2010. — С. 233.

19. *Goldberg I.J.* Diabetic dyslipidemia: causes and consequences // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86 (3). — P. 965–971.

20. *Pinhas-Hamiel O., Zeitler P.* Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // Lancet. — 2007. — Vol. 369. — P. 1823–1831.

21. *Hattersley A.T., Shield J., Njolstad P. et al.* The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium // Pediatric Diabetes. — 2009. — Vol. 10 (12). — P. 33–42.

22. *Lambert A.P., Ellard S., Allen L.I. et al.* Identifying hepatic nuclear factor 1alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26 (2). — P. 333–337.

23. *Hattersley A.T., Ashcroft F.M.* Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy // Diabetes. — 2005. — Vol. 54(9). — P. 2503–2513.

24. *Sagen J.V., Raeder H., Hathout E.* Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy // Diabetes. — 2004. — Vol. 53(10). — P. 2713–2718.

25. *Codner E., Flanagan S., Ellard S. et al.* High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28(3). — P. 758–759.

26. *Zung A., Glaser B., Nimri R., Zadik Z.* Glibenclamide Treatment in Permanent NeonatalDiabetesMellitus due to an Activating Mutation in Kir6.2 // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89(11). — P. 5504–5507.

27. *Pearson E.R., Flechtner I., Njolstad P.R. et al.* Neonatal Diabetes International Collaborative Group. Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations // New Engl. J. Medicine. — 2006. — Vol. 355(5). — P. 467–477.

28. *Babenko A.P., Polak M., Cave H. et al.* Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus // New Engl. J. Medicine. — 2006. — Vol. 355 (5). — P. 456–466.

29. *Емельянов А.О., Захарова Е.Ю., Петряйкина Е.Е. и др.* Неонатальный сахарный диабет: первые исследования распространенности и спектра мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8 в России // V Всероссийский диабетологический конгресс. — М., 2010. — С. 221.

30. *Tuomi T., Honkanen E.H., Isomaa B. et al.* Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3 // Diabetes Care. — 2006. — Vol. 29 (2). — P. 189–194

31. *Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Шайтарова А.В. и др.* Мутации в гене HNF1A в трех семьях с MODY3 // V Всероссийский диабетологический конгресс. — М., 2010. — С. 222.

32. *Ellard S., Bellanné-Chantelot C., Hattersley A.T.* Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset diabetes of the young // Diabetologia. — 2008. — Vol. 51 (4). — P. 546–553.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА. РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Е.И. Красильникова[1, 2], А.А. Быстрова[1, 2], Е.И. Баранова[1,2]

[1]ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

[2]ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минсоцздравразвития» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Красильникова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; *Быстрова А.А.* — к.м.н., кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, научный сотрудник ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»; Баранова Е.И. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ведущий научный сотрудник ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова».

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова ФАЗСР», кафедра факультетской терапии, ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел.: +7 (812) 234-34-24. E-mail: krasilnikova@bk.ru (Красильникова Елена Ивановна).

Резюме.

Атеросклеротическое поражение крупных и мелких артерий является основной причиной большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на большое количество существующих теорий и гипотез этиопатогенез атеросклероза до сих пор во многом не выяснен. Незыблемым остается положение о ведущей роли нарушений липидного метаболизма в развитии атеросклеротического процесса. Установлено, что дислипидемия оказывает существенное влияние на чувствительность периферических тканей к инсулину, индуцируя инсулинорезистентность, которая, в свою очередь, усугубляет нарушения липидного спектра крови. Именно эти механизмы объясняют столь частое наличие нарушений углеводного метаболизма у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и практически идентичные изменения липидограммы у больных ИБС и сахарным диабетом 2-го типа. При этом выявлено, что для инсулинорезистентных больных наиболее характерным является повышение в сыворотке крови уровня триглицеридов и снижение липопротеинов высокой плотности, которые в ряде случаев генетически предопределены. Своевременное выявление лиц, имеющих генетическую предрасположенность к возникновению дислипидемий и проведение адекватных профилактических и лечебных мероприятий возможно позволит предупредить развитие у них атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: атеросклероз, дислипидемия, инсулинорезистентность, ген аполипопротеина А5.

MODERN UNDERSTANDING OF THE MECHANISMS OF ATHEROSCLEROSIS. ROLE OF GENETIC FACTORS

E.I. Krasilnikova [1, 2], A.A. Bystrova [1, 2], E.I. Baranova [1, 2]

[1]St Petersburg Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia

[2]Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg Pavlov State Medical University, 6/8 L. Tolstoy st., St Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7 (812) 234-34-24. E-mail: krasil-nikova@bk.ru (Krasilnikova Elena, MD, PhD, professor at Faculty Therapy Department at St Petersburg Pavlov State Medical University).

Abstract.

Atherosclerosis of large and small arteries is the main cause of the most cardiovascular diseases. Despite the large number of existing theories and hypotheses etiopathogenesis of atherosclerosis is still unknown. Lipid metabolism disturbances have been shown to play a leading role in the development of atherosclerosis. It is established that dyslipidemia influences insulin sensitivity of peripheral tissues, inducing insulin resistance, which in turn exacerbates blood lipid disorders. These mechanisms explain the high frequency of carbohydrate metabolism disturbances in patients with coronary heart disease (CHD) and the similar lipid profile changes in patients with CHD and type 2 diabetes mellitus. Dyslipidemia in patients with insulin resistance is characterized by elevated serum triglycerides and reduced high-density lipoprotein levels, and in some cases these abnormalities are genetically determined. Timely identification of individuals with genetic predisposition to the formation of dyslipidemia and the prescription of adequate preventative and therapeutic measures will possibly prevent the development of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis, dyslipidemia, insulin resistance, apolipoprotein A5 gene.

Статья поступила в редакцию: 25.01.2011, принята к печати: 28.02.2011.

Основной причиной инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран являются сердечно-сосудистые заболевания. При этом наибольший удельный вес принадлежит заболеваниям, в основе которых лежит атеросклеротическое поражение крупных и мелких артерий. Известно, что в зависимости от возраста больных и сопутствующих заболеваний около трети перенесших инфаркт миокарда или мозговой инсульт погибают или становятся инвалидами, атеросклеротический кардиосклероз, ведущий к развитию тяжелых нарушений ритма, хронической сердечной недостаточности, не только оказывает существенное влияние на качество жизни, но и значительно уменьшает ее продолжительность [1–8]. При этом, несмотря на огромное количество работ, посвященных изучению этиопатогенеза атеросклероза, вопросам его профилактики и терапии, переломить ситуацию, уменьшить распространенность заболеваний, в основе которых лежит атеросклеротический процесс, до сих пор не удается. Это связано прежде всего с тем, что атеросклероз относится к полиэтиологичным заболеваниям, при котором выделить причину его развития в каждом конкретном случае чрезвычайно сложно, кроме того на его течение существенное влияние оказывают так называемые факторы риска, среди которых выделяют ведущие (их известно около 10) и дополнительные, количество которых исчисляется несколькими десятками [1, 9–12].

Как известно, для того, чтобы познать сложное явление, необходимо разложить его на отдельные составляющие и провести их тщательный анализ и только после этого возможен синтез полученных знаний. Именно этот путь и привел к появлению целого ряда теорий и гипотез, касающихся этиопатогенеза атеросклероза. Наиболее значимыми и имеющими большую доказательную базу являются инфильтрационная (холестериновая) теория атеросклероза, аутоиммунная теория, теория вирусного и бактериального повреждения, гипотеза «ответа на эндотелиальное повреждение», тромбогенная и тромболипидная гипотезы, теория перекисного стресса, моноклональная теория [1, 13–23].

Необходимо отметить, что практически во всех перечисленных выше теориях дается объяснение развитию какого-то одного патогенетического изменения, свойственного атеросклеротическому процессу. Далеко не все гипотезы и теории согласуются между собой или дополняют друг друга при описании всех сложных механизмов, участвующих в развитии и прогрессировании атеросклероза. Поэтому следует признать, что на сегодняшний день не существует, и вряд ли это станет возможным в ближайшем будущем, единая теория, объясняющая развитие всего комплекса изменений, свойственных атеросклеротическому процессу, начиная от самых ранних стадий, вплоть до образования типичной фиброзной бляшки [1, 12, 24–26].

При всем многообразии и сложности этого процесса следует заметить, что крылатое выражение Н.Н. Аничкова «Без холестерина не может быть атеросклероза» не только не устарело, а признается основополагающим практически всеми исследователями, занимающимися изучением этиопатогенеза атеросклероза. Важность открытия, сделанного Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым, касающегося роли холестерина в развитии атеросклероза, подчеркнута американскими учеными M. Fridman, G. Friedland (1998) в книге «10 величайших открытий в медицине», а также в обзоре, опубликованном в 2004 году известным американским биохимиком D.Steinberg, который считает, что если бы данные, полученные русским ученым Н.Н. Аничковым, были вовремя оценены должным образом, это позволило бы сэкономить не менее 30 лет, ушедших на развитие холестериновой теории атеросклероза, а сам Н.Н. Аничков был бы удостоен Нобелевской премии [27–30]. Не вызывает сомнения, что холестериновая теория атеросклероза, сформулированная Н.Н. Аничковым, уже подверглась определенной эволюции и этот процесс будет продолжаться. Однако ее основа — ключевое значение холестерина в образовании атеросклеротического поражения сосудов — вряд ли претерпит значительные изменения [10, 31–35].

Учитывая, что основными «поставщиками» холестерина в артериальную стенку являются плазменные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), особое внимание в течение многих лет уделялось изучению именно этого класса липопротеинов. В многочисленных исследованиях, в том числе проведенных сотрудниками Института Экспериментальной Медицины (Санкт-Петербург), установлено, что нативные ЛПНП не способны вызвать типичное атеросклеротическое повреждение сосуда. Однако постоянно протекающие в организме процессы могут приводить к образованию модифицированных форм ЛПНП, которые приобретают высокую атерогенность. Наиболее частым вариантом изменения ЛПНП является их перекисная модификация. Окисленные ЛПНП, в отличие от нативных, интенсивно захватываются циркулирующими моноцитами и макрофагами артериальной стенки с помощью специальных рецепторов, что ведет к формированию нагруженных холестерином пенистых клеток и развитию атеросклероза [10, 22, 32–43].

К настоящему времени известно довольно много модификаций ЛПНП, которые приводят к значительному повышению их захвата моноцитами (макрофагами), наиболее изученными из них являются ацетилирование, ацетоацетилирование, модификация малоновым диальдегидом, карбамилирование, образование комплекса ЛПНП-декстран, окисление, десиалирование, частичный протеолиз, образование комплекса ЛПНП-антитело, гликозилирование [13, 38, 44–50].

Помимо модификационных изменений в ЛПНП важное значение в развитии поражения сосудистой стенки стало придаваться роли мелких, плотных частиц ЛПНП, которые содержат больше холестерина, чем обычные ЛПНП и обладают значительно большей атерогенностью. Установлено, что именно эти частицы более активно захватываются моноцитами/макрофагами, способствуя превращению их в пенистые клетки. Кроме того установлена их способность проникать даже в неповрежденную стенку артерий через эндотелиальные межклеточные промежутки. Проведенные исследования свидетельствуют, что значительное увеличение содер-

жания мелких плотных частиц ЛПНП особенно характерно для больных сахарным диабетом [3, 51–54].

В последние годы появились исследования, посвященные роли ЛПОНП в развитии атеросклероза. При этом речь идет не только об их значении в качестве предшественников ЛПНП, так как при избыточном синтеза ЛПОНП клетками печени, создаются условия для увеличения их катаболизма в крови через липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) в ЛПНП. Установлено, что избыток триглицерид-богатых частиц (ЛПОНП, ЛППП, хиломикронов) четко коррелирует с выраженностью атеросклероза, что связано не только с прямыми липидными механизмами, но и с возможным влиянием избытка триглицеридов на свертывающую систему крови и процессы перекисного окисления липидов [55–63].

Не менее значимым липидным фактором, предопределяющим развитие атеросклероза, являются липопротеины высокой плотности (ЛПВП). Выяснению роли ЛПВП в атерогенезе предшествовало большое количество эпидемиологических исследований, показавших, что вопрос о том, разовьется ли атеросклероз, зависит не столько от уровня общего холестерина в плазме крови, сколько от соотношения ЛПНП и ЛПОНП с одной стороны и ЛПВП — с другой [32, 64, 65].

В настоящее время предложен ряд теорий и гипотез, объясняющих механизмы защитного действия ЛПВП в отношении развития атеросклероза, однако единой точки зрения по этому вопросу до сих пор нет. Наиболее распространенной является теория так называемого обратного транспорта холестерина, согласно которой циркулирующие в крови ЛПВП захватывают из мембран периферических (внепеченочных) клеток, в том числе и эндотелиальных клеток, избыток холестерина и транспортируют его в печень. Кроме того, было высказано предположение, что ЛПВП вследствие их мелких размеров могут проникать внутрь интимы артерий — присоединять и «уносить» через паравазальную систему адвентиции внеклеточные отложения холестерина, образующиеся при проникновении в нее атерогенных ЛП, а также могут удалять избыточный холестерин из артериальных макрофагов [66, 67]. Другим предполагаемым механизмом антиатерогенного действия ЛПВП является их способность снижать уровень богатых триглицеридами частиц. Установлено, что при высоком уровне ЛПВП в крови отмечается наибольшая скорость липолиза ЛПОНП. Это позволяет предполагать, что при липолизе богатых ТГ частиц, таких как хиломикроны и ЛПОНП, какая-то часть поверхностно расположенных липидов, в том числе неэстерифицированного холестерина, фосфолипидов и апопротеинов удаляется с помощью ЛПВП. Это приводит к тому, что богатые триглицеридами частицы обедняются холестерином, а система апоА-содержащих ЛП обогащается им. Кроме того описан защитный антиоксидантный эффект ЛПВП, механизм которого остается недостаточно выясненным [68–71]. Наибольшее внимание заслуживает теория, приписывающая основное защитное действие энзимам, тесно связанным с ЛПВП, в частности, параоксоназе, ацетилгидролазе, фактору активации тромбоцитов и лецитин-холестерин-ацилтрансферазе (ЛХАТ) [69–71]. Из других возможных механизмов антиатерогенного действия ЛПВП, широко обсуждаемых в литературе, можно отметить их способность стимулировать образование простациклина и соответственно уменьшать агрегацию тромбоцитов и активировать процессы фибринолиза, уменьшать индуцированную ЛПНП активацию тромбоцитов, задерживать проникновение ЛПНП в интиму артерий, тормозить пролиферацию гладкомышечных клеток артериальной стенки, индуцированную ЛПНП, и угнетать в них синтез гликозаминогликанов, тормозить экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и миграцию моноцитов из кровотока в интиму, индуцированную ЛПНП, активировать систему оксида азота эндотелиоцитов [35, 72, 73].

Таким образом, нарушения липидного спектра крови способные индуцировать атеросклеротическое поражение сосудистой стенки могут заключаться не только в повышении уровня ЛПНП, но и в повышении богатых триглицеридами ЛПОНП, а также в понижении уровня ЛПВП.

В последние годы существенное значение в развитии и прогрессировании атеросклероза придается гиперинсулинемии, лежащей в основе развития всех заболеваний, входящих в понятие метаболического синдрома. А такой известный ученый, как R. Staut, полагает, что инсулин принимает непосредственное участие практически во всех звеньях патогенеза атеросклероза. При этом необходимо отметить, что речь идет о патологическом влиянии инсулина только в случаях его хронического избытка [3, 74–78]. Процессы, лежащие в основе снижения чувствительности тканей к инсулину, чрезвычайно сложны и изучены недостаточно, однако факт, что атерогенная дислипидемия, особенно гипертриглицеридемия и повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот могут индуцировать инсулинорезистентность не вызывает сомнения. Установлено, что нарушения липидного метаболизма, как и инсулинорезистентность возникают задолго до появления минимальных нарушений углеводного гомеостаза и признаков атеросклеротического поражения сосудов.

Наиболее частыми нарушениями липидного спектра крови у больных с верифицированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией являются повышение концентрации холестерина ЛПОНП, холестерина ЛПНП, триглицеридов и понижение уровня холестерина ЛПВП [79, 80]. Показано, что при наличии инсулинорезистентности в жировых клетках, особенно в интраабдоминальных адипоцитах, резко усиливаются процессы липолиза, ведущие к увеличению содержания в крови неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК), являющихся субстратом для синтеза липидов в печени. Кроме того, количество и скорость синтеза ТГ и ЛПОНП в печени во многом определяется концентрацией инсулина в крови, и в условиях гиперинсулинемии, гипергликемии и избыточного поступления НЭЖК резко возрастает [78, 81]. Установлено, что в условиях инсулинорезистентности активность липопротеиновой липазы значительно снижена, что является причиной выраженного увеличения концентрации ЛПОНП в крови.

Однако, несмотря на торможение превращения ЛПОНП в ЛППП и ЛПНП, общее количество последних у лиц с инсулинорезистентностью существенно увеличено. Аналогичные данные получены при обследовании больных гипертонической болезнью, имеющих избыточную массу тела и не страдающих ИБС и СД, у которых уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП в крови тесно коррелировали с базальной и постпрандиальной концентрациями инсулина и С-пептида.

Для больных, имеющих инсулинорезистентность, характерны не только количественные, но и качественные изменения липопротеинов. Так, в исследованиях D. Betteridge (1996) показано, что у большинства инсулинорезистентных больных наблюдается увеличение в крови количества так называемых «мелких плотных ЛПНП», а также содержание высокоатерогенного липопротеина (а) [53, 82–84].

Уровень ЛПВП в крови инсулинорезистентных больных значительно снижен. Это отчасти является результатом снижения активности липопротеинлипазы, так как часть ЛПВП образуется в организме при трансформации липидов и аполипопротеинов циркулирующих в крови ЛПОНП в процессе их гидролиза липопротеинлипазой. Поэтому пониженная скорость распада ЛПОНП у лиц с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией приводит к понижению образования ЛПВП. Кроме того, как показано в работе A. Golay с соавт. (1987), катаболизм ЛПВП прямо зависит от концентрации инсулина в крови, и в условиях гиперинсулинемии распад ЛПВП резко усиливается.

Установлено, что снижение количества ЛПВП у больных с гиперинсулинемией сопровождается изменением размера и плотности частиц, что приводит к преобладанию более мелких и плотных $ЛПВП_{3b}$ и $ЛПВП_{3c}$, антиатерогенный потенциал которых снижен [85, 86]. Еще большие изменения липидного спектра крови выявляются у больных, страдающих СД. В этих условиях, по-видимому, к влиянию гиперинсулинемии присоединяется воздействие хронической гипергликемии, которая, вызывая гликозилирование белковой части липопротеиновых частиц существенно нарушает их метаболизм [7, 71, 87–93]. Результаты наших исследований также свидетельствуют о наличии выраженных атерогенных изменениях липидного спектра крови у больных СД 2-го типа (табл. 1). При этом показатели липидограммы 222 больных СД 2-го типа, обследованных на фоне гипергликемии, и 159 больных ИБС, не имеющих сахарного диабета, существенно не различались. Наиболее неблагоприятные изменения, носящие атерогенный характер, определялись у больных, одновременно страдающих СД 2-го типа и ИБС, а также у больных ИБС без СД.

Уровень инсулина в крови был повышен во всех изученных группах больных, но наибольшая гиперинсулинемия имелась у больных СД 2-го типа независимо от наличия у них ИБС. При этом была отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем инсулина и содержанием ХС ЛПОНП в сыворотке крови. Примечательно, что достижение стойкой нормогликемии у больных СД 2-го типа не сопровождалось существенным улучшением липидного спектра крови (табл. 2).

Таким образом, многочисленные данные литературы, равно как и результаты собственных исследований, достаточно убедительно свидетельствуют о том, что гиперинсулинемия является одним из существенных факторов, способствующих развитию атерогенной дислипидемии. Значительно сложнее ответить на вопрос о механизмах, посредством которых реализуется влияние избытка инсулина на концентрацию, состав и функцию липопротеинов при наличии гиперинсулинемии. Выяснение этих взаимоотношений затруднено тем, что не только гиперинсулинемия способствует развитию атерогенной дислипидемии, но и нарушения липидного метаболизма, в свою очередь, приводят к резкому уменьшению чувствительности инсулинзависимых клеток к действию инсулина. Важным структурным компонентом липопротеиновых частиц помимо липид-

Таблица 1

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СД 2-го ТИПА, БОЛЬНЫХ ИБС И ЛИЦ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ

Показатель	Больные СД 2-го типа + ИБС (n = 130)	Больные СД 2-го типа без признаков атеросклероза (n = 92)	Больные ИБС без СД (n = 159)	Лица контрольной группы (n = 74)
ХС, ммоль/л	6,99 ± 0,24*	6,45 ± 0,25*	6,55 ± 0,14*	5,11 ± 0,14
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,12 ± 0,06*	1,27 ± 0,08	0,99 ± 0,04*	1,29 ± 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,57 ± 0,03*	0,92 ± 0,08*	1,05 ± 0,07*	1,36 ± 0,20
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,62 ± 0,25*	4,25 ± 0,29*	4,69 ± 0,21*	3,41 ± 0,16
ТГ, ммоль/л	2,97 ± 0,14*	2,04 ± 0,18*	2,21 ± 0,12*	1,24 ± 0,07
Коэффициент атерогенности**	5,86 ± 0,43*	4,41 ± 0,31*	6,08 ± 0,33*	3,33 ± 0,25
Глюкоза, ммоль/л	10,69 ± 0,39*	11,18 ± 0,50*	4,98 ± 0,11*	4,74 ± 0,08
ИРИ, пмоль/л	220,46 ± 1,40*	228,76 ± 4,85*	136,35 ± 13,07*	104,69 ± 0,39

ИРИ — иммунореактивный инсулин;
* — показатели достоверно ($p < 0,05$) отличаются от показателей лиц контрольной группы;
** — здесь и далее коэффициент атерогенности дается по А.Н. Климову [17].

Таблица 2

ЛИПИДНЫЙ СПЕКТР, УРОВЕНЬ ГЛЮКОЗЫ И ИНСУЛИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ СД 2-го ТИПА, ОБСЛЕДОВАННЫХ НА ФОНЕ СТОЙКОЙ НОРМОГЛИКЕМИИ

Показатели	Больные СД 2-го типа + ИБС, n = 110 (1)	Больные СД 2-го типа без ИБС, n = 80 (2)	P1-2
ХС, ммоль/л	6,08 ± 0,24*	5,78 ± 0,14*	—
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,12 ± 0,06*	1,24 ± 0,08	—
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,94 ± 0,07*	0,88 ± 0,06*	—
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,09 ± 0,24*	3,65 ± 0,14	—
ТГ, ммоль/л	1,99 ± 0,15*	1,86 ± 0,12*	—
Коэффициент атерогенности**	4,83 ± 0,29*	3,99 ± 0,20*	<0,05
Глюкоза, ммоль/л	5,55 ± 0,26*	5,46 ± 0,29*	—
ИРИ, пмоль/л	142,75 ± 9,02*	115,88 ± 6,94	<0,05
*Показатели достоверно (p < 0,05) отличаются от показателей лиц контрольной группы			

ной состаляющей являются белки-аполипопротеины, которые обеспечивают взаимодействие липопротеинов с рецепторами на поверхности клеточных мембран, выполняют транспортную функцию, регулируют активность ферментов, участвующих в липидном метаболизме [32, 59, 61]. В настоящее время известно более десяти различных видов апобелков, которые имеют свои структурные и функциональные особенности, взаимосвязаны с определенными классами липопротеинов и принимают участие в регуляции различных этапов липидного метаболизма [57, 94–96].

В метаболизме богатых триглицеридами (ТГ) липопротеинов, нарушение обмена которых лежит в основе развития атерогенных дислипидемий, характерных для инсулинорезистентных состояний, принимают участие различные классы апобелков, включая аполипопротеины B, C, E и A. Аполипопротеины B (апоB) являются обязательными структурными компонентами хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). АпоB-48 синтезируется в энтероцитах и входит в состав хиломикронов, апоB-100 образуется в печени и является компонентом ЛПОНП [82]. Согласно результатам проведенных исследований апоB-48 и апоB-100 необходимы для нормального синтеза и секреции ТГ-содержащих частиц. Кроме того, апоB-100 выполняет функцию лиганда для рецептора липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов и таким образом опосредует захват ЛПОНП и их ремнантов клетками печени [61].

Аполипопротеины E и C классов принимают участие главным образом в регуляции катаболизма богатых триглицеридами частиц. Установлено, что аполипопротеин E (апоE) участвует в регуляции захвата печенью ремнантов ТГ-содержащих частиц посредством взаимодействия с рецептором липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и белком, родственным рецептору ЛПНП, на поверхности гепатоцитов [32, 97]. Предполагается, что способность апоE связывать протеогликаны обеспечивает более сильное взаимодействие ремнантов богатых триглицеридами частиц с рецепторами на клетках печени [61].

Аполипопротеин C-I (апоC-I) в отличие от апоE подавляет взаимодействие ТГ-содержащих частиц с рецептором ЛПНП и с белком, родственным рецептору ЛПНП, на поверхности гепатоцитов и тем самым препятствует захвату хиломикронов, ЛПОНП и их ремнантов клетками печени [98].

Аполипопротеин C-II (апоC-II) является активатором фермента липопротеиновой липазы (ЛПЛ), осуществляющей гидролиз триглицеридов в составе хиломикронов и ЛПОНП [32, 61].

Противоположным действием обладает аполипопротеин C-III (апоC-III), который ингибирует фермент ЛПЛ, и способствует, таким образом, уменьшению гидролиза ТГ-содержащих частиц [32, 99, 100]. Кроме того, апоC-III препятствует взаимодействию богатых триглицеридами липопротеинов со специфическими рецепторами на поверхности гепатоцитов, замедляя тем самым нормальный клиренс этих частиц из кровотока [101, 102]. В ряде исследований выявлена положительная взаимосвязь между уровнем апоC-III и концентрацией триглицеридов в плазме [103, 104]. В исследовании J. Cohn et al. (2004) установлено, что продукция апоC-III повышена у пациентов с инсулинорезистентностью [60].

В 2001 году независимо двумя группами исследователей был открыт новый апобелок, участвующий в регуляции метаболизма богатых ТГ частиц, — аполипопротеин A-V (апоA-V) [62, 104]. Установлено, что этот аполипопротеин входит в состав ЛПОНП, хиломикронов и ЛПВП [105, 106].

При оценке содержания апоA-V в сыворотке крови у лиц с нормолипидемией было установлено, что концентрация данного белка намного ниже уровней других аполипопротеинов и составляет в среднем 157 мкг/л (от 24 до 406 мкг/л), тогда как концентрация апоA-I составляет примерно 1г/л [106]. Более низкие значения апоA-V в плазме были выявлены у больных сахарным диабетом 2-го типа по сравнению с показателями у лиц без диабета, а также у больных с терминальной стадией хронической болезни почек, включая пациентов с диабетом [107, 108]. Предполагается, что именно вследствие крайне низкой концентрации в плазме, апоA-V, в

отличие от других аполипопротеинов, был идентифицирован только после анализа ДНК [109, 110].

При оценке влияния концентрации апоA-V на показатели липидного спектра крови у лиц с нормолипидемией была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем апоA-V и содержанием триглицеридов в плазме, и положительная взаимосвязь между апоA-V и концентрацией ХС ЛПВП [106, 107]. Противоположные результаты получены в исследовании S. Vaessen et al. (2006), в котором была выявлена положительная корреляционная связь между концентрацией апоA-V в сыворотке крови и уровнем ТГ у лиц с нормолипидемией. Полученные данные в дальнейшем были подтверждены в условиях эксперимента [63, 111].

При исследовании содержания апоA-V в сыворотке крови у больных с гипертриглицеридемией (ГТГ) было установлено, что концентрация данного белка значительно выше у пациентов с ГТГ по сравнению с показателями лиц контрольной группы, кроме того была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем апоA-V и концентрацией триглицеридов [112, 113].

Среди механизмов посредством которых апоA-V оказывает влияние на липидный метаболизм рассматривается усиление липолиза богатых триглицеридами частиц в плазме путем активации фермента липопротеиновой липазы [114–120], увеличение захвата печенью ремнантов липопротеинов, а также снижение продукции печенью ЛПОНП [110, 119]. Кроме того, установлено влияние повышенной продукции апоA-V на метаболизм ЛПВП, сопровождающееся увеличением числа и размеров частиц [120]. В исследованиях на культуре клеток печени было показано, что апоA-V может участвовать в обмене внутриклеточных липидов [121–123]. В работе R. Mansouri et al. (2008) получены данные об атеропротективном влиянии аполипопротеина A-V [98]. Однако точные механизмы посредством которых апоA-V участвует в регуляции липидного метаболизма до конца не определены [124].

Учитывая, что в основе нарушений липидного метаболизма в большинстве случаев лежат изменения структуры и функции аполипопротеинов [125, 126], которые в отличие от липидных компонентов липопротеиновых частиц контролируются генетическими факторами [32], представлялось актуальным оценить роль полиморфных вариантов генов, регулирующих метаболизм недавно открытого и поэтому наименее изученного аполипопротеина A5. Ген аполипопротеина A5 (апоA5) в отличие от других генов данного кластера экспрессируется только в печени и кодирует образование аполипопротеина A-V (апоA-V) [105, 106]. В экспериментальных работах продемонстрировано участие апоA5 в регуляции метаболизма богатых триглицеридами липопротеинов [127, 128].

Предполагается, что влияние апоA5 на липидный метаболизм определяется главным образом уровнем экспрессии гена в печени [129]. Установлено, что функциональная активность гена апоA5 не зависит от влияния общего регуляторного белка, контролирующего экспрессию апоA1, апоC3 и апоA4 в печени и тонкой кишке [130, 131]. Предполагается, что регуляция активности апоA5 может происходить через воздействие на ядерные рецепторы активаторов пролифераторов пероксисом альфа [132–134], рецепторы ретиноевой кислоты [135], печеночный нуклеарный фактор 4-альфа [132], X рецептор печени [136]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях установлено, что тиреоидные гормоны способствуют усилению экспрессии гена апоA5 [137], в то время как инсулин по механизму отрицательной обратной связи подавляет функциональную активность апоA5 [138].

Представление о роли аполипопротеина A-V в регуляции липидного метаболизма основано главным образом на результатах генетических исследований. Описано более десяти различных полиморфизмов гена апоA5. Среди которых наиболее значимыми по влиянию на липидный обмен являются полиморфизмы S19W и T-1131C [62, 109].

Полиморфизм S19W гена апоA5 связан изменением последовательности нуклеотидов в 56 положении кодирующей области гена апоA5, что приводит к формированию двух аллелей, обозначаемых S и W [127]. Частота аллеля 19W варьирует у лиц различной расовой принадлежности и составляет примерно 0,15 у лиц испанского происхождения [139], 0,07 у афроамериканцев, 0,06 у представителей белой расы [109], от 0,001 до 0,031 у азиатов [140, 141].

Изменение нуклеотидной последовательности приводит к замене аминокислоты серин на триптофан в структуре аполипопротеина A-V, что в свою очередь может приводить к нарушению выделения данного белка из клеток печени, а также к снижению способности апоA-V связываться с липидами [127, 141, 142]. Первоначально исследования влияния S19W полиморфизма гена апоA5 на показатели липидного метаболизма проводились у лиц с нормолипидемией. В результате исследований было установлено, что среди представителей белой расы носители 19W аллеля имели достоверно более высокие значения триглицеридов (ТГ) крови натощак [62, 139, 143–145] и в постпрандиальном периоде [146] по сравнению с показателями лиц, имеющих генотип SS. В исследованиях S. Martin et al. (2003) и K. Klos et al. (2005) более высокие уровни ТГ у носителей 19W аллеля были выявлены только в группах мужчин [147, 148]. При сравнительном анализе частоты аллеля 19W у лиц с концентрацией ТГ плазмы выше 90 % и ниже 10 % отрезных точек процентильного распределения с учетом пола и возраста было установлено, что носители редкого аллеля гена апоA5 в три раза чаще встречались среди лиц с высокими значениями ТГ [139].

При анализе влияния S19W полиморфизма гена апоA5 на показатели липидного метаболизма у пациентов с различными вариантами дислипидемий, более высокая частота 19W аллеля была выявлена у пациентов с гипертриглицеридемией, по сравнению с лицами контрольной группы [112]. В работе R. Mar et al. (2004) показано влияние S19W полиморфизма гена апоA5 на развитие семейной комбинированной гиперлипидемии [149]. В ряде исследований было установлено, что наличие S19W полиморфизма гена апоA5 является важным дополнительным фактором для развития гипер-

триглицеридемии и дисбеталипопротеинемии у лиц с определенными полиморфизмами гена аполипопротеина Е [144, 150–152].

Другим важным показателем является полиморфизм Т-1131С, связанный с изменениями в регуляторной области гена апоА5, которые приводят к нарушению процесса трансляции и снижению уровня аполипопротеина А-V в плазме [127]. В результате нуклеотидной замены формируются два аллеля: Т и С. Частота аллеля С составляет 0,06 у представителей белой расы [109], 0,12 у лиц афроамериканского происхождения [139], 0,078 у испанцев [139], 0,26–0,37 у азиатов [58, 107, 140, 153].

При оценке влияния Т-1131С полиморфизма гена апоА5 на параметры липидного метаболизма было установлено, что носители аллеля -1131С имеют более высокие значения триглицеридов плазмы натощак [58, 154] и в постпрандиальном периоде [146, 155–157], а также более низкие значения ХС ЛПВП [158, 159] по сравнению с лицами, имеющими генотип ТТ. Однако данные о влиянии Т-1131С полиморфизма гена апоА5 на показатели липидного обмена существенно варьируют в зависимости от пола [147, 148, 160] и расовой принадлежности обследуемых лиц [62, 143, 145, 161], а также от наличия определенных аллелей гена аполипопротеина Е [150].

При исследовании Т-1131С полиморфизма гена апоА5 у пациентов с дислипидемиями было установлено, что частота -1131С аллеля значительно выше у больных с гипертриглицеридемией по сравнению с лицами контрольной группы [112]. Носительство аллеля -1131С у родственников больных семейной комбинированной гиперлипидемией связано с более высоким риском развития нарушений липидного метаболизма [162]. В исследовании B. Aouizerat et al. (2003) было показано, что наличие Т-1131С полиморфизма гена апоА5 ассоциируется с более высокими значениями триглицеридов и ЛПОНП, а также с более низким уровнем ХС ЛПВП у пациентов с различными типами дислипидемий [163].

Полученные данные о взаимосвязи S19W и Т-1131С полиморфизмов гена аполипопротеина А5 с атерогенными изменениями липидного спектра крови послужили поводом для изучения влияния данных полиморфизмов на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований установлена взаимосвязь между наличием S19W и Т-1131С полиморфизмов гена аполипопротеина А5 и более высоким риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца [142, 157, 164, 165], риском развития инфаркта миокарда [145] и мозгового инсульта [166, 167]. В ряде работ установлена взаимосвязь S19W и Т-1131С полиморфизмов гена аполипопротеина А5 с более высоким риском развития метаболического сердечно-сосудистого синдрома [168–171]. В то же время в других исследованиях данные взаимосвязи не были подтверждены [63, 172–174].

В проведенных нами молекулярно-генетических исследованиях у больных сахарным диабетом 2-го типа показано, что встречаемость редких аллелей S19W и Т-1131С полиморфизмов гена аполипопротеина А5 существенно не отличалась от распространенности исследуемых аллелей в европейской популяции, что соответствует данным ранее проведенных исследований [32, 175, 176].

Оценка показателей липидного спектра крови с учетом генотипа S19W полиморфизма гена аполипопротеина А5 была проведена у 225 больных сахарным диабетом 2-го типа (64 мужчин и 161 женщины), не получавших ранее и на момент обследования гиполипидемическую терапию (табл. 3).

В результате исследования было установлено, что больные с генотипом SW имели достоверно более высокие значения триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) по сравнению с пациентами, имеющими генотип SS ($p = 0,012$). При сопоставлении параметров липидного спектра крови пациентов с генотипом SS и пациентов, являющихся носителями аллеля 19W, достоверно более высокие значения триглицеридов и ХС ЛПОНП были выявлены у больных с генотипами SW и WW ($p = 0,039$). Полученные данные совпадают с представлением о наличии взаимосвязи S19W полиморфизма гена апоА5 с развитием гипертриглицеридемии [139, 143, 145], в том числе у больных сахарным диабетом 2-го типа [176], но отличаются от данных S. Charriere et al. (2008), не выявивших таких закономерностей [177].

Таким образом, приведенные данные убедительно свидетельствуют о том, что, несмотря на большое количество механизмов, участвующих в возникновении и прогрессировании атеросклеротического процесса, первым и обязательным компонентом является атеро-

Таблица 3

ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО СПЕКТРА КРОВИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА С РАЗЛИЧНЫМИ ГЕНОТИПАМИ S19W ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АПОЛИПОПРОТЕИНА А5

Показатели	SS (n = 198)	SW (n = 25)	SW/WW (n = 27)
Общий ХС, ммоль/л	5,8 ± 0,08 (5,77)	5,9 ± 0,17 (5,90)	5,9 ± 0,16 (5,57)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,03 (1,31)	1,2 ± 0,06 (1,30)	1,2 ± 0,05 (1,30)
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 0,07 (3,41)	3,4 ± 0,18 (3,27)	3,6 ± 0,17 (3,27)
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,1 ± 0,06 (0,92)	1,4 ± 0,18 (1,24)*	1,3 ± 0,17 (1,22)*
Триглицериды, ммоль/л	2,4 ± 0,12 (2,01)	3,0 ± 0,39 (2,71)*	2,9 ± 0,37 (2,66)*
КА	3,7 ± 0,12 (3,40)	4,0 ± 0,29 (3,70)	4,0 ± 0,27 (3,70)
* — $p<0,05$ при сравнении с генотипом SS			

генная дислипидемия, носящая как приобретенный, так и, в ряде случаев, генетически предопределенный характер [178]. Учитывая полученные результаты молекулярно-генетического исследования, следует полагать, что выявление лиц, предрасположенных к развитию атерогенных дислипидемий позволит своевременно начать проведение профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предупреждение развития нарушений липидного метаболизма. У лиц с уже развившейся дислипидемией данные генетических исследований могут быть основой для выработки более обоснованного, дифференцированного подхода при выборе лечебной тактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Климов А.Н., Шляхто Е.В.* Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. — СПб.: «Медицинская литература», 2006. — 248 с.

2. *Della-Morte D., Gardener H., Denaro F. et al.* Metabolic syndrome increases carotid artery stiffness: the Northern Manhattan Study // Int. J. Stroke. — 2010. — Vol. 5, № 3. — P. 138–144.

3. *Tomkin G.H.* Atherosclerosis, diabetes and lipoproteins // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. — 2010. — Vol. 8, № 7. — P. 1015–1029.

4. *Levantesi G., Macchia A., Marfisi R. et al.* Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. GISSI-Prevenzione Investigators // J. Am. Coll. Cardiol. — 2005. — Vol. 19, № 2. — P. 277–283.

5. *Selwyn A.P., Kinlay S., Ganz P.* Atherogenesis and ischemic heart disease // Am. J. Cardiol. — 1997. — Vol. 80, suppl. H. — P. H3–H7.

6. *Wang J., Ruotsalainen S., Moilanen L. et al.* The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finn // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, N 7. — P. 857–864.

7. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: клиника, диагностика, подходы к лечению // Русский мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 17. — С. 685–694.

8. *Оганов Р.Г., Перова Н.В., Шельцина Н.В. и др.* Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертонии с отдельными факторами коронарного ристка // Кардиология. — 2005. — № 7. — С. 27–33.

9. *Carnethon M.R., Biggs M.L., Barzilay J. et al.* Diabetes and coronary heart disease as risk factors for mortality in older adults // Am. J. Med. — 2010. — Vol. 123, № 6. — P. 1–9.

10. *Libby P., Nahrendorf M., Weissleder R.* Molecular imaging of atherosclerosis: a progress report // Tex. Heart Inst. J. — 2010. Vol. 37, № 3. — P. 324–327.

11. Рецепторная теория атеросклероза // Вестн. Росс. Акад. Мед. Наук. — 2010. — № 5. — С. 11–15.

12. *Арутюнов Г.П.* Лечение атеросклероза: актуальные вопросы стратегии и тактики // Клин. фармакол. и тер. — 1999. — Т. 39, № 8. — С. 34–37.

13. *Климов А.Н.* Иммунохимические механизмы развития атеросклероза // Вестн. АМН СССР. — 1974. — № 2. — С. 29–36.

14. *Björkbacka H., Nilsson J.* Innate immunity in atherosclerosis // J Innate. Immun. — 2010. Vol. 2, № 4. — P. 305–306.

15. *Brinton E.A.* Effects of ethanol intake on lipoproteins and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. *— 2010. — Vol. 21, № 4. — P. 365–369.*

16. *Lu X., Chen D., Endresz V. et al.* Immunization with a combination of ApoB and HSP60 epitopes significantly reduces early atherosclerotic lesion in Apob(tm2Sgy)Ldlr(tm1Her/J) mice // Atherosclerosis. — 2010. — Jun 11. [Epub ahead of print].

17. *Obikane H., Abiko Y., Ueno H. et al.* Effect of endothelial cell proliferation on atherogenesis: A role of p21(Sdi/Cip/Waf1) in monocyte adhesion to endothelial cells // Atherosclerosis. — 2010. — Jun 1. [Epub ahead of print].

18. *Paik J., Fierce Y., Drivdahl R. et al.* Effects of murine norovirus infection on a mouse model of diet-induced obesity and insulin resistance // Comp. Med. — 2010. — Vol. 60, № 3. — P. 189–195.

19. *Sanz Y., Santacruz A., Gauffin P.* Gut microbiota in obesity and metabolic disorders // Proc. Nutr. Soc. — 2010. Vol. 14. — P. 1–8.

20. *Smith D.D., Tan X., Tawfik O.* Increased aortic atherosclerotic plaque devdelopment in female apolipoprotein E-null mice is associated with elevated thromboxane A(2) and decreased prostacyclin production // J. Physiol. Pharmacol. — 2010. — Vol. 61, № 3. — P. 309–316.

21. *Tsapaki A., Zaravinos A., Apostolakis S. et al.* Genetic variability of the distal promoter of the ST2 gene is associated with angiographic severity of coronary artery disease // J. Thromb. Thrombolysis. — 2010. — Jul 3. [Epub ahead of print]

22. *Vengen I.T., Dale A.C., Wiseth R. et al.* Lactoferrin is a novel predictor of fatal ischemic heart disease in diabetes mellitus type 2: Long-term follow-up of the HUNT 1 study // Atherosclerosis. — 2010. — Jun 11. [Epub ahead of print].

23. *Berg A.H., Scherer P.E.* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease // Circ. Res. — 2005. — Vol. 96, № 9. — P.939–949.

24. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.

25. *Casiglia E., Tikhonoff V.* Inflammatory and coagulative markers of atherosclerosis // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28, N 3. — P. 271–273.

26. *Ross R.* Cellular and molecular studies of atherogenesis // Atherosclerosis. — 1997. — Vol. 131. — P. 3–4.

27. *Friedman M.* Medicine· 10 Greatest Discoveries/ M. Friedman, G.W. Friedland. — Yale University Press, 1998.

28. *Klimov A.N., Nagornev V.A.* Evolution of cholesterol concept of atherogenesis: from Anitchkov to our days // Pediatr. Pathol. Mol. Med. — 2002. — Vol. 21. — P. 307–320.

29. *Steinberg D.* An interpretive history of the cholesterol controversy: Part I // J.Lipid Res. — 2004. — Vol. 45. — P. 1583–1593.

30. *Steinberg D.* Metabolism of lipoproteins and their role in the pathogenesis of atherosclerosis // Atheroscler. Rev. — 1988. — Vol. 28. — P. 1–23.

31. *Климов А.Н., Нагорнев В.А.* Эволюция холестериновой концепции атерогенеза: от Аничкова до наших дней // Мед. акад. журн. — 2001. — Т. 1, № 3. — С. 22–32.

32. *Климов А.Н., Никульчева Н.Г.* Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. — СПб: Питер Ком, 1999. — 512 с. — (Серия «Практическая медицина»).

33. *Chen Z., Ichetovkin M., Kurtz M. et al.* Cholesterol in human atherosclerotic plaque is a marker for underlying disease state and plaque vulnerability // Lipids Health Dis. — 2010. — Vol. 9. — P. 61–69.

34. *Cullen P., Funke H., Schulte H. et al.* Lipoproteins and cardiovascular risk — from genetics to CHD prevention // Eur.Heart J. — 1998. — Vol. 19, suppl. C. — P. C5–C11.

35. *Плавинский С.Л.* Липопротеиды высокой плотности и перекисная концепция патогенеза атеросклероза // Эфферентная тер. — 1999. — Т. 5, № 3. — С. 12–20.

36. *Денисенко А.Д.* Модифицированные липопротеины и атеросклероз // Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии. — СПб.: Изд-во «Медицинская литература», 2006. — С.13–33.

37. *Нагорнев В.А.* Механизм транспорта липопротеидов через эндотелий артерий // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. — М.: Медицина, 1983. — С. 166–176.

38. *Попов А.В.* Нерегулируемый захват модифицированных липопротеинов клетками // Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз. — М.: Медицина, 1987. — С. 156–166.

39. *Nagornev V., Maltseva S.* The phenotype of macrophages which are not transformed into foam cells in atherogenesis // Atherosclerosis. — 1996. — Vol. 121. — P. 246–251.

40. *Aviram M.* Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins — oxidative stress and paraoxonases regulate atherogenesis // Curr. Opin. Lipidol. *— 2010. — Vol. 21, № 2. — P. 163–164.*

41. *Li H., Song Y., Li F. et al.* Identification of lipid droplet-associated proteins in the formation of macrophage-derived foam cells using microarrays // Int. J. Mol. Med. — 2010. — Vol. 26, № 2. — P. 231–239.

42. *Pamukcu B., Lip G.Y., Devitt A. et al.* The role of monocytes in atherosclerotic coronary artery disease // Ann. Med. — 2010. — Jun 23. [Epub ahead of print]

43. *Yun C.H., Jung K.H., Chu K. et al.* Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea // J. Clin. Neurol. — 2010. — Vol. 6, № 2. — P. 89–98.

44. *Basu S.K.* Degradation of low density lipoprotein dextran sulfate complexes associated with deposition of cholesteryl esters in mouse macrophages // J.Biol.Chem. — 1979. — Vol. 254. — P. 7141–7146.

45. *Fogelman A.M.* Malondialdehyde alteration of low density lipoproteins leads to cholesteryl ester accumulation in human monocyte-macrophages // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1980. — Vol. 77. — P. 2214–2218.

46. *Goldstein J.L.* Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1979. — Vol. 76. — P. 333–337.

47. *Gonen B.* The interaction of carbamylated low density lipoprotein with cultured cells. Studies with human fibroblasts, rat peritoneal macrophages and uman monocyte-derived macrophages // Biochim. Biophys. Acta. — 1983. — Vol. 754. — P. 201–207.

48. *Henriksen T.* Enhanced macrophage degradation of low dencity lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptor for acetylated low density lipoproteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1981. — Vol. 78. — P. 6499–6503.

49. *Lopes-Virella M.F.* Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages // Diabetes. — 1988. — Vol. 87. — P. 550–557.

50. *Tertov V.V.* Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography // Biochim. Biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 167. — P. 1122–1127.

51. *Kim C.S., Park S.Y., Yu S.H. et al.* Is A1C Variability an Independent Predictor for the Progression of Atherosclerosis in Type 2 Diabetic Patients? // Korean Diabetes *J. — 2010. — Vol. 34, № 3. — P. 174–181.*

52. *Shahzad F., Tawwab S., Afzal N.* Association of Interleukin-4 and IgE Levels with LDL Oxidation in Atherosclerosis // Iran J. Immunol. — 2010. — Vol. 7, № 2. — P. 109–116.

53. *Grundy S.M.* Small LDL atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome // Circulation. — 1997. — Vol. 95. — P. 1–4.

54. *Moreno P.R., Fuster V.* New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 44, № 12. — P. 2293–2300.

55. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В.* Роль абдоминального ожирения в патогенезе синдрома инсулинорезистентности // Тер. арх. — 1999. — Т. 71, № 10. — С. 18–22.

56. *Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И.* Синдром инсулинорезистентности // Артериальная гипертензия. — 1997. — № 3. — С. 7–19.

57. *Albert T., Duchateau P., Deeb S. et al.* Apolipoprotein L-I is positively associated with hyperglycemia and plasma triglycerides in CAD patients with low HDL // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 469–474.

58. *Baum L., Tomlinson B., Thomas G.* APOA5-1131T>C polymorphism is associated with triglyceride levels in Chinese men // Clin. Genet. — 2003. — Vol. 63, № 5. — P. 377–379.

59. *Chahil T., Ginsberg H.* Diabetic dyslipidemia // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2006. — Vol. 35. — P. 491–510.

60. *Cohn J., Patterson B., Uffelman K. et al.* Rate of production of plasma and very-low-density lipoprotein (VLDL) apolipoprotein C-III Is strongly related to the concentration and level of production of VLDL triglyceride in male subjects with different body weights and levels of insulin sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, № 8. — P. 3949–3955.

61. *Ginsberg H.* New perspectives in atherogenesis. Role of abnormal triglyceride-rich lipoprotein metabolism // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 2137–2142.

62. *Pennacchio L., Olivier M., Hubasek J. et al.* An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing // Science. — 2001. — Vol. 294, № 5540. — P. 169–173.

63. *Vaessen S., Schaap F., Kuivenhoven J. et al.* Apolipoprotein A-V, triglycerides and risk of coronary artery disease: the prospective Epic-Norfolk Population Study // J. Lipid Res. — 2006. — Vol. 47. — P. 2064–2070.

64. *Климов А.Н.* Антиатерогенная функция липопротеидов высокой плотности // Атеросклероз. Проблемы патогенеза и терапии.- СПб.: Изд-во «Медицинская литература», 2006. — С. 34–53.

65. *Климов А.Н., Плавинский С.Л.* О причинах высокого уровня холестерина липопротеидов высокой плотности в Санкт-Петербурге // Кардиология. — 1997. — Т. 37, № 3. — С. 22–25.

66. *Климов А.Н., Петрова-Маслакова Л.Г.* Взаимодействие липопротеидов высокой плотности и их подфракций с интимой аорты человека, пораженной атеросклерозом // Вопр. мед. химии. — 1982. — Т. 28, № 2. — С. 122–125.

67. *Robciuc M.R., Metso J., Sima A. et al.* Human apoA-I increases macrophage foam cell derived PLTP activity without affecting the PLTP mass // Lipids Health Dis. — 2010. Vol. 9. — P. 59–65.

68. *Климов А.Н. и др.* Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1987. — Т. 103. — С. 550–552.

69. *Климов А.Н. и др.* О способности липопротеинов высокой плотности задерживать окисление эритроцитарных фосфолипидов и удалять продукты пероксидации на организм // Мед. акад. журн. — 2004. — Т. 4, № 2. — С. 32–36.

70. *Климов А.Н. и др.* О способности липопротеинов высокой плотности удалять продукты перекисного окисления фосфолипидов из эритроцитарных мембран // Биохимия. — 2001. — Т. 66. — С. 371–377.

71. *Kontush A., Chapman M.J.* Antiatherogenic function of HDL particle subpopulations: focus on antioxidative activities // Curr. Opin. Lipidol. — 2010. Vol. 21, № 4. — P. 402–406.

72. *Patel S., Di Bartolo B.A., Nakhla S. et al.* Anti-inflammatory effects of apolipoprotein A-I in the rabbit // Atherosclerosis. — 2010. — Jun 4. [Epub ahead of print].

73. *Ragbir S., Farmer J.A.* Dysfunctional High-Density Lipoprotein and Atherosclerosis // Curr. Atheroscler. Rep. — 2010. — May 27. [Epub ahead of print].

74. *Dekker J.M., Girman C., Phodes T. et al.* Metabolic syndrom and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study // Circulation. — 2005. — № 5. — P. 666–673.

75. *Pyorala M., Miettinen H., Laakso M., Pyorala K.* Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study // Circulation. — 1998. — Vol. 98. — P. 398–404.

76. *Благосклонная Я.В., Красильникова Е.И., Шляхто Е.В.* Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Ученые записки. — 2002. — Т. IX, № 3. — С. 111–115.

77. *Никитин Ю.П. Казека Г.Р., Бабин В.П., Малютина С.К.* Распространенность ишемической болезни сердца у лиц с гиперинсулинемией (популяционное исследование) // Кардиология. — 2001. — № 1. — С. 13–15.

78. *Stout R.W.* Insulin as a milogenic factor: role in the pathogenesis of cardiovascular disease // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 90. — P. 62–65.

79. *Arita Y., Kihara S., Oucta N. et al.* Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-88-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 2893–2898.

80. *Avogaro A.* Insulin resistance: trigger or concomitant factor in the metabolic syndrome // Panminerva Med. — 2006. — Vol. 48, № 1. — P. 3–12.

81. *Sotorník R.* Adipose tissue blood flow and metabolic syndrome // Cas. Lek. Cesk. — 2010. — Vol. 149, № 4. — P. 155–159.

82. *Taskinen M.* Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice // Diabetologia. — 2003. — Vol. 46. — P. 733–749.

83. *Galvano F., Malaguarnera M., Vacante M. et al.* The physiopathology of lipoprotein (a) // Front Biosci. (Schol. Ed). — 2010. — Vol. 2. — P. 866–875.

84. *Shiffman D., Louie J.Z., Rowland C.M. et al.* Single variants can explain the association between coronary heart disease and haplotypes in the apolipoprotein(a) locus // Atherosclerosis. — 2010. — May 13. [Epub ahead of print]

85. *Pascot A., Lemieux I., Prud'homme D. et al.* Reduced HDL particle size as an additional feature of the atherogenic dyslipidemia of abdominal obesity // J. Lipid Res. — 2001. — Vol. 42. — P. 2007–2014.

86. *Krauss R.* Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 81, № 4, Suppl. 1. — P. 13B–17B.

87. *Bayturan O., Tuzcu E.M., Uno K. et al.* Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 105, № 12. — P. 1735–1739.

88. *Chen X.M., Zhang Y., Shen X.P. et al.* Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2010. — Jun 2. [Epub ahead of print]

89. *Ferreira J., Monteiro R., Canedo A. et al.* The role of adipose tissue in coronary atherosclerosis // Minerva Cardioangiol. — 2010. — Vol. 58, № 3. — P. 423–430.

90. *Hara M.* Prevention of atherosclerosis in children -Increased subclinical atherosclerosis in children with metabolic syndrome // Nippon Ronen Igakkai Zasshi. — 2010. — Vol. 47, № 3. — P. 191–193.

91. *Mattsson N., Magnussen C.G., Rönnemaa T. et al.* Metabolic Syndrome and Carotid Intima-Media Thickness in Young Adults: Roles of Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I, C-Reactive Protein, and Secretory Phospholipase A2. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2010. — Jun 10. [Epub ahead of print].

92. *Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.* The metabolic syndrom — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.

93. *Yamamoto Y., Hirose H., Saito I. et al.* Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population // Clin. Sci. (Lond.). — 2002. — Vol. 103. — P. 137–142.

94. *Dahlback B., Nielsen L.* Apolipoprotein M — a novel player in high-density lipoprotein metabolism and atherosclerosis // Curr. Opin. Lipidol. — 2006. — Vol. 17, № 3. — P. 291–295.

95. *Lamant M., Smih F., Harmancey R. et al.* ApoO, a novel apolipoprotein, is an original glycoprotein up-regulated by diabetes in human heart // J. Biol. Chem. — 2006. — Vol. 281, № 47. — P. 36289–36302.

96. *Sepehrnia B., Kamboh M., Adams-Campbell L. et al.* Genetics studies of human apolipoproteins // Hum. Genet. — 1989. — Vol. 82, № 2. — P. 118–122.

97. *Mahley R., Ji Z.* Remnant lipoprotein metabolism: key pathways involving cell-surface heparan sulfate proteoglycans and apolipoprotein E // J. Lipid Res. — 1999. — Vol. 40. — P. 1–16.

98. *Kowal R., Herz J., Weisgraber K. et al.* Opposing effects of apolipoproteins E and C on lipoprotein binding to low density lipoprotein receptor-related protein // J. Biol. Chem. — 1990. — Vol. 265, № 18. — P. 10771–10779.

99. *Gangabadage C., Zdunek J., Tessari M. et al.* Structure and Dynamics of Human Apolipoprotein CIII // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283, № 25. — P. 17416–17427.

100. *Jong M., Hofker M., Havekes L.* Role of ApoCs in lipoprotein metabolism functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1999. — Vol. 19. — P. 472–484.

101. *Clavey V., Lestavel-Delattre S., Copin C. et al.* Modulation of lipoprotein B binding to the LDL receptor by exogenous lipids and apolipoproteins CI, CII, CIII, and E // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 1995. — Vol. 15. — P. 963–971.

102. *Van Barlingen H., de Jong H., Erkelens D. et al.* Lipoprotein lipase-enhanced binding of human triglyceride-rich lipoproteins to heparan sulfate: modulation by apolipoprotein E and apolipoprotein C // J. Lipid Res. — 1996. — Vol. 37. — P. 754–763.

103. *Shoulders C., Harry P., Lagrost L. et al.* Variation at the apo AI/CIII/A1V gene complex is associated with elevated plasma levels of apo CIII // Atherosclerosis. — 1991. — Vol. 87, № 2. — P. 239–247.

104. *Van der Ham R., Dehnavi R., Berbee J. et al.* Plasma Apolipoprotein CI and CIII levels are associated with increased plasma triglyceride levels and decreased fat mass in men with the metabolic syndrome // Diabetes Care. — 2009. — Vol. 32, № 1. — P. 184–186.

105. *Alborn W., Johnson M., Prince M. et al.* Definitive N-terminal protein sequence and further characterization of the novel apolipoprotein A5 in human serum // Clinical Chemistry. — 2006. — Vol. 52 (3). — P. 514–517.

106. *O'Brien P., Alborn W., Sloan J. et al.* The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 51, № 2. — P. 351–359.

107. *Ishihara M., Kujiraoka T., Iwasaki T. et al.* A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein A-V concentration // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 2015–2022.

108. *Hirano T., Hayashi T., Adachi M. et al.* Marked decrease of apolipoprotein A-V in both diabetic and nondiabetic patients with end-stage renal disease // Metabolism. — 2007. — Vol. 56, № 4. — P. 462–463.

109. *Talmud P., Hawe E., Martin S. et al.* Relative contribution of variation within the APOC3/A4/A5 gene cluster in determining plasma triglycerides // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11, № 24. — P. 3039–3046.

110. *Weinberg R., Cook V., Beckstead J. et al.* Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 36. — P. 34438–34444.

111. *Vaessen S., Dallinga-Thie G., Ross C. et al.* Plasma apolipoprotein AV levels in mice are positively associated with

plasma triglyceride levels // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. 880–884.

112. *Henneman P., Schaap F., Havekes L. et al.* Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 193, № 1. — P. 129–134.

113. *Schaap F., Nierman M., Berbee J. et al.* Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia // J. Lipid Res. — 2006. — Vol. 47. — P. 2333–2339.

114. *Fruchart-Najib J., Bauge E., Niculescu S. et al.* Mechanism of triglyceride lowering in mice expressing human apolipoprotein A5 // Biochim. Biophys. Res. Comm. — 2004. — Vol. 319, № 2. — P. 397–404.

115. *Grosskopf I., Baroukh N., Lee S. et al.* Apolipoprotein A-V deficiency results in marked hypertriglyceridemia attributable to decreased lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins and removal of their remnants // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 2573–2579.

116. *Merkel M., Loeffler B., Kluger M. et al.* Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglycerideric lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280, № 22. — P. 21553–21560.

117. *Lookene A., Beckstead J., Nilsson S. et al.* Apolipoprotein A-V-heparin interactions. Implications for plasma lipoprotein metabolism // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280, № 27. — P. 25383–25387.

118. *Oliva C., Pisciotta L., Volti G. et al.* Inherited apolipoprotein A-V deficiency in severe hypertriglyceridemia // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 411–417.

119. *Schaap F., Rensen P., Voshol P. et al.* ApoAV reduces plasma triglycerides by inhibiting very low density lipoprotein-triglyceride (VLDL-TG) production and stimulating lipoprotein lipase-mediated VLDL-TG hydrolysis // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, № 27. — P. 27941–27947.

120. *Qu S., Perdomo G., Su D. et al.* Effects of apoA-V on HDL and VLDL metabolism in APOC3 transgenic mice // J. Lipid Res. — 2007. — Vol. 48. — P. 1476–1487.

121. *Shu X., Chan J., Ryan R. et al.* Apolipoprotein A-V association with intracellular lipid droplets // J. Lipid Res. — 2007. — Vol. 48. — P. 1445–1450.

122. *Shu X., Ryan R., Forte T.* Intracellular lipid droplet targeting by apolipoprotein A-V requires the carboxyl-terminal segment // J. Lipid Res. — 2008. — Vol. 49. — P. 1670–1676.

123. *Forte T., Shu X., Ryan R. et al.* The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V // J. Lipid Res. — 2009. — Vol. 50. — P. S150–S155.

124. *Kovar J., Adamkova V.* Lipoprotein lipase activity determined in vivo is lower in carriers of apolipoprotein A-V gene variants 19W and -1131C // Physiol. Res. — 2008. — Vol. 57. — P. 555–561.

125. *Baroukh N., Bauge E., Akiyama J. et al.* Analysis of apolipoprotein A5, C3, and plasma triglyceride concentrations in genetically engineered mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 1297–1302.

126. *Groenendijk M., Cantor R., de Bruin T. et al.* The apoAI-CIII-AIV gene cluster // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 157. — P. 1–11.

127. *Pennacchio L., Rubin E.* Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects plasma triglyceride levels in humans and mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2003. — Vol. 23. — P. 529–534.

128. *Van der Vliet H., Sammels M. Leegwater A. et al.* A novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration // J. Biol. Chem. — 2001. — Vol. 276, № 48. — P. 44512–44520.

129. *Palmen J., Smith A., Dorfmeister B. et al.* The functional interaction on in vitro gene expression of APOA5 SNPs, defining haplotype APOA5*2, and their paradoxical association with plasma triglyceride but not plasma apoAV levels // Biochim. Biophys. Acta. — 2008. — Vol. 1782, № 7–8. — P. 447–452.

130. *Zannis V., Kan H., Kritis A. et al.* Transcriptional regulatory mechanisms of the human apolipoprotein genes in vitro and in vivo // Curr. Opin. Lipidol. — 2001. — Vol. 12, № 2. — P. 181–207.

131. *Gao J., Wei Y., Huang Y. et al.* The expression of intact and mutant human apoAI/CIII/AIV/AV gene cluster in transgenic mice // J. Biol. Chem. — 2005. — Vol. 280, № 13. — P. 12559–12566.

132. *Prieur X., Coste H., Rodriguez J.* The human apolipoprotein AV gene is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and contains a novel farnesoid X-activated receptor response element // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 28. — P. 25468–25480.

133. *Schultze A., Alborn W., Newton R. et al.* Administration of PPARa agonist increases serum apolipoprotein A-V levels and the apolipoprotein A-V/apolipoprotein C-III ratio // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 1591–1595.

134. *Vu-Dak N., Gervois P., Jakel H. et al.* Apolipoprotein A5 a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor activators // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, № 20. — P. 17982–17985.

135. *Genoux A., Dehondt H., Helleboid-Chapman A. et al.* Transcriptional regulation of apolipoprotein A5 gene expression by nuclear receptor RORa // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 1186–1192.

136. *Jakel H., Nowak M., Moitrot E. et al.* The liver X receptor ligand T0901317 down-regulates APOA5 gene expression through actyivation of SREBP-1c // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279, № 44. — P. 45462–45469.

137. *Prieur X.,, Schaap F., Coste H. et al.* Hepatocyte nuclear factor-4a regulates the human apolipoprotein AV gene: identification of novel response element and involvement in the control by peroxisome proliferator-activated receptor-g coactivator 1-a, AMP-activated protein kinase, and mitogen-activated protein kinase pathway // Molecular Endocrinology. — 2005. — Vol. 19, №12. — P. 3107–3125.

138. *Nowak M., Helleboid-Chapman A., Jakel H. et al.* Insulin-mediated down-regulation of apolipoprotein A5 gene expression through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway: role of upstream stimulatory factor // Mol. Cell Biol. — 2005. — Vol. 25 (4). — P. 1537–1548.

139. *Pennacchio L., Olivier M., Hubacek J. et al.* Two independent apolipoprotein A5 haplotypes influence human plasma triglyceride levels // Hum. Mol. Genet. — 2002. — Vol. 11, № 24. — P. 3031–3038.

140. *Austin M., Talmud P., Farin F. et al.* Association of apolipoprotein A5 variants with LDL particle size and triglyceride in Japanese Americans // Biochim. Biophys. Acta. — 2004. — Vol. 1688, № 1. — P. 1–9.

141. *Lai C., Tai E., Tan C. et al.* The APOA5 locus is a strong determinant of plasma triglyceride concentrations across ethnic groups in Singapore // J. Lipid Res. — 2003. — Vol. 44. — P. 2365–2373.

142. *Talmud P., Martin S., Taskinen M. et al.* APOA5 gene variants, lipoprotein particle distribution, and progression of coronary heart disease: results from the LOCAT study // J. Lipid Res. — 2004. — Vol. 45. — P. 750–756.

143. *Hodolugil U., Tanyolac S., Williamson D. et al.* Apolipoprotein A-V: a potential modulator of plasma triglyceride levels in Turks // J. Lipid Res. — 2006. — Vol. 47. — P. 144–153.

144. *Hubacek J., Horinek A., Skodova Z. et al.* Hypertriglyceridemia: interaction between APOE and APOAV variants // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 51. — P. 1311–1313.

145. *Hubacek J.,, Skodova Z., Adamkova V. et al.* The influence of APOAV polymorphisms (T-1131>C and S19>W) on plasma triglyceride levels and risk of myocardial infarction // Clin. Genet. — 2004. — Vol. 65, № 2. — P. 126–130.

146. *Moreno-Luna R., Perez-Jimenez F., Marin C. et al.* Two independent apolipoprotein A5 haplotypes modulate postprandial lipoprotein metabolism in a healthy Caucasian population // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92, № 6. — P. 2280–2285.

147. *Klos K., Hamon S., Clark A. et al.* APOA5 polymorphisms influence plasma triglycerides in young, healthy African Americans and whites of the CARDIA Study // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 564–571.

148. *Martin S., Nicaud V., Humphries S. et al.* Contribution of APOA5 gene variants to plasma triglyceride determination and to the response to both fat and glucose tolerance challenges // Biochim. Biophys. Acta. — 2003. — Vol. 1637 (3). — P. 217–225.

149. *Mar R., Pajukanta P., Allayee H. et al.* Association of the APOLIPOPROTEIN A1/C3/A4/A5 gene cluster with triglyceride levels and LDL particle size in familial combined hyperlipidemia // Circulation Research. — 2004. — Vol. 94. — P. 993–999.

150. *Hubacek J., Lanska V., Skodova Z. et al.* Sex-specific interaction between APOE and APOA5 variants and determination of plasma lipid levels // Eur. J. Hum. Genet. — 2008. — Vol. 16. — P. 135–138.

151. *Martin-Campos J., Rico N., Bonet R. et al.* Apolipoprotein A5 S19W may play a role in dysbetalipoproteinemia in patients with the Apo E2/E2 Genotype // Clinical Chemistry. — 2006. — Vol. 52. — P. 1974–1975.

152. *Schaefer J., Sattler A., Hackler B. et al.* Hyperlipidemia in patients with apolipoprotein E 2/2 phenotype: apolipoprotein A5 S19W mutation as a cofactor // Clinical Chemistry. — 2004. — Vol. 50. — P. 2214.

153. *Nabika T., Nasreen S., Kobayashi S. et al.* The genetic effect of the apoprotein AV gene on the serum triglyceride level in Japanese // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 165, № 2. — P. 201–204.

154. *Endo K., Yanagi H., Araki J. et al.* Association found between the promoter region polymorphism in the apolipoprotein A-V gene and the serum triglyceride level in Japanese schoolchildren // Hum. Genet. — 2002. — Vol. 111, № 6. — P. 570–572.

155. *Jang Y., Kim J., Kim O. et al.* The -1131T→C polymorphism in the apolipoprotein A-V gene is associated with postprandial hypertriacylglycerolemia; elevated small, dense LDL concentrations; and oxidative stress in nonobese Korean men // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 80, № 4. — P. 832–840.

156. *Kim J., Kim O., Koh S. et al.* Comparison of low-fat meal and high-fat meal on postprandial lipemic response in nonobese men according to the -1131T>C polymorphism of the apolipoprotein A5 (APOA5) gene (Randomized Cross-Over Design) // J. Am. Coll. Nutr. — 2006. — Vol. 25, № 4. — P. 340–347.

157. *Lai C., Arnett D., Corella D. et al.* Fenofibrate effect on triglyceride and postprandial response of apolipoprotein A5 variants // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 1417–1425.

158. *Li G., Wang J., Yan S. et al.* Genetic effect of two polymorphisms in the apolipoprotein A5 gene and apolipoprotein C3 gene on serum lipids and apolipoproteins levels in a Chinese population // Clin. Genet. — 2004. — Vol. 65, № 6. — P. 470–476.

159. *Olano-Martin E., Abraham E., Gill-Garrison R. et al.* Influence of apoA-V gene variants on postprandial triglyceride metabolism: impact of gender // J. Lipid Res. — 2008. — Vol. 49. — P. 945–953.

160. *Sundl I., Guardiola M., Khoschsorur G. et al.* Increased concentrations of circulating vitamin E in carriers of the apolipoprotein A5 gene –1131T>C variant and associations with plasma lipids and lipid peroxidation // J. Lipid Res. — 2007. — Vol. 48. — P. 2506–2513.

161. *Frances F., Corella D., Sorli J. et al.* Validating a rapid method for detecting common polymorphisms in the APOA5 gene by melting curve analysis using LightTyper // Clinical Chemistry. — 2005. — Vol. 51. — P. 1279–1282.

162. *Ribalta J., Figuera L., Fernandez-Ballart J. et al.* Newly identified apolipoprotein AV gene predisposes to high plasma triglycerides in familial combined hyperlipidemia // Clinical Chemistry. — 2002. — Vol. 48. — P. 1597–1600.

163. *Aouizerat B., Allayee H., Bodnar J. et al.* Novel genes for familial combined hyperlipidemia // Curr. Opin. Lipidol. — 2003. — Vol. 10 (2). — P. 113–122.

164. *Elosua R., Ordovas J., Cupples L. et al.* Variants at the APOA5 locus, association with carotid atherosclerosis, and modification by obesity: the Framingham Study // J. Lipid Res. — 2006. — Vol. 47. — P. 990–996.

165. *Szalai C., Keszei M., Duba J. et al.* Polymorphism in the promoter region of the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased susceptibility for coronary artery disease // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 173, № 1. — P. 109–114.

166. *Li X., Xu Y., Ding Y. et al.* Polymorphism of apolipoprotein A5 is a risk factor for cerebral infarction in type 2 diabetes // Journal of Huazhong University of Science and Technology. — 2008. — Vol. 28, № 6. — P. 653–656.

167. *Maasz A., Kisfali P., Szolnoki Z. et al.* Apolipoprotein A5 gene C56G variant confers risk for the development of large-vessel associated ischemic stroke // Journal of Neurology. — 2008. — Vol. 255, №5. — P. 649–654.

168. *Grallert H., Sedlmeier E., Huth C. et al.* APOA5 variants and metabolic syndrome in Caucasians // J. Lipid Res. — 2007. — Vol. 48. — P. 2614 — 2621.

169. *Komurcu-Bayrak E., Onat A., Poda M et al.* Gender-modulated impact of apolipoprotein A5 gene (APOA5) –1131T>C and c.56C>G polymorphisms on lipids, dyslipidemia and metabolic syndrome in Turkish adults // Clin. Chem. Lab. Med. — 2008. — Vol. 46. — P. 778–784.

170. *Niculescu L., Fruchart-Najib J., Fruchart J. et al.* Apolipoprotein A-V gene polymorphisms in subjects with metabolic syndrome // Clin. Chem. Lab. Med. — 2007. — Vol. 45. — P. 1133–1139.

171. *Yamada Y., Kato K., Hibino T.* Prediction of genetic risk for metabolic syndrome // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 191, № 2. — P. 298–304.

172. *Dallongeville J., Cottel D., Wagner A. et al.* The APOA5 Trp19 allele is associated with metabolic syndrome via its association with plasma triglycerides // BMC Medical Genetics. — 2008. — Vol. 9, № 84. — P. 49–54.

173. *Lee K., Ayyobi A., Frohlich J. et al.* APOA5 gene polymorphism modulates levels of triglyceride, HDL cholesterol and FERHDL but not a risk factor for coronary artery disease // Atherosclerosis. — 2004. — Vol. 176, № 1. — P. 165–172.

174. *Martinelli N., Trabetti E., Bassi A. et al.* The –1131T>C and S19W APOA5 gene polymorphisms are associated with high levels of triglycerides and apolipoprotein C-III, but not with coronary artery disease: an angiographic study // Atherosclerosis. — 2007. — Vol. 191, № 2. — P. 409–417.

175. *Pulkkinen A., Viitanen L., Kareinen A. et al.* MspI polymorphism at +83 bp in intron 1 of the human apolipoprotein A1 gene is associated with elevated levels of HDL cholesterol and apolipoprotein A1 in nondiabetic subjects but not in type 2 diabetic patients with coronary heart disease // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, № 16. — P. 791–795.

176. *Dorfmeister B., Cooper J., Stephens J. et al.* The effect of APOA5 and APOC3 variants on lipid parameters in European Whites, Indian Asians and Afro-Caribbeans with type 2 diabetes // Biochim. Biophys. Acta. — 2007. — Vol. 1772, № 3. — P. 355–363.

177. *Charriere S., Bernard S., Aqallal M. et al.* Association of APOA5 –1131T>C and S19W gene polymorphisms with both mild hypertriglyceridemia and hyperchylomicronemia in type 2 diabetic patients // Clin. Chim. Acta. — 2008. — Vol. 394, № 1–2. — P. 99–103.

178. *Luoma PV.* Gene activation regresses atherosclerosis,promotes health, and enhances longevity // Lipids Health Dis. — 2010. — Vol. 9, № 1. — P.67–74.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

А.Б. Тимофеев

ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, Россия

Тимофеев А.Б. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ острого коронарного синдрома.

Контактная информация: ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», пр. Пархоменко, д. 15, Санкт-Петербург, Россия, 194156. Тел.: +7 (911) 161-49-93. E-mail: abtim64@mail.ru (Тимофеев Алексей Борисович)

Резюме.

Одно из ведущих мест в терапии острого коронарного синдрома занимают антикоагулянты. Эта группа препаратов включает в себя нефракционированнный гепарин, низкомолекулярные гепарины, гепариноиды и прямые ингибиторы тромбина. В обзоре представлены основные препараты из этих групп и исследования по их применению.

Ключевые слова: антикоагулянт, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, терапия.

CURRENT STATUS OF ANTICOAGULANT THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

A.B. Timofeev

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St Petersburg, Russia

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 15 Parkhomenko pr., St Petersburg, Russia, 194156. Tel.: +7 (911) 161-49-93. E-mail: abtim64@mail.ru (Alexei B. Timofeev - Senior Researcher, Laboratory of acute coronary syndrome).

Abstract.

One of leading places in therapy of an acute coronary syndrome is occupied with anticoagulants. This group of preparations includes unfractionated heparin, low molecular weight heparin, heparinoids and direct thrombin inhibitors. In the review the basic preparations from these groups and research on their application are presented.

Keywords: anticoagulant, acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, unstable angina, therapy.

Статья поступила в редакцию: 14.12.2011; принята к печати: 25.02.2011.

В настоящее время трудно себе представить лечение острого коронарного синдрома (ОКС) без применения антикоагулянтов, однако врачу, проводящему антикоагулянтную терапию постоянно приходится балансировать между возможностью снизить риск тромботических осложнений и вызвать серьезное, в том числе фатальное кровотечение. В нашем арсенале постоянно появляются новые препараты этого ряда. Цель обзора — отразить современные представления об антикоагулянтной терапии, представив «за» и «против».

Нефракционированный гепарин (НФГ)

История создания антикоагулянтов началась в 1916 г, когда студенту Гопкинсовского института Джею Мак-Лину было поручено найти кровоостанавливающее

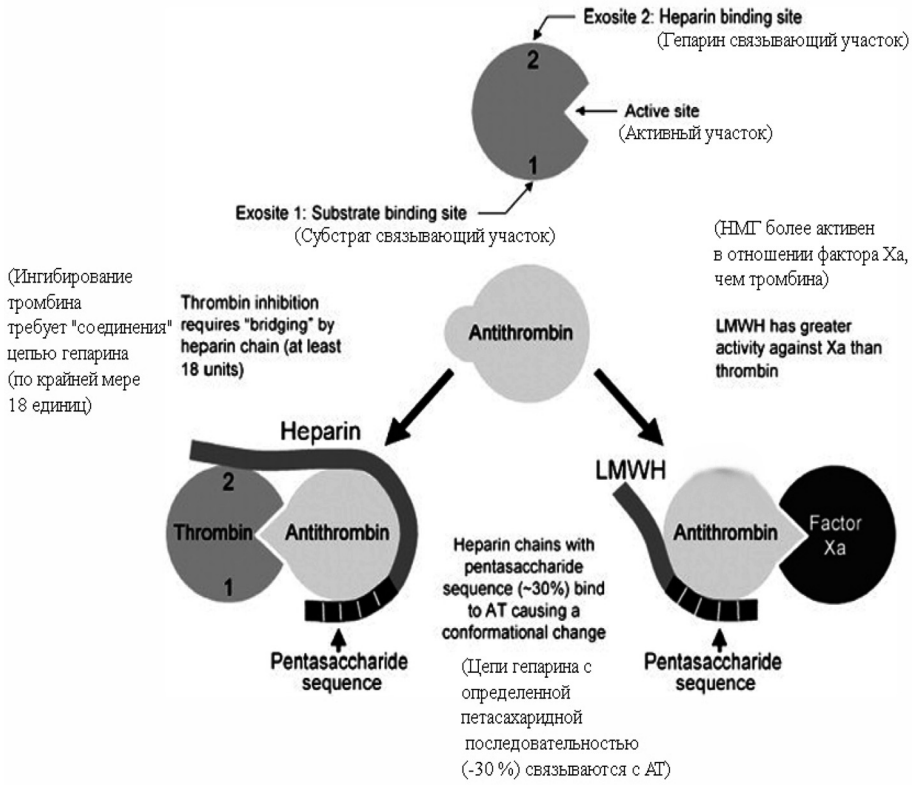

Рис. 1. Механизм действия НФГ, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и фондапаринукса [5]

средство. В результате изысканий был получен гепарин (первоначально названный цефалином) [1], НФГ является смесью гликозаминогликанов, получаемой из органов животных (свиной кишки или бычьего легкого). Он обладает молекулярной массой в пределах от 3000 до 30 000 d [2, 3]. Механизм действия осуществляется посредством связывания и активации антитромбина (АТ), который в активированном состоянии связывает и нейтрализует сывороточные протеазные факторы коагуляции, особенно факторы Ха и тромбин (Тр) [4]. Все гепарины связываются с АТ через уникальную пентасахаридную последовательность. Это связь резко усиливает ингибиторную активность АТ на Тр (рис. 1).

Крупные полимеры присоединяются и связывают АТ, фактор Ха, и Тр в устойчивом комплексе. Этот комплекс также ингибирует активированный коагуляционный фактор IX, коагуляционный фактор XI, и активированный коагуляционный фактор XII, и косвенно — коагуляционный фактор V и активность коагуляционного фактора VIII. [3, 6, 7]. Дополнительно, НФГ связывается с кофактором II, что приводит к дальнейшему уменьшению активности Тр [4, 8]. Способность гепарина связывать фактор Ха и Тр непосредственно зависит от длины молекулы гепарина (рис. 1). Только молекулы гепарина по крайней мере с 18 единицами полисахарида являясь достаточно большими, соединяют и связывают гепарин с фактором Ха и Тр. Лишь 30% цепей НФГ содержат последовательность, необходимую для того, чтобы активизировать АТ. Остающиеся цепи неактивны, но они связываются неспецифично с другими плазменными белками, эндотелиальными клетками, макрофагами, фактором von Willebrand и тромбоцитарным фактором 4 (PF4) [3]. Гепарин не обладает способностью инактивировать Тр, связанный с фибриновым сгустком, что, по-видимому, обусловлено конформационными изменениями, возникающими в молекуле Тр в процессе её связывания с фибрином. В результате уже образовавшийся тромб продолжает служить источником активированного фибринсвязанного Тр, который является триггером активации тромбоцитов и роста тромба. Период полураспада НФГ составляет приблизительно 1 час после внутривенного болюсного введения [9]. Только свободный НФГ активен, но через какое-то время он инактивируется, связываясь с белками плазмы, в т.ч. при нарушении функции почек или печени. Из-за неспецифичности связи с белками фармакокинетика НФГ непредсказуема, и необходим контроль [3, 10]. Для контроля активности гепарина были предложены многочисленные тесты, такие как активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ), активированное время свертывания крови (АВС), уровень анти-фактор Ха — активности, плазменный уровень гепарина, и тромбиновое время [8]. Наиболее часто в клинической практике применяется АЧТВ, однако ему недостает специфичности в связи с тем, что данные АЧТВ изменяются: в присутствии антитела антифосфолипида, дефицита факторов свертывания, тромболитической терапии, при использовании варфарина [11]. Кроме того, при высоких уровнях гепарина АЧТВ теряет чувствительность [12, 13]. В этом случае применяют АВС и чаще всего эта проба используется в кардиохирургической практике. Преимущество этого теста в том, что он дает возможность быстро сориентироваться в результате действия НФГ на свертываемость крови. Одна-

ко не всегда имеется четкая корреляция АВС с уровнем АЧТВ. Исследований, непосредственно сравнивающих два этих теста недостаточно [12].

Особенности применения НФГ:

— следует учитывать повышенный риск возникновения кровотечений у пожилых и в этой связи снижать начальные дозы гепарина [14] (хотя убедительных данных исследований подтверждающих это мнение не имеется [15]);

— у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью для антикоагулянтной терапии должен использоваться НФГ [16].

Противосвертывающий эффект НФГ может быть нейтрализован протамином — положительно заряженным белком, который соединяясь с отрицательно заряженным гепарином быстро связывает его — 100 ЕД НФГ нейтрализуется 1 мг протамина. Следует коррегировать дозы протамина в зависимости от времени введения гепарина, учитывая его период полураспада (при скорости введения НФГ 1250 Ед/час требуется приблизительно 30 мг протамина). Контроль за эффектом нейтрализации НФГ осуществляется с помощью АЧТВ [17].

НФГ давно и успешно используется у пациентов с ОКС. Существует множество исследований в этой области. При нестабильной стенокардии или ОКС без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в сравнении с плацебо выявлено снижение смертности или реинфаркта в первую неделю заболевания на 54%, при сравнении совместного применения НФГ и аспирина или только аспирина относительный риск смерти или реинфаркта в первые две недели заболевания составлял 12 и 33% соответственно [18, 19].

При тромболитической терапии — если применяется фибринспецифичный фибринолитик (альтеплаза), повышается уровень фибринопептида А, что приводит к связыванию Тр с продуктами деградации фибрина, увеличивая риск ретромбоза [20]. В таком случае рекомендуется совместное применение этого фибринолитика и гепарина. В тоже время, применение гепарина с нефибрин-специфичными фибринолитиками (стрептокиназа, анистреплаза) не уменьшает смертность или развитие реинфаркта, но ассоциируется с увеличением риска развития кровотечения [21–25]. Применение НФГ может вызвать ряд серьезных осложнений. Прежде всего, конечно, кровотечения. Кроме того могут возникать различные кожные реакции (крапивница, экхимозы) [13], при длительном применении описаны случаи развития остеопороза, особенно у пожилых пациентов [3], [13]. Грозным осложнением гепаринотерапии является гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Она имеет две формы. 1-й тип наблюдается у 25% пациентов, развивается на 1–4-й день применения гепарина, чаще в послеоперационном периоде [26–28]. Она вызвана прямым агглютинирующим эффектом гепарина, является бессимптомной, преходящей и вызывает умеренную тромбоцитопению (до 100–130 × 10^9/л). 2-й тип — истинная ГИТ, которая развивается к 5–14 дню применения гепарина. Это состояние вызывается гепаринзависимыми антителами и связано с формированием комплекса PF4 и гепарина. PF4 — небольшой положительно заряженный белок, который находится в альфа-гранулах тромбоцитов и появляется на поверхности тромбоцита после его активации. НФГ и НМГ (имеющие отрицательный заряд за счет сульфатированных гликозаминогликанов) отличаются высокой аффинностью к PF4. При связи гепарина и PF4 в последнем возникают конформационные изменения, что вызывает образование анти-PF4\гепаринового иммуноглобулина (Ig) G, IgM, и антитела IgA. На поверхности тромбоцита образуются ультрабольшие комплексы, которые приводят к образованию антител (обычно IgG) и их сшиванию (кросс-линку) с рецепторами FcγRIIA. Активация рецепторов FcγRIIA приводит к неблагоприятной цепи событий, включая потерю тромбоцитами «элементов тромбообразования», выделяются отрицательно заряженные фосфолипиды и тканевые факторы, которые являются мощными пусковыми механизмами коагуляции. Активация тромбоцитов приводит к дальнейшему выделению PF4, который связывается с гепарином и нейтрализует его противосвертывающие свойства, вызывая увеличение продукции Тр. За счет эффекта потребления тромбоцитов часто одновременно встречаются тромбоцитопения и тромбоз. Кроме того, прямая активация эндотелиальных клеток и моноцитов антителами ГИТ приводит к дополнительной экспрессии тканевого фактора на поверхности этих клеток, что усиливает предтромбозное состояние. [27, 29]. Чаще всего ГИТ возникает после применения так называемого «бычьего» гепарина, но может развиться после применения «свинного», частота развития ГИТ после применения НФГ составляет 2,6% случаев, после применения НМГ — 0,2% [30]. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения. К факторам риска развития ГИТ относится предшествующее применение гепарина (менее чем за 100 дней), в этом случае ГИТ может развиться уже в первые 24 часа («rapid-onset» HIT) [31]. Несколько чаще ГИТ развивается у женщин (1,5 : 2) [30, 32]. American College of Chest Physicians (ACCP) [33, 34] рекомендует всем пациентам, которые получали НФГ или НМГ в предшествующие 100 дней проводить исследование количества тромбоцитов дважды в течении первых суток от начала гепаринотерапии. Критерием диагноза ГИТ является снижение количества тромбоцитов более 50% от исходного уровня.

Лечение ГИТ — сложное и не всегда эффективное мероприятие, поэтому особое внимание должно уделяться профилактике. Если диагностирована ГИТ, введение гепаринов должно быть остановлено, внутрисосудистые катетеры, содержащие гепарин, удалены, если применялись антагонисты витамина К, они также должны быть отменены (усиление тромбоза за счет ингибирования естественных антикоагулянтов таких, как протеин С и S) . В этом случае назначается витамин К [27, 33], а также альтернативные антикоагулянты (начиная с малых доз). При увеличении количества тромбоцитов до 150 × 10^9/л вновь подключаются пероральные антикоагулянты до достижения целевого МНО и в течение последующих 5 дней. Затем переходят на монотерапию варфарином в течении как минимум 3 месяцев [35]. Профилактическая трансфузия тромбоцитов не должна

применяться, так как она почти всегда приводит к тромботическим осложнениям [33]. При развитии ГИТ следует отложить хирургическое вмешательство до тех пор, пока анализ на наличие антител не будет отрицательным. Хотя наличие антител при ГИТ носит транзиторный характер, они могут появляться вновь при повторном использовании гепарина [31]. В случае данных о развитии ГИТ в анамнезе рекомендуется использовать альтернативные препараты, в том числе гепариноиды (синтетические аналоги гепарина), например данапароид [36–38], с другой стороны имеются данные, что и он реагирует с анти-PH4\гепариновыми антителами в 10% случаев и 8% случаев отмечаются геморрагические осложнения [36]. Если терапия гепарином все же необходима (ургентная кардиальная или сосудистая хирургия), он может использоваться только в случае отрицательной пробы на наличие антигенов, или если прошло более 2–3 месяцев со времени эпизода ГИТ, так как среднее время циркуляции антител составляет 50–85 дней [31]. Кроме того, латентный период перед появлением антител составляет примерно 5 дней, за этот период возможно завершить периоперационное лечение гепарином.

Таким образом, применение НФГ является актуальным, особенно если в ближайшее время пациенту могут понадобиться интервенционные методы лечения, так как он является препаратом относительно короткого действия, хорошо контролируемым (с известными оговорками). Кроме того, у гепарина имеется надежный антидот. К недостаткам применения гепарина относятся: возможность развития серьезных осложнений, необходимость строго дозирования и контроля. Это послужило толчком к поиску новых препаратов.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Следующим шагом в развитии непрямых антагонистов Тр стали НМГ. В 60-х годах прошлого столетия английскими и шведскими учеными было установлено, что при уменьшении длины цепей гепарина, он сохраняет возможность подавлять фактор Ха, но теряет свою активность в отношении Тр. Начались разработки в этой области, и в 1978 г. лаборатория Шоаи запатентовала полученную ее исследователями фракцию гепарина, названную CY 216. Так и «родился» первый фракционный гепарин с молекулярным весом в среднем 4500 дальтон [1]. Во второй половине 80-х годов несколькими фармацевтическими фирмами были созданы различные препараты низкомолекулярных гепаринов (ардепарин, дальтепарин, надропарин, парнапарин, ревипарин, тинзапарин, цертопарин, эноксапарин) [39].

НМГ — является гликозаминогликаном и, как предполагает его название, составляет примерно 1/3 молекулярной массы НФГ. Препараты получают из гепарина путем различных процессов деполимеризации. НМГ связывается с АТ, который в свою очередь нейтрализует факторы Ха и IIа. Поскольку в НМГ мало длинных цепей, необходимых для связи с Тр, он в меньшей степени способен нейтрализовать Тр, чем фактор Ха [3, 40].

НМГ обычно вводится подкожно. Пиковый эффект наступает спустя 3–5 часов после инъекции. Дозировки препарата напрямую зависят от массы тела пациента. Одним из серьезных преимуществ НМГ перед НФГ является то, что обычно нет необходимости в лабораторном контроле эффективности действия НМГ. Исключение составляют пациенты страдающие ожирением, с весом более 150 кг [3], беременные (чей вес постоянно изменяется); пациенты с малым весом, для которых дозирование, основанное на весе, не может быть точным, новорождённые и больные с почечной недостаточностью [3, 11, 41]. При необходимости контроля определяют уровень антифактор Ха-активности. [42]. Учитывая, что метаболический клиренс НМГ является прежде всего почечным и не зависит от дозы, препараты этой группы не рекомендуется к применять у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) [3, 6, 43]. Проведено большое количество исследований, в которых сравнивались НМГ и НФГ. Мета-анализ 4669 пациентов, выявил, что риск значимого кровотечения при профилактическом применении НМГ на 52% ниже чем при применении НФГ [44]. В тоже время, Седьмая Американская Согласительная конференция по антитромботической и тромболитической терапии (the Seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) признала, что при использовании более высоких дозировок НФГ и НМГ для лечения ОКС нет никакой разницы в плане развития серьезных кровотечений [15].

В мета-анализе 6 рандомизированных исследований с участием почти 22 000 пациентов, сравнивали эноксапарин (НМГ) с НФГ. Было получено статистически достоверное различие в 30-дневной летальности и развитии нефатального инфаркта миокарда в пользу эноксипарина [45]. В результате, в настоящее время эноксапарин одобрен для применения при ОКС с подъемом сегмента ST на ЭКГ и инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. Эноксипарин является достойной альтернативой НФГ как при нестабильной стенокардии так и инфаркте миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ, однако сравнение НФГ с далтепарином и надопарином не продемонстрировало преимущества последних [46–48].

Ряд исследований подтверждают положительные клинические результаты использования НМГ в сравнении с НФГ как при тромболизисе неспецифическими фибринолитиками (стрептокиназа) [49], так и специфическими фибринолитиками [50–55].

В исследовании ExTRACT-TIMI-25, которое включало 20506 пациентов, было показано преимущество применения эноксипарина в сравнении со стратегией 48-часового введения НФГ при тромболитической терапии у больных с инфарктом миокарда в том случае, если проведена корректировка дозы у пациентов старше 75 лет и пациентов со сниженной функцией почек. Это различие сохранялось и при проведенной в последствии чрезкожной коронарной ангиопластике, однако не было различия в летальности (НФГ — 7,5% против эноксапарина — 6,9%). Геморрагические осложнения в группе эноксипарина были значительно выше (2,1% против 1,4%) [56]. В целом, ранняя инвазивная терапия острого

коронарного синдрома при сравнении НФГ и НМГ увеличивала риск кровотечения при применении последнего (7,6 и 9,1% соответственно) без значимых различий в их эффективности [57].

Крупное проспективное исследование SYNERGY показало, что эноксипарин обеспечивал эффективную антикоагуляцию у пациентов высокого риска с инфарктом миокарда без подъема сегмента ST на ЭКГ, которым проводилось чрезкожная коронарная ангиопластика [19]. Уровень летальности или нефатального инфаркта миокарда в 30-дневный период составлял 14% в группе фраксипарина и 14,5% группе НФГ. В подгруппах из 4600 пациентов, перенесших чрезкожную коронарную ангиопластику не было никаких различий в количестве ретромбозов, угрожающего ретромбоза или неудачной чрезкожной коронарной ангиопластики. В группе эноксипарина несколько чаще возникали значимые кровотечения (9,1 и 7,6% соответственно), однако частота гемотрансфузий была примерно одинаковой (17% и 16%) [58–61].

Такие же результаты получены более чем у 10 000 пациентов высокого риска в плане ОКС, у которых была запланирована ранняя инвазивная стратегия [58]. Пациенты были рандомизированы по НФГ и эноксапарину, затем им проведено вмешательство. Не было получено статистически достоверные различия в 30-дневной летальности и развитии нефатального инфаркта миокарда. Однако было статистически значимое увеличение риска значимого кровотечения в группе эноксапарина.

Таким образом, НМГ показали свое преимущество перед НФГ во всех случаях консервативного подхода к лечению ОКС (исключая пациентов с выраженной почечной недостаточностью). В тоже время, если планируется активная инвазивная тактика, их применение ограничено в связи с увеличением риска кровотечения при чрезкожной коронарной ангиопластике и, соответственно, необходимостью отмены НМГ в течение 8 часов перед черзкожной коронарной ангиопластикой и 24 часов перед аорто-коронарным шунтировании.

Непрямые ингибиторы фактора Ха

Следующим шагом в развитии антикоагулянтов явился зарегистрированный в декабре 2001 г. в США препарат с действующим веществом «фондапаринукс натрий» — совместная разработка компаний «Санофи–Синтелабо групп» и «Органон» [62].

Впоследствии появился еще один непрямой ингибитор фактора Ха — идапаринукс, который отличается большей аффиностью к АТ и имеет более длительный период полувыведения. Химическая структура фондапаринукса базируется на природной структуре высокоаффинного к АТ пентасахарида, содержащегося в НФГ и НМГ [63]. Фондапринукс — синтезируемая молекула избирательно ингибирует фактор Ха, связываясь с АТ. Эта связь вызывает конформационное изменение в структуре АТ, позволяя эффективно ингибировать фактор Ха [64–68]. Поскольку фондапринуксу недостает длинной сахаридной цепи, которая связывается с Тр, он не имеет способности нейтрализовать Тр и влияет только на фактор Ха. [63, 69]. Из-за отсутствия связи с другими белками плазмы, у фондапринукса имеется почти 100%-ная биодоступность и предсказуемая фармакокинетика. При подкожном введении пиковый плазменный уровень достигается через 2 часа, период полураспада составляет 17 часов. Выводится почками [64]. В результате предсказуемого эффекта, фондапринукс не требует лабораторного контроля. При необходимости возможен контроль с пробой анти-фактор Ха-активности, калиброванной к фондапринуксу [70]. При лечении фондапаринуксом возможно появление анти-PH4/гепариновых антител, однако они не приводят не к гипотромбоцитемии ни к тромбозу [71]. Это можно объяснить наблюдениями in vitro, в которых фондапаринукс дозозависимо препятствовал связыванию антител с тромбоцитами [72], и ограничивал активацию тромбоцитов [73].

Изучение клинической значимости фондапаринукса при ОКС наиболее весомо было реализовано в двух многоцентровых крупномасштабных исследованиях ОАЗИС-5 и ОАЗИС-6. В исследовании ОАЗИС-5 проводилось сравнение фондапаринкуса и эноксапарина у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. Оказалось, что фондапаринукс столь же эффективен, как и эноксапарин в краткосрочной (до 9 суток) профилактике основных ишемических событий. Однако использование фондапаринукса было связано со значительным снижением риска больших (примерно в 2 раза) и малых кровотечений (на две трети), что, как полагают авторы, привело к отсроченному уменьшению заболеваемости и смертности. В подгруппе участников, подвергнутых чрезкожной коронарной ангиопластике при применении фондапаринукса выявлено более частое развитие тромбоза катетера (0,9% против 0,3% в группе НМГ) [74].

В исследование OASIS 6 входили больные инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ. В программе участвовало 12 092 пациента. К 30-му дню число случаев смерти и реинфарктов миокарда было достоверно меньшим в группе больных, получавших фондапаринукс и в сравнении с плацебо (ОР 0,88; 95% ДИ 0,65–1,19), и в сравнении с НФГ (ОР 0,74; 95% ДИ 0,57–0,97). Подобный результат наблюдался как через 9 дней после ИМ, так и к окончанию срока исследования. Смертность была достоверно ниже в группе фондапаринукса на всех этапах исследования. При анализе отдельных подгрупп было выявлено, что фондапаринукс не улучшил течение заболевания только в одной подгруппе — у больных, подвергнутых первичному ЧКА, поскольку выполнение первичного ЧКА на фоне введения фондапаринукса без дополнительного использования НФГ сопровождалось увеличением частоты тромботических осложнений [75].

Фондапаринукс является эффективным, безопасным препаратом для лечения ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ. При применении фондапаринукса не требуется регулярного лабораторного контроля. Препарат вводится 1 раз в сутки в фиксированной дозе, независимо от веса тела, и его применение сопряжено с меньшим риском развития геморрагических осложнений [76]. Это приводит к уменьшению нагрузки на медицинский персонал, снижению об-

щей стоимости лечения и более комфортному состоянию пациентов. Однако, необходимость дополнительного болюсного введения НФГ при применение фондапаринукса с целью избежать тромботических осложнений во время чрезкожной коронарной кангиопластки остается проблемой для многих врачей, работающих в области интервенциональной кардиологии [77]. Кроме того, учитывая способ выведения препарата, его применение ограничено при выраженной почечной недостаточности.

Ксабаны

Препараты этой группы известны всего несколько лет, так лишь в октябре 2007 года было объявлено о подаче заявки в Европейское ведомство оценки лекарственных средств (EMEA) на регистрацию ривароксабана — совместного препарата Bayer HealthCare AG и Johnson&Johnson [78].

Ксабаны представляют собой прямые ингибиторы Ха фактора. Они блокируют как свободный, так и связанный в тромбе фактор Ха и интересны в том числе тем, что выпускаются в виде пероральных форм [79].

В настоящее время наибольший интерес представляют 2 препарата, относящиеся к группе ксабанов — ривароксабан и апиксабан. При пероральном приеме они имеют хорошую биодоступность, предсказуемую фармакокинетику и их период полувыведения имеет много часов. Они отличаются по метаболизму: ривароксабан экскретируется почками, тогда как апиксабан выводится с калом. Предсказуемый фармакокинетический эффект ксабанов устраняет необходимость лабораторного контроля [80]. К тому же, апиксабан может в зависимости от дозы продлить ЧТВ минимально влияя на тромбиновое время [79]. Это было продемонстрировано несколькими клиническими исследованиями. Исследование «Apixaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome-1» (APPRAISE) (BMS-562247) показало увеличение частоты больших или клинически значимых кровотечений при применении апиксабана в дозе 10 мг дважды в день или 20 мг однократно в сравнении с плацебо. Однако при дозировках 2,5 мг дважды в день или 10 мг однократно имелась тенденция к снижению эпизодов ишемии по сравнению с плацебо [81]. О второй фазе клинических испытаний ривароксабана (BAY 59–7939), когда препарат применялся в сочетании с аспирином или аспирином и тиенопиридином у пациентов с ОКС (the Acute Coronary Syndrome Thrombolysis In Myocardial Infarction 46 trial [ATLAS]) было доложено на American Heart Association 2008 [82]. Применение 2,5 и 5 мг ривароксабана два раза в день в сочетании с аспирином на 46% уменьшает риск летального исхода, развития инфаркта миокарда или инсульта и на 1,2% снижает риск развития кровотечения (Thrombolysis In Myocardial Infarction group definition). Эти дозировки были предложены для III фазы испытаний. The global Phase III study, ATLAS ACS TIMI 51 [83]. Доклинические исследования еще одного прямого ингибитора свободного и протеинсвязанного фактора Ха — отамиксабана (XRP-0673) [84] указывают на эффективность этого препарата в профилактике реокклюзии по сравнению с гепарином в качестве дополнительной терапии в модели артериального тромбоза у собак. Во II фазе исследований эффективности препарата — проведение тромболизиса при инфаркте миокарда, не было получено различий ни в частоте случаев кровотечения, ни в частоте развития ишемических осложнений в сравнении с НФГ [85].

Таким образом, ксабаны являются новыми перспективными антикоагулянтами в том числе для лечения пациентов с поражением коронарных артерий. Весьма привлекательным является тот факт, что это — пероральные средства однократного применения в течение суток. Учитывая их новизну требуется дальнейшее изучение их безопасности и наиболее эффективных дозировок. Из этой группы препаратов в России в настоящее время зарегистрирован только ривароксабан [86].

Прямые ингибиторы тромбина (ПИТ)

Лечебное свойство пиявок было известно еще в Древней Греции, однако лишь в 1955 г. F.Markwardt выделил в чистом виде из слюнной железы лекарственной пиявки, Hirudo medicinalis — вещество, которое было названо гирудин. Это вещество содержит 65 полипептидов величиной приблизительно в 7000 kd. Оно является мощным ингибитором Тр и связывается с Тр в отношение 1 : 1. У гирудина имеется эффект «двойного воздействия»: он блокирует «substrate recognition» («участок узнавания субстрата”) и «catalytic site» (каталитический участок) на молекуле Тр, ответственном за распад фибриногена. При этом другие участки коагуляционного каскада не повреждаются [87].

Были созданы и прошли клинические испытания множество синтетических аналогов гирудина. По способу связывания Тр они могут быть разделены на две основных группы — связывающие один или два его ключевых участка. Рекомбинантные аналоги гирудина — (лепирудин, бивалирудин) способны к бивалентному связываню Тр, тогда как синтетические молекулы, имеющие небольшие размеры, способны только к унивалентному связыванию (аргатробан, мелагатран и дабигатран [87–90]. ПИТ инактивируют как свободный, так и связанный с фибрином Тр, ограничивая рост и стабилизацию тромба. Они способны предотвращать активацию тромбоцитов, воздействуя на рецептор Тр тромбоцита. ПИТ не вызывают иммунозависимую тромбоцитопению, не связываются с белками плазмы и поэтому имеют лучшую биодоступность и более предсказуемый эффект в сравнении с НФГ. Кроме того, чем меньше молекулярный вес препарата (аргатробан и бивалирудин) тем лучше он проникает в Тр связанный с фибрином. Исследования in vitro и in vivo показали, что для инактивации Тр связанного с фибрином (в сравнении со свободным Тр) требуется двухкратное увеличение концентрации аргатробана, 23-кратным (in vitro) гирудина, 500-кратное гепарина [91].

Бивалентные ПИТ.

Гирудин. Два крупных исследования GUSTO-IIb и TIMI-9B показали, что гирудин обладает несколько большей эффективностью, чем гепарин, в основном за

счет снижения частоты несмертельных инфарктов миокарда у пациентов с различными формами ОКС. Преимущество наиболее было выражено в первые 24 ч, но со временем нивелируется. Риск возникновения значимого кровотечения был примерно одинаковым в обеих группах. [92, 93]. Последующий метаанализ применения ПИТ показал 2-кратное увеличение риска возникновения серьезных кровотечений при применении гирудина по сравнению с НФГ [94].

Бивалирудин — полипептид с 20 аминокислотами. Аналог гирудина и единственный бивалентный ПИТ, который обратимо связывается с Тр. Он связывается с каталитическим участком Тр, а также с анионсвязывающим участком как свободного, так и связанного с фибрином Тр, вначале действуя как полный неконкурентный ингибитор Тр, однако со временем становится конкурентным ингибитором, способным вначале ингибировать взаимодействие молекул Тр с другими субстанциями сгустка и при необходимости ингибировать процесс коагуляции. Это свойство обеспечивает более широкое терапевтическое окно для бивалирудина, по сравнению с гирудином и его соответственно большую безопасность применения [95]. Период полураспада бивалирудина — 25 минут, что значительно короче, чем у других ПИТ, таких как аргатробан и ксимелагатран [96]. Приблизительно 20% бивалирудина экскретируются почками, и клиренс его не зависит от дозы и пола [97]. Остальные 80% подвергаются ферментативному распаду.

В исследовании HERO-2 проводилось сравнение применение НФГ и бивалирудина у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ на фоне тромболитической терапии стрептокиназой. Применение бивалирудиа не уменьшало 30-дневную летальность, но было связано с 30% снижением развития повторного ИМ в течение первых 96 часов. Частота развития выраженных кровотечений в обеих группах была примерно одинаковой (4,6% против 3,1%), частота же развития «малых» кровотечений была несколько выше в группе бивалирудина (1,4% против 1,1%) [98].

В исследовании Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) было включено 13 819 участников с ОКС промежуточного и высокого риска с использование ранней инвазивной стратегии лечения. Проводилось сравнение между пациентами, получавшими гепарин и ингибитор IIb/IIIa, бивалирудина плюс гликопротеид ингибиторы IIb/IIIa и бивалирудин в качестве монотерапии. Частота развития кровотечений была меньше в группе пациентов, получавших бивалирудин в качестве монотерапии, однако показатели летальности в группах в течение первого года не имели достоверных различий [99].

В исследовании HORIZONS AMI, было включено 3600 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ и началом клинических проявлений инфаркта миокарда не более 12 часов. Проводилось сравнение применения НФГ с ингибитором IIb/IIIa и биварудина в качестве монотерапии (ингибитор IIb/IIIa мог применяться в группе бивалирудина только при наличии феномена «no reflow» или большого тромба после интервенции) при первичной чрезкожной коронарной ангиопластике. Через 30 суток в группе бивалирудина отмечена достоверно меньшая частота основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий за счет снижения риска больших кровотечений (4,9% против 8,3%; ОР — 0,60; 95% ДИ 0,46–0,77; $p < 0,001$) при сопоставимой частоте сердечно-сосудистых исходов (5,4% против 5,5%; ОР — 0,99; 95% ДИ 0,76–1,30; $p = 0,95$). Это различие сохранялось и в дальнейшем [100]. Бивалирудин — препарат, который применяется у пациентов, переносящих чрезкожную коронарную ангиопластику, которые имеют риск развития ГИТ [101, 102]. При сравнении пациентов, получающих биварудин или НФГ, не было обнаружено значимых различий в уровне смертности от инфаркта миокарда, развития острого тромбоза, хотя имелись данные о снижении риска кровотечения при применении биварудина (3,8% против 9,8%) [103].

Таким образом, в настоящее время применение бивалирудина связывают со значительно меньшим риском возникновения кровотечений при чрезкожной коронарной ангиопластике, однако не получено убедительных данных за то, что он уменьшает, в сравнении с основанной на гепарине антикоагулянтной терапии, риск смерти, реинфаркта или необходимости повторной реваскуляризации.

Лепирудин является рекомбинантным аналогом гирудина [104–108]. Его эффективность контролируется с помощью АЧТВ, дозировка корректируется в зависимости от функции почек. Лепирудин увеличивает риск значимого кровотечения в сравнении НФГ или данапароидом. В ретроспективном анализе 181 пациента с ГИТ, у которых лечение было продолжено лепирудином, кровотечение встречалось в 20,4% случаев [108]. Кроме того, приблизительно у 50% пациентов появляются антитела к липирудину, увеличивающие его плазменные концентрации, и приводящие к потенциальным геморрагическим осложнениям и анафилаксии на повторное введение [109].

Унивалентные ПИТ

Аргатробан — синтетический, высокоселективный унивалентный ПИТ, который избирательно и обратимо связывается с активным каталитическим участком Тр [110]. Аргатробан in vivo ингибирует как растворимый Тр, так и связанный с фибрином, может ингибировать и каталитические реакции вызванные Тр, которые включают формирование фибрина, активацию факторов V, VIII, XIII и протеина С, агрегацию тромбоцитов [111]. Препарат применяется внутривенно под контролем АЧТВ, имеет период полураспада 40–50 минут. Метаболизируется в печени, выводится с желчью [112–114]. Существуют ограниченные исследования по аргатробану. MINT ($n = 125$), в котором пациенты с ИМП ST получали ТЛТ альтеплазой и были рандомизированы по терапии аргатробаном или НФГ. Выявлено лучшее достижение до TIMI 3 особенно у пациентов с инфарктом миокарда более 3 часов [115]. Аргатробан одобрен для использования у больных с ГИТ, но не рекомендуется для использования при ОКС [94, 116]. Вводится в/в в дозе 2 мг/кг/мин — начальная доза, затем под контролем АЧТВ или АВС.

Ксимелагатран — пероральное пролекарство мелагатран. Исследования показали снижение риска смерти, частоты возникновения тяжелой ишемии при сочетании его с аспирином у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ в течение 14 дней [29]. Однако препарат оказывает отрицательное влияние на функцию печени, в связи с чем его применение ограничено [117].

В настоящее время нет надежных тестов для контроля эффективности действия прямых ингибиторов Тр [42, 89]. Чаще всего для контроля применяется измерение протромбинового времени.

Метаанализ, включавший 35 970 пациентов, провел оценку применения ПИТ и НФГ при ОКС. Исследование показало, что бивалентные ПИТ были сравнимы с НФГ относительно риска смерти или развития инфаркта миокарда. Унивалентные ПИТ должны применяться с осторожностью ввиду их недостаточной изученности. Данные о бивалирудине являются более точными т.к. основаны на достаточном количестве исследований. Однако в большинстве случаев это были пациенты, которым проводилась чрезкожная коронарная ангиопластика, поэтому эти результаты не могут быть экстраполированы на всех пациентов с ОКС [94].

Очевидно, ПИТ являются перспективными препаратами. В настоящее время они применяются, в основном, у пациентов с ГИТ, в том числе при чрезкожной коронарной ангиопластике. В настоящее время в России зарегистрированы ксимелагатран [118] и лепирудин [119].

Таким образом, несмотря на наличие давно проверенных, зарекомендовавших себя препаратов, рынок антикоагулянтных средств постоянно пополняется, и в представленном обзоре далеко не полный список лекарств, которые выходят на рынок или находятся в настоящее время в стадии разработки. Это связано с тем, что еще не создано средства, которое хотя бы близко удовлетворяло параметрам идеального антикоагулянта, а именно:

- Быстрое начало и окончание действия.
- Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика.
- Низкая зависимость активности от приема той или иной пищи или взаимодействия с другими лекарствами.
- Фиксированные дозы.
- Широкое терапевтическое окно.
- Удобный прием без необходимости в контроле.
- И в итоге самое главное — эффективная защита от тромботических осложнений на фоне низкого риска геморрагических осложнений.

Несмотря на это, «идеальный антикоагулянт» еще не создан, в арсенале клинициста имеется множество препаратов этого ряда (в том числе и наиболее «древние») умелое применение которых позволяет проводить высокоэффективную антитромботическую терапию с минимальным риском для конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бернардин С.* Гепарины. История открытия и роль в лечении тромбозов // [Электронный ресурс]. URL: http://www.provisor.com.ua/archive/1998/N1920/heparins.php.

2. *Hoppensteadt D., Walenga J.M., Fareed J., et al.* Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation // Hematol. Oncol. Clin. North. Am. — 2003. — Vol. 17, Iss. 1. — P. 313–341.

3. *Hirsh J., Raschke R.* Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. // Chest. — 2004. — Vol. 126, Sup. 3. — P. 188–203.

4. *Hirsh J.* Heparin // N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324, № 22. — P. 1565–1574.

5. *Valerie L.* Anticoagulation Monitoring // Clinics in Laboratory Medicine — 2009. — Vol. 29, Iss. 2. — P. 283–304

6. *Colman R.W., Clowes A.W., Huyen A. N. et al.* Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 5th edition. — Lippincott Williams & WilkinsPhiladelphia, 2006. — P. 1673–1689.

7. *Greer J.P., Arber D.A., Rodgers G.M. et al.* Wintrobe's clinical hematology, 12th edition. — Lippincott Williams & Wilkins-Philadelphia, 2008. — P. 1464–1509

8. *Rich M.W.* The management of venous thromboembolic disease in older adults // J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci. — 2004. — Vol. 59, Iss 1. — P. 34–41.

9. *Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. et al.* The epidemiology of venous thromboembolism in the community // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 86, Iss. 1. — P. 452–463.

10. *Hirsh J., Warkentin T.E., Shaughnessy S.G. et al.* Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety // Chest. — 2001. — Vol. 119, Sup. 1. — P. 64–94.

11. *Kitchen S.* Problems in laboratory monitoring of heparin dosage // Br. J. Haematol. — 2000. — Vol. 111, Iss. 2. — P. 397–406.

12. *Simko R.J., Tsung F.F., Stanek E.J.* Activated clotting time versus activated partial thromboplastin time for therapeutic monitoring of heparin // Ann. Pharmacother. — 1995. — Vol. 29, № 10. — P. 1015–1021.

13. *Hirsh J., Raschke R., Warkentin T.E. et al.* Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety // Chest. — 1995. — Vol. 108, Sup. 4. — P. 258–275.

14. *Campbell N.R., Hull R.D., Brant R. et al.* Aging and heparin-related bleeding // Arch. Intern. Med. — 1996 — Vol. 156, № 8. — P. 857–860.

15. *Levine M.N., Raskob G., Beyth R.J., et al.* Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy // Chest. — 2004. — Vol. 126, Sup. 3 — P. 287–310.

16. *Siguret V., Pautas E., Gouin I.* Low molecular weight heparin treatment in elderly subjects with or without renal insufficiency: new insights between June 2002 and March 2004 // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2004. — Vol.10, Iss. 5. — P. 366–370.

17. *Hirsh J., Warkentin T. E., Shaughnessy S.G. et al.* Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin Mechanisms of Action, Pharmacokinetics, Dosing, Monitoring, Efficacy, and Safety // Chest. — 2001. — Vol. 119, Sup. 1. — P. 64–94.

18. *Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology and American Heart Association Task Force on practice guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 50, Iss. 7. — P.1–157.

19. *Oler A., Whooley M.A., Oler J. et al.* Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis // JAMA. — 1996. — Vol. 276, № 10. — P. 811–815.

20. *Eisenberg P.R.* Role of heparin in coronary thrombolysis // Chest. — 1992. — Vol. 101, Sup. 4. — P.131–139.

21. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and sur-

vival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329, № 22 . — P. 1615–1622.

22. *O'Connor C.M., Meese R., Carney R. et al.* A randomized trial of intravenous heparin in conjunction with anistreplase (anisoylated plasminogen streptokinase activator complex) in acute myocardial infarction: The Duke University Clinical Cardiology Study (DUCCS) 1 // J. Am. Coll. Cardiol. — 1994. — Vol. 23, Iss. 1. — P. 11–18.

23. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico // Lancet. — 1990. — Vol. 33, № 8707. — P. 65–71.

24. In-hospital mortality and clinical course of 20,891 patients with suspected acute myocardial infarction randomised between alteplase and streptokinase with or without heparin. The International Study Group // Lancet. — 1990. — Vol. 336, № 8707. — P. 71–75.

25. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. — 1992. — Vol. 339, № 8796. — P. 753–770.

26. *Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management // Br. J. Haematol. — 2003. — Vol. 121, Iss. 4. — P.535–555.

27. *Greinacher A., Warkentin T.E.* Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update // Thromb. Res. — 2006. — Vol. 118, Iss. 2. — P. 165–176.

28. *Warkentin T.E.* Heparin-induced thrombocytopenia // Dis. Mon. — 2005. — Vol. 51, Iss. 2–3. — P. 141–149.

29. *Warkentin T.E.* An overview of the heparin-induced thrombocytopenia syndrome // Semin. Thromb. Hemos. — 2004. — Vol. 30, Iss. 30. — P. 273–283.

30. *Martel N., Lee J., Wells P.S.* Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecularweight heparin thromboprophylaxis: A meta-analysis // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 8. — P. 2710–2715

31. *Warkentin T.E., Kelton J.G.* Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344, № 17. — P. 1286–1292.

32. *Warkentin T.E., Sheppard J.A., Sigouin C.S. et al.* Gender imbalance and risk factor interactions in heparin-induced thrombocytopenia // Blood. — 2006. — Vol. 108, № 9. — P. 2937–2941.

33. *Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A. et al.* Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edition) // Chest. — 2008. — Vol. 133, Sup. 6. — P. 340–380.

34. *Guyatt G.H., Cook D.J., Jaeschke R. et al.* Grades of recommendation for antithrombotic agents // Chest. — 2008. — Vol. 133, Sup. 6. — P. 123–131.

35. *Hirsh J., Heddle N., Kelton J.G.* Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a critical review // Arch. Intern. Med. — 2004. — Vol.164, №4. — P. 361–369.

36. *Magnani H.N., Gallus A.* Heparin-induced thrombocytopenia (HIT). A report of 1,478 clinical outcomes of patients treated with danaparoid (Orgaran) from 1982 to mid-2004 // Thromb. Haemost. — 2006. — Vol. 95. Iss. 6. — P. 967–981.

37. *Chong B.H., Gallus A.S., Cade J.F.* Australian HIT Study Group et al. Prospective randomised open-label comparison of danaparoid with dextran 70 in the treatment of heparin-induced thrombocytopaenia with thrombosis: a clinical outcome study // Thromb. Haemost. — 2001– Vol. 86, Iss. 5. — P. 1170–1175.

38. *Farner B., Eichler P., Kroll H. et al.* A comparison of danaparoid and lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia // Thromb. Haemost. — 2001. — Vol. 85, Iss. 6. — P. 950–957.

39. *Никитский И.Е., Оболенский С.В.* Низкомолекулярные гепарины в терапии критических состояний // [Электронный ресурс]. URL: htp://www.rusanesth.com/intter/st10.htm.

40. *Weitz J.I.* Low-molecular-weight heparins // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337, № 10. — P. 688–698.

41. *Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Navarro C. et al.* Aging and venous thromboembolism influence the pharmacodynamics of the anti-factor Xa and anti-thrombin activities of a low molecular weight heparin (nadroparin) // Thromb. Haemost.– 1998. — Vol. 79, Iss. 6. — P. 1162–1165.

42. *Laposata M., Green D., Van Cott E.M. et al.* College of American Pathologists Conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy: the clinical use and laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin, danaparoid, hirudin and related compounds, and argatroban // Arch. Pathol. Lab. Med. — 1998. — Vol. 122, Iss. 9. — P. 799–807.

43. *Hoffman M., Shattil S.J, Weitz J.I. et al.* Hematology: basic principles and practice, 5th edition. — Elsevier Churchill Livingstone Philadelphia, 2009. — P. 2067–2083.

44. *Mismetti P., Laporte-Simitsidis S., Tardy B. et al.* Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials // Thromb. Haemost. — 2000. — Vol. 83, Iss. 1 — P. 14–19.

45. *Peterson J.L., Mahaffey K.W., Hasselblad V. et al.* Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome // JAMA. — 2004. — Vol. 292, № 1. — P. 89–96.

46. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group: Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease // Lancet. — 1996. — Vol. 347, Iss. 9001. — P. 561–568.

47. *Klein W., Buchwald A., Hillis S.E. et al.* Comparison of low molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC) // Circulation. — 1997. — Vol. 96, № 1. — P. 61–68.

48. The F.R.A.I.S. Study Group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAxiparine in Ischaemic Syndrome) // Eur. Heart. J. — 1999. — Vol. 20, Iss. 21. — P. 1553–1562.

49. *Eikelboom J.W., Quinlan D.J., Mehta S.R. et al.* Unfractionated and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin-treated patients with ST-elevation acute myocardial infarction: a meta-analysis of the randomized trials // Circulation. — 2005. — Vol. 112. № 25. — P. 3855–3867.

50. *Ross A.M., Molhoek P., Lundergan C. et al.* Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (Hart II) // Circulation. — 2001. — Vol. 104, № 6. — P. 648–652.

51. *Wallentin L., Goldsten D., Armstrong P.W. et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction // Lancet. — 2001. — Vol. 358, Iss. 9282 — P. 605–613.

52. *Van de Werf F.* ASSENT-3: implications for future trial design and clinical practice // Eur. Heart. J. — 2002. — Vol. 23, Iss. 12. — P. 911–912.

53. *Antman E.M., Louwerenburg H.W., Baars H.F. et al.* Enoxaparin as adjunctive antithrombin therapy for ST-elevation myocardial infarction: results of the ENTIRE-Thrombolysis in

Myocardial Infarction (TIMI) 23 trial // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 23. — P. 1642–1649.

54. *Wallentin L., Goldstein P., Armstrong P.W. et al.* Efficacy and safety of tenecteplase in combination with the low-molecular-weight heparin enoxaparin or unfractionated heparin in the prehospital setting: the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 PLUS randomized trial in acute myocardial infarction // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 2 — P. 135–142.

55. *Antman E.M., Morrow D.A., McCabe C.H. et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction // N.Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, № 14 — P. 1477–1488.

56. *Gibson M., Murphy S.A., Montalescot G., et al.* Percutaneous coronary intervention in patients receiving enoxaparin or unfractionated heparin after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction in the ExTRACT-TIMI 25 trial // J. Am. Coll. Cardiol. — 2007. — Vol. 49, Iss. 23 — P. 2238–2246.

57. *Mahaffey K.W., Ferguson J.J.* Exploring the role of enoxaparin in the management of high-risk patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the SYNERGY trial // Am. Heart. J. — 2005. — Vol. 149, Sup. 4. — P. 81–90.

58. *Ferguson J.J., Califf R.M., Antman E.M. et al.* Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial // JAMA. — 2004 — Vol. 292, № 1 — P. 45–54.

59. *Singh K.P., Roe M.T., Peterson E.D. et al.* Low-molecular-weight heparin compared with unfractionated heparin for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: results from the CRUSADE initiative // J. Thromb. Thrombolysis. — 2006. — Vol. 21, № 3. — P. 211–220.

60. *Montalescot G., White H.D., Gallo R. et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355, № 10. — P. 1006–1017.

61. *Zeymer U., Gitt A.* ACOS Registry participants et al. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice // Am. J. Cardiol. — 2006. — Vol. 98, № 1. — P. 19–22.

62. Drug Information, CenterWatch // [Электронный ресурс]. URS: http://www.centerwatch.com/druginformation/fdaapprovals/drugdetails.aspx?DrugID = 748.

63. Gerotziafas G.T., Samama M.M. Heterogeneity of synthetic factor Xa inhibitors // Curr. Pharm. — 2005. — Vol. 11, № 30. — P. 3855–3876.

64. *Samama M.M., Gerotziafas G.T.* Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux) // Thromb. Res. — 2003. — Vol. 109, Iss. 1. — P. 1–11.

65. *Turpie A.G.* Pentasaccharides // Semin. Hematol. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 158–171.

66. *Walenga J.M., Jeske W.P., Bara L. et al.* Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide // Thromb. Res. — 1997. — Vol. 86, Iss. 1. — P. 1–36.

67. *Petitou M., Duchaussoy P., Jaurand G., et al.* Synthesis and pharmacological properties of a close analogue of an antithrombotic pentasaccharide. (SR 90,107A/orig 31,540) // J. Med. Chem. — 1997. — Vol. 40, № 11. — P. 1600–1607.

68. *Warkentin T.E., Cook R.J., Marder V.J. et al.* Anti-platelet factor 4/heparin antibodies in orthopedic surgery patients receiving antithrombotic prophylaxis with fondaparinux or enoxaparin // Blood. — 2005. — Vol. 106, № 12. — P. 3791–3796.

69. *Weitz J.I., Hirsh J.* New anticoagulant drugs // Chest. — 2001. — Vol. 119, Sup. 1. — P. 95–107.

70. *Paolucci F., Frasa H., Van Aarle F. et al.* Two sensitive and rapid chromogenic assays of fondaparinux sodium (Arixtra) in human plasma and other biological matrices // Clin. Lab. — 2003. — Vol. 49, № 9–10. — P. 451–460.

71. *Amiral J., Lormeau J.C., Marfaing-Koka A. et al.* Absence of cross-reactivity of SR90107A/ORG31540 pentasaccharide with antibodies to heparin-PF4 complexes developed in heparin-induced thrombocytopenia // Blood. Coagul. Fibrinolysis. — 1997. — Vol. 8, Iss. 2. — P. 114–117.

72. *Ahmad S., Jeske W.P., Walenga J.M. et al.* Synthetic pentasaccharides do not cause platelet activation by antiheparin-platelet factor 4 antibodies // Clin. Appl. Thromb/Hemost. — 1999. — Vol. 5, № 4. — P. 259–266.

73. *Harenberg J., Jörg I., Fenyvesi T.* Treatment of heparin-induced thrombocytopenia with fondaparinux // Haematologica. — 2004. — Vol. 89, Iss. 8. — P. 1017–1018.

74. *Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S.* Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354, № 14. — P. 1464–1476.

75. Yusuf S., Mehta S.R., Chrolavicius S. et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295, № 13. — P. 1519–1530.

76. РЛС // [Электронный ресурс]. URS: http://www.rlsnet.ru/mnn_tkphs_id_3221.htm

77. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee, Mehta S.R., Yusuf S. et al. Design and rationale of the MICHELANGELO Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)–5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non–ST-segment elevation acute coronary syndromes // Am. Heart. J. — 2005. — Vol. 150, Sup. 6. — P. 1107.

78. Итоги и прогнозы развития Европейской фармацевтической отрасли // [Электронный ресурс]. URS: http://www.medlinks.ru/article.php?sid = 31182

79. *Kubitza D., Becka M., Voith B. et al.* Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor // Clin. Pharmacol. Ther. — 2005 — Vol. 78, Iss. 4. — P. 412–421.

80. *Mueck W., Eriksson B.I., Bauer K.A., et al.* Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban–an oral, direct factor Xa inhibitor–in patients undergoing major orthopaedic surgery // Clin. Pharmacokinet. — 2008. — Vol. 47, Iss. 3 — P. 203–216.

81. *Alexander J.* Safety of the factor Xa inhibitor, Apixaban, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the APPRAISE-1 dose guiding trial. Late-breaking abstract. European Society of Cardiology (ESC) Congress, 30 Aug 2008-03 Sep 2008, Munich, Germany.

82. *Gibson C.M., Mega J.L., Hammett C.J. et al.* Randomized comparison of rivaroxaban, an oral direct factor Xa inhibitor, with placebo in patients with acute coronary syndromes: the ATLAS ACS-TIMI 46 trial // Circulation. — 2008. — Vol. 118, № 22. — P. 2309–2317.

83. *Mega J.L., Braunwald E., Mohanavelu S., et al.* Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial // Lancet. — 2009. — Vol. 374, Iss. 9683. — P. 29–38.

84. *Rebello S.S., Bentley R.G., Morgan S.R. et al.* Antithrombotic efficacy of a novel factor Xa inhibitor, FXV673, in a canine model of coronary artery thrombolysis // Br. J. Pharmacol. — 2001. — Vol. 133, Iss. 7 — P. 1190–1198.

85. *Cohen M., Bhatt D.L., Alexander J.H. et al.* Randomized, double-blind, dose-ranging study of otamixaban, a novel, paren-

teral, short-acting direct factor Xa inhibitor, in percutaneous coronary intervention: the SEPIA-PCI trial // Circulation. — 2007. — Vol. 115, № 20. — P. 2642–2651.

86. *Greinacher A., Warkentin T.E.* The direct thrombin inhibitor hirudin // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99, Iss. 5. — P. 819–829.

87. РЛС // [Электронный ресурс]. URS: http://www.rlsnet.ru/atc_index_id_3884.htm

88. *Hirsh J., O'Donnell M., Eikelboom J.W.* Beyond unfractionated heparin and warfarin: current and future advances // Circulation. — 2007. — Vol. 116, № 5. — P. 552–560.

89. *Di Nisio M., Middeldorp S., Buller H.R.* Direct thrombin inhibitors // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 353, № 10. — P. 1028–1040.

90. *Warkentin T.E., Greinacher A., Koster A.* Bivalirudin // Thromb. Haemost. — 2008. — Vol. 99, Iss. 5. — P. 830–839.

91. *Berry C.N., Girardot C., Lecoffre C., Lunven C.* Effects of the synthetic thrombin inhibitor argatroban on fibrin- or clot-incorporated thrombin: comparison with heparin and recombinant Hirudin // Thromb. Haemost. — 1994. — Vol. 72, Iss. 3. — P. 381–386.

92. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335, № 11. — P. 775–782.

93. *Antman E.M.* Hirudin in acute myocardial infarction. Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial // Circulation. — 1996. — Vol. 94, № 5. — P. 911–921.

94. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data // Lancet. — 2002. — Vol. 359, Iss. 9303. — P. 294–302.

95. *Bates S.M., Weitz J.I.* Direct thrombin inhibitors for treatment of arterial thrombosis: potential differences between bivalirudin and hirudin // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82, Iss. 8, Sup. 1. — P. 12–18.

96. *Weitz J.I.,* Buller H.R. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: present and future // Circulation. — 2002. — Vol. 105, № 8. — P. 1004–1011.

97. *Robson R., White H., Aylward P., Frampton C.* Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, doses, and gender // Clin. Pharmacol. Ther. — 2002. — Vol. 71, Iss. 6. — P. 433–439.

98. *White H.* Hirulog and Early Reperfusion or Occlusion (HERO)-2 Trial Investigators: Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: the HERO-2 randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol. 358, Iss. 9303. — P. 1855–1863.

99. *Stone G.W., Ware J.H., Bertrand M.E. et al.* Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial // JAMA. — 2007. — Vol. 298, № 21. — P. 2497–2506.

100. [Электронный ресурс]. URS. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00433966

101. *Mahaffey K.W., Lewis B.E., ATBAT Investigators et al.* The anticoagulant therapy with bivalirudin to assist in the performance of percutaneous coronary intervention in patients with heparin-induced thrombocytopenia (ATBAT) study: main results // J. Invasive. Cardiol. — 2003. — Vol. 15, Iss. 11. — P. 611–616.

102. *Stone G.W., McLaurin B.T., Cox D.A., ACUITY Investigators et al.* Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355, № 21. — P. 2203–2216.

103. *Bittl J.A., Strony J., Brinker J.A. et al.* Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333, № 12. — P. 764–769.

104. *Lubenow N., Eichler P., Lietz T. et al.* Lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia—results of the third prospective study (HAT-3) and a combined analysis of HAT-1, HAT-2, and HAT-3 // Thromb. Haemost. — 2005. — Vol. 3, Iss. 11. — P. 2428–2436.

105. *Greinacher A., Janssens U., Berg G. et al.* Lepirudin (recombinant hirudin) for parenteral anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Heparin-associated thrombocytopenia study (HAT) investigators // Circulation. — 1999. — Vol. 100, № 6. — P. 587–593.

106. *Greinacher A., Völpel H., Janssens U. et al.* Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study // Circulation. — 1999. — Vol. 99, № 1. — P. 73–80.

107. *Tardy B., Lecompte T., GEHT-HIT Study Group et al.* Predictive factors for thrombosis and major bleeding in an observational study in 181 patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin // Blood. — 2006. — Vol. 108, № 5. — P. 1492–1496.

108. *Greinacher A., Lubenow N., Eichler P.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions associated with lepirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia // Circulation. — 2003. — Vol. 108, № 17. — P. 2062–2065.

109. *Eichler P., Friesen H.J., Lubenow N. et al.* Antihirudin antibodies in patients with heparin-induced thrombocytopenia treated with lepirudin: incidence, effects on APTT, and clinical relevance // Blood. — 2000. –Vol. 96, № 7. — P. 2373–2378.

110. *Weitz J.I., Crowther M.* Direct thrombin inhibitors // Thromb. Res. — 2002. — Vol. 106, Iss. 3. — P. 275–284.

111. *Matsuo T.,Koide M.,Kario K.* Development of argatroban, a direct thrombin inhibitor, and its clinical application // Semin. Thromb. Hemost. — 1997. — Vol. 23, Iss. 6. — P. 517–522.

112. *Lewis B.E., Wallis D.E., Hursting M.J. et al.* Effects of argatroban therapy, demographic variables, and platelet count on thrombotic risks in heparin-induced thrombocytopenia // Chest. — 2006. — Vol. 129, Sup. 6. — P. 1407–1416.

113. *Lewis B.E.,Wallis D.E., ARG-911 Study Investigators et al.* Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia // Circulation. — 2001. — Vol. 103, № 14. — P. 1838–1843.

114. *Lewis B.E., Wallis D.E., Leya F.* Argatroban-915 Investigators, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163, № 15. — P. 1849–1856.

115. *Jang I.K., Brown D.F., Giugliano R.P. et al.* A multicenter, randomized study of argatroban versus heparin as adjunct to tissue plasminogen activator (TPA) in acute myocardial infarction: myocardial infarction with novastan and TPA (MINT) study // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 33, Iss. 7. — P. 1879–1885.

116. Argatroban package insert // [Электронный ресурс]. URS: http://us.gsk.com/products/assets/us_argatroban. pdf.

117. *Petersen P., Grind M., SPORTIF II Investigators.* Ximelagatran versus warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. SPORTIF II: a dose-guiding, tolerability, and safety study // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 41, Iss.9. — P. 1445–1451.

118. РЛС // [Электронный ресурс]. URS: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_3449.htm.

119. РЛС // [Электронный ресурс]. URS: http://www.rlsnet.ru/book_RlsPatient2001.htm?PartId = 156.

РОЛЬ АВТОНОМНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Э.Р. Бернгардт

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ» Санкт-Петербург, Россия

Бернгард Э.Р. — к.м.н., старший научный научный сотрудник НИЛ электрофизиологии сердца НИО клинической физиологии кровообращения ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ».

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндкринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития, ул. Аккуратова, д.2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: edbern@mail.ru (Бернгардт Эдвард Робертович).

Резюме.
Рассматривается влияние автономной нервной системы на возникновение и поддержание фибрилляции предсердий (ФП). Приводятся данные экспериментальных исследований роли медиаторов автономной нервной системы, а также их влияния на уровень внутриклеточного кальция в аспекте электрического, структурного и автономного ремоделирования предсердий при ФП.

Ключевые слова: Фибрилляция предсердий, автономная нервная система, муфты легочных вен, триггерная активность, ацетилхолин, внутриклеточный кальций.

THE ROLE OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

E.R. Berngard

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail: edbern@mail.ru (Edvard R. Berngard — PhD, sr. Scientist of Laboratory of Electrophysiology, Departament of Clinical Physiology of Circulation).

Abstract.
The influence of autonomic nervous system (ANS) on origin and maintenance of atrial fibrillation (AF) is considered. Experimental data of role of ANS mediators and their impact on intracellular calcium current from the aspect of electrical, structural, and autonomic remodeling of atria under AF are brought.

Keywords: Atrial fibrillation, autonomic nervous system, pulmonary veins sleeves, triggered activity, acetylcholine, intracellular calcium current.

Статья поступила в редакцию: 12.11.2010, принята к печати 7.02.2011.

Фибрилляция предсердий (ФП) — нарушение ритма при котором имеют место хаотические, нерегулярные возбуждения отдельных предсердных мышечных волокон или групп волокон с утратой механической систолы предсердий и нерегулярными, не всегда полноценными возбуждениями и сокращениями миокарда желудочков. Уровень заболеваемости ФП растет во всем мире по мере старения населения. В Европе фибрилляцией предсердий страдают около 4,5 миллионов человек, на её долю приходится до трети случаев госпитализации по поводу аритмии в Европейском союзе. Фибрилляция предсердий приводит к потенциально угрожающим жизни осложнениям, повышает риск инсульта в пять раз, ухудшает прогноз для пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, удваивает риск смертности [1–3].

Принято считать, что для возникновения ФП требуется наличие триггера и уязвимого электрофизиологического и/или анатомического субстрата для поддержания аритмии. Данные многочисленных исследований показали значительный аритмогенный вклад легочных вен в возникновении ФП. Это связано с повышением автоматической, триггерной активности, а также наличием микро ре-ентри в муфтах легочных вен. Однажды возникнув, ФП изменяет электрофизиологические и структурные свойства предсердий, создавая условия для поддержания и рецидивирования ФП в дальнейшем. Тем не менее, точные патогенетические механизмы, определяющие появление ФП, остаются неясными. Одним из возможных является нарушение автономной регуляции сердца. В эксперименте у здоровых собак стимуляция симпатических нервов сердца редко прово-

цирует ФП. С другой стороны, у собак с хронической частой стимуляцией предсердий (780 импульсов в минуту) возбуждение симпатических нервов может привести к частой повторяющейся спонтанной электрической активности в изолированных легочных венах [4, 5]. В работах O. Sharifov et al. было показано, что прямая инфузия изопротеренола и адреналина в артерию синусового узла вызывало появление ФП лишь у 21% собак, а введение ацетилхолина в 100% случаях, при этом предварительное введение изопротеренола способствовало индукции ФП и уменьшению концентрации ацетилхолина, необходимой для появления ФП, и увеличивало её продолжительность [6]. Эти данные демонстрируют профибрилляторный эффект нарушений автономной регуляции сердца.

Известно, что в ответ на стимуляцию блуждающего нерва и введение ацетилхолина происходят существенные изменения таких электрофизиологических свойств сердца, как рефрактерный период предсердий [7], функция синусового узла, атриовентрикулярное (АВ) проведение [8] и готовность предсердий к развитию ФП [9]. Стимуляция блуждающего нерва на уровне шеи укорачивает эффективный рефрактерный период предсердий (в основном в верхних отделах правого предсердия) и инициирует ФП в ответ на одиночный предсердный экстрастимул [10]. P. Coumel et al. продемонстрировал, что парасимпатическая активация предрасполагает к развитию пароксизмальной предсердной тахикардии. Так замедление синусового ритма часто предшествует появлению ФП в большинстве случаев ФП у мужчин среднего возраста. Авторы предположили, что повышение парасимпатической активности может вызывать укорочение длительности потенциала действия и появление предсердных аритмий по типу ре-ентри [11].

Механизмы лежащие в основе появления пароксизмов ФП при повышении симпатической и парасимпатической активности остаются малоизученными. A. Burashnikov и C. Antzelevich использовали введение ацетилхолина для уменьшения продолжительности потенциала действия и индукции ФП в изолированных правых предсердиях собак при частой стимуляции. Было выявлено, что ФП и частая стимуляция ассоциируются с увеличением давления в предсердии. Прерывание либо ФП либо стимуляции приводит к значительному росту давления и развитию ранних постдеполяризаций фазы 3 и экстрасистол, инициирующих ФП [12]. Данный механизм появления ранних постдеполяризаций обнаружен только при значительном уменьшении длительности потенциала действия. E. Paterson et al. также показали, что одновременное введение норадреналина и ацетилхолина при частой стимуляции способствует появлению ранних постеполяризаций и триггерных тахиаритмий. Авторы обнаружили, что персистирующее увеличение диастолического давления связано с появлением ранних постдеполяризаций и, принимая во внимание то, что показатель давления довольно точно отражает уровень внутриклеточного кальция (Ca_i), предположили, что увеличение диастолического Ca_i является ключевым механизмом возникновения ранних постдеполяризаций [13].

Важность обмена Ca_i в предсердном аритмогенезе была показана в исследованиях с применением оптической техники картирования с одновременной регистрацией мембранного потенциала (V_m) и внутриклеточного Ca в мышечных муфтах легочных вен собаки [14]. Было показано, что мышечные муфты грудных вен способны к автоматической и триггерной активности при симпатической стимуляции [15]. Рианадин в низких концентрациях вызывает Ca –независимое высвобождение Ca_i и способствует пейсмекерной активности в легочных венах кролика [16]. В работах A. Tan et al. на сердцах собак было показано, что после разрушения синусового узла стимуляция левого звезчатого ганглия провоцирует тахикардию, исходящую из легочных вен [17]. Источник тахикардии был определен с помощью многоканальной системы картирования. При этом было выявлено скопление ШИК-положительных клеток специализированной проводящей системы и высокая плотность симпатической иннервации в местах эктопии. Это исследование демонстрирует присутствие хорошо иннервируемых симпатическими нервами клеток специализированной проводящей системы в легочных венах. Таким образом, активация симпатического отдела может стать причиной фокусной активности, исходящей из указанных клеток легочных вен.

Эфферентная иннервация сердца осуществляется при участии обоих отделов автономной нервной системы. Тела симпатических преганглионарных нейронов, участвующих в иннервации сердца, располагаются в сером веществе боковых рогов трех верхних грудных сегментов спинного мозга. Преганглионарные волокна направляются к нейронам верхнего грудного (звездчатого) симпатического ганглия. Постганглионарные волокна этих нейронов вместе с парасимпатическими волокнами блуждающего нерва образуют верхний, средний и нижний сердечные нервы. Симпатические волокна пронизывают весь орган и иннервируют не только миокард, но и элементы проводящей системы. Дериваты блуждающего нерва, проходящие в составе сердечных нервов, представляют собой парасимпатические преганглионарные волокна. С них возбуждение передается на интрамуральные нейроны и далее — преимущественно на элементы проводящей системы. Влияния, опосредованные правым блуждающим нервом, адресованы, в основном, клеткам синоатриального, а левым — атриовентрикулярного узла. Наиболее богато иннервируемой автономной нервной системой является зона соединения легочных вен с левым предсердием [18,19]. Катетерная абляция этой области потенциально может приводить к денервации. Однако, вследствие нейрональной пластичности происходит прорастание нервов с последующей симпатической гипериннервацией [20]. По данным S. Kangavari et al. у пациентов с ФП после радиочастотной абляции наблюдается увеличение концентрации фактора роста нервов в периферической крови [21]. При этом уровень его концентрации может ассоциироваться с ранним рецидивом ФП после абляции. Дальнейшие исследования показали, что парасимпатические нервы и М-холинорецепоры в основном локализуются в заднем отделе левого предсердия и эта зона играет ключевую

роль в формировании парасимпатического субстрата в возникновении ФП [22].

По данным ряда исследований было показано, что автономная нервная система играет важную роль как в возникновении, так и в поддержании ФП у человека. По видимому, у большинства пациентов с идиопатической ФП аритмия носит вагозависимый характер. С другой стороны, у пациентов со структурными заболеваниями сердца пароксизмы ФП чаще носят симпатозависимый характер [23]. Увеличение симпатической или снижение парасимпатической активности было выявлено до возникновения послеоперационных пароксизмов ФП [24], трепетания предсердий [25], пароксизма ФП во сне [26], в то время как увеличение парасимпатической активности наблюдалось у молодых пациентов с изолированной ФП во время ночных пароксизмов [27]. Следует отметить, что активность автономной нервной системы во всех случаях оценивалась с помощью анализа вариабельности сердечного ритма по данным холтеровского мониторирования. При этом необходимо понимать, что исследуемые показатели не отражают абсолютные значения активности симпатического или парасимпатического отделов. Поэтому для подтверждения данных, полученных экспериментальным путем на животных, необходимы исследования, в которых активность симпатического и парасимпатического звеньев будут оцениваться прямым способом.

C. Barrett et al. представили результаты длительной, более 7 суток регистрации активности почечного симпатического нерва находящихся в сознании кроликов [28]. К сожалению, активность почечного симпатического нерва не отражает в должной мере активность симпатической иннервации сердца. B-C. Jung et al. опубликовали результаты регистрации у собак активности звезчатого ганглия на протяжении в среднем 41,5 суток, в которых была показана циркадная изменчивость симпатической активности [29]. Тем не менее, у собак редко случаются пароксизмы ФП. В работе M. Wijffels et al. представлено, что частая прерывистая стимуляция может стать причиной прогрессирующего увеличения электрофизиологического ремоделирования, приводящего к персистирующей ФП [30]. Частая предсердная стимуляция также приводит к значительному автономному ремоделированию, характеризующемуся неоднородным увеличением симпатической иннервации [31] и экстенсивным ростом нервов [32]. В экспериментах на собаках было показано, что частая стимуляция левого предсердия приводит к симпатической гипериннервации, пароксизмам ФП и пароксизмальной предсердной тахикардии, при этом синхронная симпатовагальная активация является общим триггером для этих нарушений ритма, а криоабляция зон автономных нервов сердца способствует прекращению пароксизмов тахиаритмий [33]. Несмотря на то, что криоабляция лишь задерживала но не предупреждала устойчивую фибрилляцию предсердий, в клинических работах показано, что парасимпатическая денервация может способствовать предупреждению поздних рецидивов ФП при изоляции легочных вен [34].

Таким образом, изменение активности различных отделов автономной нервной системы вносит существенный вклад в изменение электрофизиологических свойств предсердий и способствует возникновению ФП, а модификация автономной регуляции может играть значительную роль в профилактике и, возможно, лечении ФП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Carlsson J., Neuzner J., Rosenberg Y.D.* Therapy of atrial fibrillation: rhythm control vs. rate control // PACE. — 2000. — Vol. 23. — P. 891–903.

2. *Falk R.H. Atrial fibrillation* // New England Journal of Medicine.-2001. — Vol. 344. — P. 1067–1078.

3. *Stewart S., Maclntyre K., MacLeod M.M. et al.* Trends in hospital activ ity, morbidity and case fatality related to atrial fibrillation in Scotland, 1986-1996 // Eur. Heart J. — 2001. — Vol. 22. — P. 693-701.

4. *Chen Y.J., Chen S.A., Chang M.S., Lin C.L.* Arrhythmogenetic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation // Cardiovasc. Res. — 2000. — Vol. 48. — P. 265–273.

5. *Doshi R.N., Wu T.J., Yashima M. et al.* Relation between ligament of Marshall and adrenergic atrial tachyarrhythmia // Circulation. — 1999. —Vol. 100 (8). — P. 876–883.

6. *Sharifov O.F., Fedorov V.V., Beloshapko G.G. et al.* Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs // J. Am. Coll. Cardiol. — 2004. — Vol. 43(3). — P. 483-490.

7. *Zipes D.P., Mihalick M.J., Robbins G.T.* Effects of selective vagal and stellate ganglion stimulation of atrial refractoriness // Cardiovasc. Res. — 1974. — Vol. 8. — P. 647–655.

8. *Spear J.F., Moore E.N.* Influence of brief vagal and stellate nerve stimulation on pacemaker activity and conduction within the atrioventricular conduction system of the dog // Circ. Res. — 1973. — Vol. 32(1). — P.27-41.

9. *Goldberger A.L., Pavelec R.S.* Vagally-mediated atrial fibrillation in dogs: conversion with bretylium tosylate // Int. JJ. Cardiol. — 1986. — Vol. 13 (1). — P. 47–55.

10. *Hirose M., Leatmanoratn Z., Laurita K.R., Carlson M.D.* Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation // J. Cardiovasc. Electrophysiol. — 2002. — Vol. 13 (12). — P. 1272–1279.

11. *Coumel P., Attuel P., Lavalle J. et al. T*he atrial arrhythmia syndrome of vagal origin // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. — 1978. — Vol. 71 (6). — P. 645–656.

12. *Burashnikov A., Antzelevitch C.* Reinduction of atrial fibrillation immediately after termination of the arrhythmia is mediated by late phase 3 early afterdepolarization-induced triggered activity // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (18). — P. 2355–2360.

13. *Patterson E., Lazzara R., Szabo B. et al.* Sodium-calcium exchange initiated by the Ca2+ transient: an arrhythmia trigger within pulmonary veins // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47(6). — P. 1196–1206.

14. *Chou C-C., Nihei M., Zhou S. et al.* Intracellular calcium dynamics and anisotropic reentry in isolated canine pulmonary veins and left atrium // Circulation. — 2005. — Vol. 111. — P. 2297–2889.

15. *Wit A.L., Cranefield P.F.* Triggered and automatic activity in the canine coronary sinus // Circ. Res. — 1977. — Vol. 41 (4). — P. 434–445.

16. *Honjo H., Boyett M.R., Niwa R. et al.* Pacing-induced spontaneous activity in myocardial sleeves of pulmonary veins after treatment with ryanodine // Circulation. — 2003. — Vol. 107 (14). — P. 1937–1943.

17. *Tan A.Y., Zhou S., Jung B-C. et al.* In-vivo sympathetic nerve stimulations induces ectopic beats and focal atrial tachycardia from thoracic veins in dogs: insights from sympathetic nerve recording and high density mapping // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 47 (IS). — P. 3A.

18. *Kawashima T.* The autonomic nervous system of the human heart with special reference to its origin, course, and peripheral distribution // Anat. Embryol. (Berl). — 2005. — Vol. 209 (6). — P. 425–438.

19. *Tan A.Y., Li H., Wachsmann-Hogiu S. et al.* Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction // J. Am. Coll. Cardiol. — 2006. — Vol. 48 (1). — P. 132–143.

20. *Okuyama Y., Pak H.N., Miyauchi Y. et al.* Nerve sprouting induced by radiofrequency catheter ablation in dogs // Heart Rhythm. — 2004. — Vol. 1 (6). — P. 712–717.

21. *Kangavari S., Oh Y.S., Zhou S. et al.* Radiofrequency catheter ablation and nerve growth factor concentration in humans // Heart Rhythm. — 2006. — Vol. 3 (10). — P. 1150–1155.

22. *Arora R., Ulphani J.S., Villuendas R. et al.* Neural substrate for atrial fibrillation: implications for targeted parasympathetic blockade in the posterior left atrium // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2008. — Vol. 294 (1). — P. H134–H144.

23. *Huang J.L., Wen Z.C., Lee W.L. et al.* Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation // Int. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 66 (3). — P. 275–283.

24. *Dimmer C., Tavernier R., Gjorgov N. et al.* Variations of autonomic tone preceding onset of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82 (1). — P. 22–25.

25. *Wen Z.C., Chen S.A., Tai C.T. et al.* Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter // J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — Vol. 31 (3). — P. 602–607.

26. *Coccagna G., Capucci A., Bauleo S. et al.* Paroxysmal atrial fibrillation in sleep // Sleep. — 1997. — Vol. 20 (6). — P. 396–398.

27. *Herweg B., Dalal P., Nagy B., Schweitzer P.* Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation // Am. J. Cardiol. — 1998. — Vol. 82 (7). — P. 869–874.

28. *Barrett C.J., Ramchandra R., Guild S.J. et al.* What sets the long-term level of renal sympathetic nerve activity: a role for angiotensin II and baroreflexes? // Circ. Res. — 2003. — Vol. 92 (12). — P. 1330–1336.

29. *Jung B.C, Dave A.S., Tan A.Y. et al.* Circadian variations of stellate ganglion nerve activity in ambulatory dogs // Heart Rhythm. — 2006. — Vol. 3 (1). — P. 78–85.

30. *Wijffels M.C., Kirchhof .CJ., Dorland R., Allessie M.A.* Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // Circulation. — 1995. — Vol. 92 (7). — P. 1954–1968.

31. *Jayachandran J.V., Sih H.J., Winkle W. et al.* Atrial fibrillation produced by prolonged rapid atrial pacing is associated with heterogeneous changes in atrial sympathetic innervation // Circulation. — 2000. — Vol. 101 (10). — P. 1185–1191.

32. *Chang C.M., Wu T.J., Zhou S. et al.* Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing // Circulation. — 2001. — Vol. 103 (1). — P. 22–25.

33. *Tan A.Y., Zhou S., Ogawa M. et al.* Neural Mechanisms of Paroxysmal Atrial Fibrillation and Paroxysmal Atrial Tachycardia in Ambulatory Canines // Circulation. — 2008. — Vol. 118. — P. 916–925.

34. *Yamada T., Yoshida N., Murakami Y. et al.* Vagal modification can be a valid predictor of late recurrence of paroxysmal atrial fibrillation independent of the pulmonary vein isolation technique // Circ. J. — 2009. — Vol. 73 (9). — P. 1606–1611.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В ПРИМЕНЕНИИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА

И.Е. Зазерская

ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития РФ», Санкт-Петербург, Россия

Зазерская И.Е. — д.м.н., заведующая НИЛ гинекологической эндокриноогии НИИ перинатологии и педиатрии ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития»

Контактная информация: ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндкринологии им. В.А. Алмазова Минздравсоцразвития, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Россия, 197341. E-mail: zazera@mail.ru (Зазерская Ирина Евгеньевна).

Резюме.
Обзор литературы посвящен современным принципам в терапии постменопаузальных расстройств. Описывается положительное влияние заместительной гормональной терапии в постменопаузе на костную, кардиоваскулярную и другие системы организма.

Ключевые слова: постменопауза, заместительная гормональная терапия.

RECENT TRENDS IN THE USE OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY FOR PREVENTION OF POSTMENOPAUSAL DISEASES

Irina E. Zazerskaya

Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre

Corresponding author: Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, 2 Akkuratova st., St Petersburg, Russia, 197341. E-mail:zazera@mail.ru (Irina E. Zazreskaya, MD, PhD, the Chif scientific Laboratory of gynecological endocrinology, Research Institute of Perinatology and Pediatrics).

Abstract.
Review of literature demonstrate the modern principles in the treatment of postmenopausal disorders. Autor describes positive effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women on bone, cardiovascular and other systems of the body.
Key words: postmenopause, hormone replacement therapy

Статья поступила в редакцию: 02.12.2010, принята к печати 21.02.2011.

Постменопаузальный период в жизни женщины начинается после последней менструации (в среднем в 50–54 года) и характеризуется стойкой гипоэстрогенемией, являющейся предвестником ряда потенциальных проблем, которые могут повлиять не только на качество, но и на продолжительность жизни. Многие современные женщины, осознают необходимость своевременного изменения образа жизни и использования ряда профилактических мер, в том числе и медикаментозных, для заблаговременного предупреждения развития ряда заболеваний старшего возраста. В ходе исследований последних лет продемонстрировано, что вероятность развития в последующем некоторых нарушений, например остеопороза или атеросклероза генетически детерми-

нирована, поэтому многие пациентки после наступления менопаузы уже имеют латентные признаки заболеваний и назначение гормональной заместительной терапии (ЗГТ) для них будет являться вторичной профилактикой.

В последние 25 лет препараты ЗГТ стали широко использовать в клинической практике на долговременной основе при ряде хронических заболеваний (заболеваниях сердечно-сосудистой системы, остеопорозе, деменции) с лечебной и профилактической целью. Публикации результатов обсервационных наблюдений, свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что и послужило основой для проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ) у женщин в постменопаузе, анализ которых мы и произвели в данной работе.

Нарушение функции костей и суставов — главная причина инвалидизации пожилых женщин. Остеопороз — это заболевание скелета, для которого характерно уменьшение количества костной массы и нарушение ее качества, которые происходят длительное время бессимптомно и проявляются компрессионными переломами с последующей деформацией позвоночника и переломами других костей. Последствиями изменений, происходящих в костной ткани, являются хроническая боль, мышечная слабость, уменьшение роста, кифоз грудной клетки и ограничение подвижности. На протяжении постменопаузального периода на фоне дефицита половых гормонов костный обмен возрастает на 20–30%, а потеря минеральной костной плотности (МПК) в первые 5-10 лет после менопаузы составляет более 1% костной массы ежегодно, достигая у некоторых женщин 2–5% в год [1]. Дефицит эстрогенов считается основным фактором риска остеопороза, с точки зрения эпидемиологии это наиболее часто встречающийся фактор риска [2]. Впервые в 1940–1941 гг. эндокринолог F. Albright из Чикаго предложил применять эстрогены с целью профилактики и лечения остеопороза при эстроген-дефицитных состояниях. В дальнейшем круг показаний для ЗГТ расширялся, дозы и типы гормональных препаратов совершенствовались. С тех пор выполнено большое количество исследований, подтверждающих эффективность ЗГТ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза, для увеличения мышечной силы и профилактики падений, что можно также объяснить положительным влиянием ЗГТ на зрение и когнитивные функции.

ЗГТ помогает восстановить костный обмен до уровня пременопаузального, а также предотвратить потерю костной плотности во всех областях скелета независимо от возраста и длительности терапии [3]. Применение ЗГТ не только предотвращает потери костной массы, но и увеличивает минеральную плотность кости у 95% женщин в постменопаузе [4]. При этом положительное влияние эстрогенов на костную плотность сохраняется еще многие годы после менопаузы, что выражается в увеличении костной плотности в среднем на 5-10% через 1–3 года гормонотерапии [5].

*Влияние ЗГТ на минеральную плотность кости***.** При анализе данных рандомизированных исследований, обращает внимание на себя тот факт, что ни один из авторов не указывает на снижение или отсутствие изменений в динамике МПК на фоне ЗГТ. Во всех работах отмечен прирост костной массы в поясничном отделе позвоночника от 2 до 6% за 12 месяцев, даже при применении низких доз. В приведенных рецензированных рандомизированных исследованиях отчетливо заметен более слабый эффект ЗГТ на область бедра. Литературные данные демонстрируют стойкое увеличение МПК в области бедра при применении эстрогенов, но максимальные цифры не превышают 3% прибавки в год. Интересно, что эффект ЗГТ выше у женщин с более низкой исходной МПК (особенно в зоне бедра) и у тех, кто имеет дополнительный фактор риска развития остеопороза, например, длительно курит [6, 7, 4]. В мета-анализе Wells (57 РКИ, сравнение влияния ЗГТ и плацебо у женщин в постменопаузе) отмечено достоверное повышение МПКТ во всех областях скелета. В исследованиях длительностью около 2 лет средние показатели МПКТ увеличились на 6,8% в поясничном отделе позвоночника и на 4,1% в шейке бедра [8, 9]. В PEPI trial на фоне приема конъюгированных эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут в виде монотерапии или сочетании с медроксипрогестерона ацететатом или микронизированным прогестероном в течение 3 лет показано значительное увеличение МПКТ на 3,5–5,0% в поясничном отделе позвоночника и 1,7% в бедре в сравнении с потерей 2% в группе плацебо [10]. На фоне комбинированной терапии коньюгированными эстрогенами и медроксипрогестеронацетатом (CEE+MPA) в исследовании WHI также отмечена положительная динамика МПКТ — 4,5 и 3,7% соответственно [11]. В рекомендациях ISCI есть ссылка на одно исследование, где было продемонстрировано прогрессивное увеличение МПКТ на фоне 10-летнего приема комбинированной терапии в постменопаузе, составившее в итоге 13% по сравнению с исходными показателями [12].

Хорошо известно, что ЗГТ эффективна в профилактике остеопороза, если имеет место ее начало непосредственно в ранней менопаузе. В связи с этим, особенно интересны работы, указывающие на выраженное позитивное влияние ЗГТ на МПК у женщин старшего постменопаузального возраста. По данным M. Gambacciani [13] и D. H. Gutteridge [14], у женщин в поздней постменопаузе МПК в поясничном отделе за 12 месяцев увеличилась на 3–5%.

В последние годы увеличилось количество исследований, изучающих влияние как разных доз эстрогенов, так и сравнение форм их применения для профилактики постменопаузального остеопороза. Очевидно, это связано с двумя причинами: прогрессом в фармакологической промышленности и практическим интересом к низким и ультранизким дозам эстрогенов в связи с известными побочными действиями стандартных доз. C.J. Haines [20] и M. Notelovitz [19] указывают на дозозависимый эффект эстрогенов на костный обмен, подчеркивая эффективность низких доз в профилактике остеопороза [12, 15, 9]. Применение 1 мг/сут перорального эстрадиола [6] и даже 0,25 мг/сут перорального микронизированного 17β-эстрадиола [9], 0,3 мг/сут конъюгированных эстрогенов [16–18] или 0,025 мг/сут трансдермального эстрадиола [19], а также при поступлении эстрогенов из вагинального кольца [9] является достаточным для торможения потерь костной плотности и достоверной прибавки МПКТ в поясничном отделе позвоночника и бедре в сравнении с плацебо (1–3%) [1, 9, 10, 21, 22]. Есть данные об аналогичной

эффективности применения традиционной циклической терапии и режима длительного цикла [23]. В исследовании Warming, где изучалось влияние низких доз трансдермального эстрадиола 0,045 мг/сут в сочетании с различными низкими дозами левоноргестрела, отмечено достоверное возрастание МПКТ на 8% в поясничном отделе позвоночника, на 6% в бедре и на 3% в скелете в целом в сравнении с плацебо; также отмечено достоверное снижение маркеров костного обмена, за исключением уровня кальция в моче, при этом дозозависимый эффект левоноргестрела обнаружен не был [24]. Показана эффективность применения ультранизких доз эстрогенов у женщин с тяжелым эстрогенодефицитом, однако, отсутствуют данные о влиянии на риск переломов [25, 12]. Однако в мета-анализе G. Wells [8] имеется суждение, что для профилактики переломов на фоне остеопороза эффективны лишь стандартные дозы эстрогенов.

Роль прогестагена в протективном эффекте эстрогенов на костный обмен обсуждается. По данным исследований, включенных в наш обзор, не выявлено большого значения типа прогестагена для динамики МПК [13, 26]. Хотя ряд исследований прошлых лет указывает на более выраженный положительный эффект производных С-19 норстероидов как синергистов эстрогенов во влиянии на костную ткань [27, 28, 12].

Известно, что протективный эффект эстрогенов на МПК заканчивается в момент прекращения терапии. Показатели, характеризующие костный баланс в период отмены терапии, соответствует таковым в ранней менопаузе [29]. В связи с этим позволю заметить, что большое значение имеет длительность гормональной терапии, поскольку самые тяжелые переломы в большинстве своем происходят после 65 лет [30–32, 12]. Так, в открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen, где женщины в постменопаузе принимали ЗГТ на протяжении 10 лет, отмечено прогрессивное увеличение МПКТ в позвоночнике, а пик увеличения костной плотности в бедре зарегистрирован через 5 лет гормонотерапии. После отмены ЗГТ показано постепенное снижение МПКТ — от 3 до 6% в первый год после отмены [33], однако, показатели костной плотности все же превышали исходные значения.

Применение препарата из группы селективных тканевых регуляторов эстрогенной активности (Тиболон) у женщин в постменопаузе способствует стабильному повышению МПК. Новыми являются результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность разных доз препарата (2,5 и 1,25 мг) для профилактики остеопороза в ранней постменопаузе [16]. Доказан дозозависимый эффект тиболона на МПК в постменопаузе и продемонстрирована эффективность дозы 1,25 мг для подавления костной резорбции. В исследовании A. Arabi и соавт. [34] подтверждается эффективность низких доз тиболона для увеличения МПК, которая значительно коррелирует с нарастанием индекса массы тела на фоне лечения.

При изучении эффективности комбинированного применения ЗГТ и других антирезорбтивных препаратов (алендронат) у женщин с низкой костной массой отмечено увеличение МПК в основных зонах скелета на 8,3% в сравнении с 6,0% на фоне монотерапии каждым из агентов [9]. Однако влияние комбинированной терапии на частоту переломов не изучалось, хотя по данным обзора Mosekilde алендронат достоверно больше снижает частоту переломов в сравнении с ЗГТ [35]. Также показано значительное увеличение МПК при добавлении терипаратида к ЗГТ: отмечено увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника на 14%, в целом в бедре — на 5,2% и шейке бедра — на 5,2% в сравнении с 3, 1,6 и 2% соответственно на фоне только ЗГТ, различия достоверны [9, 36].

В ряде исследований в качестве группы сравнения для оценки эффективности ЗГТ включались пациентки, активно занимающиеся физическими упражнениями. Изолированно используемая физическая нагрузка имеет лишь локальный эффект — снижает местную потерю МПК [37]. При добавлении к физическим упражнениям препаратов кальция можно добиться торможения потерь МПК в поясничном отделе позвоночника и увеличения минеральной плотности в бедре на 1% за 12 мес.[37]. При сочетании физической активности с ЗГТ и сбалансированной по кальцию диетой прирост МПК составляет 3-4% в поясничном отделе и 2,5–3% в бедре за 12 месяцев лечения [38, 39]. Необходимость присоединения препаратов кальция (от 800 до 1200 мг) и витамина D (от 400 до 800 МЕ) к проводимой гормонотерапии подчеркивается почти всеми авторами [37–39, 21].

В последние годы обсуждается значимость полиморфизма генов альфа-эстрогеновых рецепторов в динамике показателей МПК в ответ на терапию. Так, в исследовании Rapuri и соавт. изучалась зависимость реакции костной плотности на прием витамина D, комбинированной эстроген-гестагенной терапии, их сочетания или плацебо. Было установлено, что у женщин с вариантами генотипа PP и XX альфа-эстрогенового рецептора были выявлены следующие тенденции: ниже процессы костного ремоделирования и скорость потери костной плотности, более выражен положительный эффект ЗГТ [10]. Вероятно, в будущем станет целесообразным проведение генетического обследования для уточнения полиморфизмов перед назначением терапии для прогнозирования ее эффективности, однако, для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Таким образом, именно на основании положительной динамики МПК на фоне ЗГТ можно утверждать, что гормонотерапия надежно предотвращает потери минеральной плотности костной ткани и тормозит костную резорбцию у здоровых женщин в постменопаузе, достаточно эффективно защищает женщин менопаузального возраста, имеющих остеопению, от дальнейших потерь МПК, при этом не только останавливает потери МПК, но и создает запас прочности кости.

*Влияние ЗГТ на риск переломов***.** Основным критерием эффективности терапии или профилактики развития остеопороза является снижение риска переломов в рандомизированном исследовании. Работ, ставящих подобную задачу при использовании ЗГТ, очень мало.

До настоящего времени не проводились широкомасштабные исследования по оценке эффективности ЗГТ у женщин с постменопаузальным остеопорозом; в представленных ниже исследованиях, доказавших выраженную гетерогенность участвовавших популяций, изучалось влияние ЗГТ на риск позвоночных и внепозвоночных переломов. При этом в крупных рандомизированных исследованиях WHI и HERS количес-

тво женщин с постменопаузальным остеопорозом было небольшим, чтобы оценить непосредственное влияние ЗГТ на риск переломов [2, 10, 40].

Установлено, что в сравнении с плацебо ЗГТ может быть более эффективна для снижения частоты переломов позвонков через 1–7 лет приема у женщин в постменопаузе, а также внепозвоночных переломов (особенно у женщин моложе 60 лет) [35]. По результатам обсервационных и рандомизированных контролируемых испытаний эстрогены способствуют снижению риска позвоночных и внепозвоночных переломов до 30% независимо от исходной костной плотности [3, 11, 21, 28, 40]. После прекращения приема ЗГТ отмечается постепенное снижение МПКТ, однако, показатели плотности кости все же превышали исходные значения, при этом защитное действие против переломов сохраняется в течение нескольких лет [3].

Следует упомянуть крупные рандомизированные исследования предыдущих лет PEPI trial (5) и Women's Health Initiative (WHI) [41–43, 11] достоверно подтверждающие эффективность ЗГТ в профилактике переломов различных локализаций. При этом в Heart and Estrogen/progestin replacement Study (HERS) не было показано статистически значимого снижения риска переломов позвоночника, бедра и внепозвоночных локализаций (ОР — 1,04, 95% ДИ 0,87-1,25, ОР — 1,10, 95% ДИ 0,49–2,50, ОР — 0,95, 95% ДИ 0,75-1,21 соответственно) [44, 45].

Влияние ЗГТ на позвоночные переломы. В систематическом обзоре Wells [8] (дата поиска 1999 г., 57 РКИ длительностью минимум 1 год, 9957 постменопаузальных женщин) отмечено отсутствие достоверных различий между ЗГТ и плацебо, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D в группе женщин с позвоночными переломами в течение 1–5 лет (5 РКИ, 3385 постменопаузальных женщин, ОР — 0,66, 95% ДИ 0,41–1,07).

В систематическом обзоре Torgerson (дата поиска 2001 г., 13 РКИ длительностью минимум 1 год, 6723 постменопаузальных женщин) было отмечено, что ЗГТ значительно снижала число женщин с позвоночными переломами в сравнении с плацебо, приемом кальция, витамина D или комбинацией кальция ми витамина D на протяжении 1–5 лет (ОР — 0,67, 95% ДИ 0,45-0,98) [28]. В третьем обзоре (9 РКИ) позвоночные переломы не рассматривались как конечные точки [35]. В РКИ WHI [46] (16608 постменопаузальных женщин) показано, что в сравнении с плацебо на фоне приема конъюгированных эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут с медроксипрогестерона ацетатом 2,5 мг/сут значимо снижается количество женщин с любыми переломами (ОР — 0,76, 95% ДИ 0,63-0,92) и позвоночными переломами (ОР — 0,66, 95% ДИ 0,44–0,98) на протяжении 5,2 лет терапии, т. е. риск переломов снижается на 34% [9, 46]. Во втором РКИ WHI E-only (10739 здоровых женщин с предшествующей гистерэктомией) продемонстрировано, что монотерапия эстрогенами 0,625 мг/сут коньюгированных эстрогенов (CEE) также снижает число женщин с любыми переломами (ОР — 0,70, 95% ДИ 0,50-0,83) и позвоночными переломами (ОР — 0,62, 95% ДИ 0,42–0,93) на протяжении в среднем 6,8 лет в сравнении с плацебо [35, 46], риск переломов снижается на 38%.

Влияние ЗГТ на внепозвоночные переломы. В систематическом обзоре Wells отмечено отсутствие значимых различий между ЗГТ и плацебо, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D в группе женщин с внепозвоночными переломами в течение 1–5 лет) (дата поиска 1999 г., 6 РКИ длительностью минимум 1 год, 5383 постменопаузальных женщин, ОР — 0,87, 95% ДИ 0,71–1,08).

В другом обзоре Torgerson [35] (дата поиска 2000 г., 22 РКИ, 4 включены в обзор Wells, 8 длительностью минимум 1 год, 774 постменопаузальные женщины) отмечено значительное снижение числа женщин с внепозвоночными переломами на фоне приема ЗГТ в сравнении с плацебо, отсутствием вмешательства, кальцием, витамином D или комбинацией кальция и витамина D на протяжении 1–10 лет (ОР — 0,73, 95% ДИ 0,56–0,94). Снижение частоты переломов было более выраженным у женщин до 60 лет в сравнении с пациентками старше 60 лет (переломы у женщин до 60 лет 14 РКИ, ОР — 0,67, 95% ДИ 0,46–0,98, P = 0,03; переломы у женщин старше 60 лет 8 РКИ ОР — 0,88, 95% ДИ 0,71–1,08, P = 0,22).По данным WHI на фоне приема ЗГТ риск внепозвоночных переломов снижается на 23% (ОР — 0,77, 95% ДИ 0,69–0,86) [9, 46].

Влияние ЗГТ на переломы бедра. По данным мета-анализа Torgerson D [28] сделано заключение, что длительное применение ЗГТ у женщин после овариоэктомии снижает риск переломов бедра на 75%.На фоне 5,2 лет приема CEE+MPA (WHI) отмечено значительное снижение частоты переломов бедра — на 34% (ОР — 0,66, 95% ДИ 0,45–0,98). Монотерапия CEE в течение 6,8 лет приема (WHI) также снижала частоту переломов бедра — на 39% (ОР — 0,61, 95% ДИ 0,41–0,91).

По данным обзора результатов когортных и случай-контроль исследований Stevenson установил, что риск переломов бедра на фоне ЗГТ снижается на 20–40% [1].

Влияние ЗГТ на переломы запястья. Прием CEE + MPA (WHI) значительно снижает риск переломов запястья в сравнении с плацебо (ОР — 0,71, 95% ДИ 0,59–0,85).

Следует отметить, что мы не ставили задачу оценки влияния ЗГТ на костный метаболизм на основании биохимических маркеров. Однако почти все приведенные нами рандомизированные исследования демонстрируют однонаправленную динамику в концентрации маркеров костного обмена в группах лечения. Регистрируется достоверное снижение биохимических показателей костного обмена [7, 18, 20, 23, 36, 38, 39, 47–49].

Особую ценность представляет рандомизированное исследование E.P. Paschalis и соавт. [50], подтверждающее положительный эффект эстрогенов на костный матрикс на основании гистоморфометрии. Авторами обнаружено увеличение процента минералов в структуре балок костной ткани и количества поперечных связей коллагена на фоне ЗГТ. Также результаты данного исследования демонстрируют достоверные признаки подавления резорбтивной активности: уменьшение количества остеокластических эрозивных поверхностей после 24 месяцев использования ЗГТ.

Анализируя заключения авторов рецензированных нами рандомизированных исследований последних лет, следует подчеркнуть, что большинство рекомендаций сводится к применению ЗГТ с целью профилактики остеопороза. Эстрогены являются наиболее эффективными, если прием начинается сразу после наступления

менопаузы [1, 12]. Спорным является вопрос об изолированном применении ЗГТ для лечения постменопаузального остеопороза. Работы, сравнивающие эффект эстрогенов с бисфосфонатами или кальцитонинами утверждают, что ЗГТ эффективна в профилактике и недостаточна — в лечении остеопороза [51, 33]. Исследователи указывают на необходимость присоединения к ЗГТ алендроната или кальцитриола совместно с витамином D и кальцием для лечения постменопаузального остеопороза, хотя, как было сказано выше, по данным литературы доказано благоприятное влияние комбинированной терапии на МПК, а не на риск переломов [12, 52].

Кардиоваскулярная система и ЗГТ.. Публикации результатов обсервационных наблюдений, свидетельствовали о наличии защитного эффекта ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза, что и послужило основой для проведения РКИ у женщин в постменопаузе. Однако, первые результаты нескольких наиболее крупномасштабных исследований (HERS, WHI), опубликованные в 2002–2004 годы, позволили сделать вывод о том, что ЗГТ не оказывает защитного действия на сердечно-сосудистую систему у женщин с уже имеющимися заболеваниями данной системы.

Наиболее крупным РКИ было WHI (27,347 участниц, из них — первая ветвь 16608 женщин в постменопаузе 50–79 лет (средний возраст 63 года) получали CEE 0,625 мг + MPA 2,5 мг; 2-я ветвь — 10739 женщин после гистерэктомии в возрасте 50–79 лет (средний возраст 64 года) получали 0,625 мг CEE. В основу WHI легла гипотеза о том, что женщины, получающие ЗГТ, имеют более низкую частоту сердечно-сосудистых заболеваний и остеопоротических переломов. Данное исследование убедительно продемонстрировало эффективность ЗГТ в снижении частоты переломов позвоночника и шейки бедра, колоректального рака в группах лечения. Однако обе ветви исследования были остановлены раньше запланированного срока (через 5,2 и 6,8 лет соответственно). В первой ветви WHI при сравнении пользы и рисков, основанием для остановки исследования послужило повышение числа дополнительных нежелательных событий, что составило 19 на 10000 женщин-лет в группе CEE+MPA, то есть риски превышали пользу. В подгруппе, получавшей монотерапию CEE (2-я ветвь), имело место незначимое увеличение числа нежелательных событий, что в абсолютных значениях составило 2 на 10000 женщин-лет в группе лечения [53].

Последующий анализ WHI обнаружил ряд методологических ошибок: в исследовании использовались стандартные дозы гормонов независимо от возраста участниц и длительности менопаузы, пожилой возраст большинства участниц на момент включения в исследование (67% женщин были старше 60 лет и лишь 33% в возрасте 50–59 лет), наличие множественных соматических заболеваний у части женщин при включении в протокол. Кроме того, 26% участниц ранее принимали ЗГТ в течение 5–10 лет и больше.

В последующие годы неоднократно проводился реанализ результатов WHI. За 2005–2008 годы опубликовано большое количество систематических обзоров и мета-анализов, клинических рекомендаций, посвященных определению пользы и рисков ГТ, а также ее роли в профилактике поздних осложнений (остеопоротических переломов, ССЗ, рака молочной железы, деменции, колоректального рака и др.) с точки зрения доказательной медицины [9? 40, 54–60).

В недавно опубликованном кохрановском систематическом обзоре Farquhar C. [57], включавшего 15 РКИ (35,089 женщин в возрасте от 41 до 91 года), проведено сравнение длительного (не менее 1 года) использования ЗГТ (все эстрогены, с или без прогестагенов, назначавшиеся орально, трансдермально, подкожно либо интраназально) и плацебо. Было показано отсутствие статистически значимых различий между женщинами, получавшими ЗГТ и группой плацебо в отношении смертности от ИБС, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразований. Авторы подчеркивают, что все статистически значимые результаты были получены в двух наиболее крупных РКИ (HERS и WHI). РКИ сильно отличались по количеству участников. Авторы делают вывод, что ни в одном из рассмотренных РКИ не было сфокусировано внимание на женщинах в перименопаузе, когда наиболее часто в клинической практике назначается ЗГТ с целью коррекции менопаузальных симптомов. Подчеркивается, что суммарные данные о конечных точках среди женщин 50-79 лет, нельзя экстраполировать на популяцию женщин моложе 60 лет, и лишь исследование WHI дает возможность проанализировать 2839 относительно молодых «здоровых» участниц в возрасте 50–59 лет, получавших комбинированную ЗГТ и 1637 женщин, получавших монотерапию эстрогенами. Именно в этом возрасте назначается ЗГТ для коррекции вегетативных симптомов, а не в старших возрастных группах. Единственным достоверно повышенным риском в этой группе женщин был риск венозного тромбоза на фоне комбинированного режима ЗГТ. При этом авторы подчеркивают, что абсолютный риск данного осложнения в этой возрастной группе был крайне низким — 0,5% [57].

Анализ подгруппы женщин 50-59 лет в WHI (комбинированная ЗГТ) показал, что для относительно здоровых женщин, принимавших CEE+MPA, статистически значимое повышение риска получено лишь для венозного тромбоза. Абсолютный риск данного осложнения повысился от 8 до 19 на 10000 женщин в год, особенно у женщин с ожирением (ИМТ более 30), наличием в анамнезе венозного тромбоза и мутация фактора V Лейден. Повышение риска было наибольшим в первый год лечения. Абсолютный риск венозного тромбоза был низким среди женщин с нормальным индексом массы тела, принимавших комбинированную терапию, и составил в этой группе 0,5%. Возраст являлся универсальным фактором риска тромбозов, и в возрастной группе 70–79 лет ожидаемый 10-летний риск венозного тромбоза существенно увеличивался и составлял 6% [61].

Важно отметить, что анализ результатов среди женщин 50–59 лет в WHI, получавших монотерапию эстрогенами (пациентки с хирургической менопаузой), не показал статистических различий с группой плацебо в отношении какого-либо из исходов. Полученные данные у пациенток, получавших монотерапию CEE, позволили даже сделать предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении таких исходов как ИБС и рак молочной железы. Результаты, полученные в популяции женщин 50–59 лет в WHI, в целом, согласуются результатами наблюдательных исследований, где женщины были сопоставимы по возрасту [57, 59, 62].

Следует подчеркнуть, что в WHI среди женщин 50–59 лет на момент начала терапии, получено снижение общей смертности на 31% на фоне комбинированной ЗГТ (CEE+MPA) и на 29% на фоне CEE, что составило в абсолютных цифрах соответственно — 9 смертей в группе CEE + MPA и 10 смертей в группе CEE на 10 000 женщин/лет.

Риск ИБС также достоверно снижался на 32% среди женщин моложе 60 лет, с длительностью менопаузы менее 10 лет (ОР, 0,68; 95% ДИ 0,48–0,96). Среди участниц с длительностью менопаузы менее 10 лет абсолютный дополнительный риск составил — 4 случая на 10 000 женщин/лет на фоне комбинированной ЗГТ в сравнении с плацебо и — 14 случаев на 10 000 женщин/лет на фоне монотерапии эстрогенами [63].

Статистически значимое снижение кальцификации коронарных артерий было получено в исследовании пациенток, получавших CEE в исследовании WHI, начавших прием эстрогенов в возрасте до 60 лет по сравнению с группой плацебо, что может предполагать защитный эффект эстрогенов на сосудистую стенку в данной возрастной группе Средний балл кальцификации коронарных артерий в группе получавших CEE составил 83,1 в сравнении с плацебо — 123,1 (P = 0,02) [64].

В когортном исследовании Nurses' Health Study (1976–2000 гг., 121 700 женщин в постменопаузе в возрасте 30–55 лет) отмечено снижение частоты ИБС среди пациенток, принимавших ЗГТ по сравнению с женщинами, никогда не использовавшими препараты половых гормонов. Среди женщин, начавших прием ЗГТ в первые 4 года постменопаузы, отмечено статистически значимое снижение частоты ИБС — ОР = 0,66 (ДИ 0,54–0,80) на фоне терапии CEE в дозе 0,625мг; на фоне CEE+MPA в стандартной дозе — ОР = 0,72, (ДИ 0,56–0,92) [65]. В этом исследовании абсолютный дополнительный риск инсульта составил 2 дополнительных случая на 10 000 женщин в год в группе, принимающих гормональную терапию в возрасте 50–54 лет. Также была обнаружена статистически значимая взаимосвязь между дозой и риском инсульта. Относительный риск не повышался на фоне низкодозированных CEE (0,3 мг) и составил 0,93 [66]. Представляется важным подчеркнуть, что пациентки, включенные в данное исследование, наиболее соответствуют по возрасту популяции женщин, когда в клинической практике назначается ЗГТ.

Результаты многоцентрового когортного исследования ESTHER (1999 по 2005 год), показали безопасность трансдермального пути введения эстрогенов (в виде геля или пластыря) в сочетании с использованием микронизированного прогестерона или производными прегнанов (дидрогестерона, медрогестона, хлормадинона ацетата, ципротерона ацетата, медроксипрогестерона ацетата) в отношении венозных тромбозов. Согласно данным ESTHER, производные нонпрегнанов (номегестрол ацетат, промегестон), а также оральные эстрогены связаны с повышением риска венозных тромбоэмболий [67].

Суммируя результаты РКИ, большинство авторов сделали вывод о том, что наиболее важным фактором, предопределяющим эффект ЗГТ, является возраст женщин на момент начала терапии и длительность менопаузы — менее 10 лет [57–59].

Побочные эффекты ЗГТ. В исследовании WHI относительный риск рака молочной железы на фоне комбинации эквин-эстрогенов 0,625 мг/сут и медроксипрогестерона ацетата 2,5 мг/сут составил 1,24 (95% ДИ 1,00–1,59). Однако при исключении 25% женщин, ранее получавших ЗГТ, относительный риск рака снижается до 1,09 при 5-летнем приеме препаратов (95% ДИ 0,86–1,39); при этом риск при предшествующем приеме гормонов менее 5 лет составил 1,70 (95% ДИ 0,99–2,91), а при предшествующем приеме более 5 лет — 2,27 (95% ДИ 1,0–5,15), данные статистически недостоверны [8]. Кроме того, у женщин, принимавших комбинированную ЗГТ до постановки диагноза рака молочной железы, смертность от рака была ниже, чем у женщин, не принимавших ЗГТ [58, 68].

В отличие от комбинированных препаратов, монотерапия эстрогенами в течение около 7 лет в этом исследовании не вызывала повышения риска рака молочной железы (RR = 0,77, 95% ДИ 0,59–1,01), что дает основание полагать, что применение эстрогенов в течение 6,8 лет или менее не меняет риск рака молочной железы, а наоборот, оказывает защитный эффект, та как риск рака снизился на 23% [68, 46].

В исследовании HERS относительный риск рака молочной железы на фоне приема комбинированной ЗГТ через 4 года составил 1,30 (95% ДИ 0,77–2,19), а через 6,8 лет — 1,08 (95% ДИ 0,52–2,24), данные статистически недостоверны.

В длительном открытом проспективном рандомизированном исследовании Heikkinen риск рака молочной железы на фоне 10-летнего приема различных режимов ЗГТ не повышался и даже был ниже популяционного [62].

Заслуживает внимание широкомасштабное когортное исследование Etude Epidemiologoque de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale E3N EPIC, в котором оценивался риск развития рака молочной железы на фоне приема ЗГТ у 54 548 женщин в постменопаузе (средний возраст 52,8 лет), не принимавших гормонотерапию в течение 1 года перед включением в это исследование. За период наблюдения (средняя продолжительность 5,8 лет) было выявлено 948 случаев первичного инвазивного рака молочной железы. В когорте женщин-пользователей ЗГТ, где средняя продолжительность применения ЗГТ составляла 2,8 лет, отмечалось возрастание риска рака молочной железы по сравнению с женщинами, не принимавшими ЗГТ: относительный риск составил 1,2 (95% ДИ 1,1–1,14), 1,1 (95% ДИ 0,8–1,6) для монотерапии эстрогенами и 1,3 (95% ДИ 1,1–1,5) при комбинации с оральными гестагенами. По мнению авторов, особое значение имеет тип гестагена в составе комбинированной терапии: так, на фоне синтетических гестагенов риск рака молочной железы составил 1,4 (1,2–1,7), а на фоне микронизированного прогестерона — 0,9 (0,7–1,2) [69].

В 2008 г. были опубликованы результаты дальнейшего наблюдения за этой когортой (80 377 женщин в постменопаузе, зарегистрировано 2243 случаев рака, длительность наблюдения 8,1 год). Монотерапия эстрогенами, а также комбинация эстрогенов с прогестероном или дидрогестероном не вызвала статистически значимого изменения риска рака молочной железы, однако, при назначении комбинации эстрогенов с синтетическими гестагенами риск достоверно повышался до 1,69 (95% ДИ 1,50–1,91) [70].

Противоречивы данные о развитии рака яичника на фоне ЗГТ. Одни работы утверждают увеличение риска

при длительности гормонотерапии более 10 лет [80–82], другие — отрицают [71–72]. По данным РКИ (WHI, HERS) достоверный рост риска рака яичников на фоне ЗГТ выявлен не был [41, 60, 68].

Комбинированная ЗГТ, имеющая в своем составе гестаген не менее 10 дней аппликации или применяемая в непрерывном режиме, приводит к уменьшению риска рака эндометрия (ОР — 0,76, 95% ДИ 0,45-1,31) [35, 46, 56, 73].

По данным РКИ на фоне ЗГТ снижается риск колоректального рака (ОР — 0,56, 95% ДИ 0,38–0,91) [74, 68, 46]. По данным мета-анализа 18 обсервационных исследований с участием женщин в постменопаузе отмечено снижение риска колоректального рака на 20% на фоне приема ЗГТ (ОР — 0,80, 95% ДИ 0,74–0,86) в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими гормонотерапию [75, 60].

По данным NHS и HERS у женщин, принимающих ЗГТ в настоящее время или длительно более 5 лет, возрастает риск холецистита в сравнении с женщинами, никогда не принимавшими ЗГТ [56, 74]. Однако эти данные дискутируются, и предполагается, что переход на трансдермальные формы позволит нивелировать этот риск. В WHI повышения риска зарегистрировано не было [60].

И в HERS, и в WHI было отмечено снижение риска развития сахарного диабета 2-го типа на фоне ЗГТ. При этом женщинам с уже развившимся диабетом рекомендуется прием трансдермальных форм [54].

Когнитивное здоровье и ЗГТ. Данные о влиянии ЗГТ на риск деменции и когнитивных нарушений противоречивы. По данным обсервационных исследований отмечено снижение риска болезни Альцгеймера у женщин, принимающих ЗГТ, что особенно выражено у пациенток, начавших гормонотерапию в перименопаузе. По данным рандомизированных клинических исследований начало приема ЗГТ в поздней постменопаузе (старше 65 лет) не оказывает положительного влияния на когнитивные функции. Однако данных РКИ недостаточно: в WHIMS женщины были старше 65 лет, а длительность ЗГТ не превысила 4 года, поэтому тенденция к росту частоты деменции может быть отражением прогрессирования атеросклероза у женщин старшего возраста. Большинство исследователей сходятся во мнении, что для профилактики деменции и болезни Альцгеймера необходимо начинать прием ЗГТ в ранней менопаузе и продолжить его до 10 лет, так как положительное влияние эстрогенов на когнитивные функции зависит от возраста начала их применения [1, 56, 60, 68].

Результаты последних РКИ привели к пересмотру многими медицинскими ассоциациями подходов к ЗГТ. Главным выводом явился отказ от применения ЗГТ с целью профилактики хронических заболеваний, в том числе остеопороза, у женщин старше 60 лет в связи с отсутствием снижения частоты сердечно-сосудистых заболеваний, повышением риска инсульта, венозных тромбоэмболий. Большинство медицинских ассоциаций отреагировали изданием рекомендаций, ограничивающих длительность применения (не более 5 лет), а показания — использовать только для купирования климактерических симптомов и урогенитальной атрофии [57–59, 52, 5, 9, 61, 63]. В связи с чем после 2002 года работ по анализу экономической эффективности ЗГТ не проводилось [76].

В обновленных рекомендациях Международного Общества по Менопаузе (IMS) подчеркивается, что у женщин в постменопаузе в возрастной группе до 59 лет, ЗГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений [58]. При решении вопроса о назначении ЗГТ проводится индивидуальная оценка соотношения риск/польза применения ЗГТ. При этом подчеркивается достоверная эффективность и значимость эстрогенов в профилактике остеопороза. Также указывается на необходимость снижения применяемых доз эстрогенов с учетом возраста. При этом предстоит уточнить влияние низких доз эстрогенов на частоту переломов [9, 12, 30, 31, 77, 78]. План обследования пациенток перед назначением ЗГТ и противопоказания к терапии сохраняются прежними.

Заключение

— ЗГТ достоверно подавляет резорбтивную активность костной ткани в постменопаузальном периоде и предотвращает потери костной массы как у здоровых женщин, сохраняя МПК, так и при остеопении, повышая плотность костной ткани (А). Эффективны в профилактике остеопороза и низкие (1,0 мг) дозы эстрадиола (В).

— Длительное применение ЗГТ снижает риск переломов различной локализации (А).

— ЗГТ обладает защитным действием на кардиоваскулярную систему при начале ее применения в перименопаузальном периоде (А), для женщин в постменопаузе, уже имеющих заболевания этой сферы протективный эффект ЗГТ не сохраняется (А).

— У здоровых женщин, начавших прием ЗГТ в возрасте 50–59 лет, монотерапия эстрогенами не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний и обладает защитным действием на состояние коронарных сосудов, комбинированная ЗГТ также достоверно не изменяет этот риск (А, В).

— ЗГТ обладает положительным эффектом на сохранение когнитивных функций при длительном ее применении, начатом до 65 лет (В).

— Трансдермальные эстрогены, низкодозированные пероральные эстрогены, микронизированный прогестерон и производные прегнанов не повышают риск венозных тромбозов (В).

— Риск рака молочной железы на фоне комбинированной ЗГТ не повышается в течение 5 лет приема, достоверный риск увеличивается после 15 лет ее применения (А, В).

— Длительный прием ЗГТ, начатой в пери- и раннем постменопауальном периодах жизни, не влияет на смертность от ИБС, инфаркта миокарда, инсульта, рака молочной железы и других злокачественных новообразовании (А).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Stevenson J.C* Justification for the use of HRT in the long-term prevention of osteoporosis // Maturitas. — 2005. — Vol. 51(2). — P. 113–126.

2. *Boonen S., Body J.J., Boutsen Y. et al.* Evidence-based guidelines for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16. — P. 239–254.

3. *Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al.* European guidance for diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2008. — Vol. 19. — P. 399–428.

4. *Rejnmark L., Vestergaard P., Toffeng C.L. et al.* Response rates to oestrogen treatment in perimenopausal women: 5-year

data from The Danish Osreoporosis Prevention Study (DOPS) // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 307–320.

5. ICSI Health Care Guideline: Menopause and Hormone Therapy: Collaborative decision-Making and Management. 8th edition, October 2006. www.icsi.org (дата последнего посещения 03.10.2009).

6. *Arrenbrecht S., Caubel P., Garnero P. et al.* The effect of continuous oestradiol with intermittent norgestimate on bone mineral density and bone turnover in post-menopausal women // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 197–207.

7. *Delmas P.D., Marianowski L., Perez A.C. et al.* Prevention of postmenopausal bone loss by pulsed estrogen therapy: comparison with transdermal route // Maturitas. — 2004. — Vol. 48. — P. 85–96.

8. *Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. V.* Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocrine Rew. — 2002. — Vol. 23. — P. 529–539.

9. North American Menopause Society. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2008 position statement of The North American Menopause Society // The journal of NAMS — 2008. — Vol. 1 (4). — P. 904–947.

10. *Van de Weijer P.H, Mattsson L.A, Ylikorkala O* Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy // Maturitas. — 2007. — Vol. 56 (3). — P. 231–248.

11. *Cauley J.A., Robbins J., Chen Z. et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. WHI randomized trial // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 1729–1738.

12. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 5th edition, July 2006. www.icsi.org (дата последнего посещения 03.06.2009).

13. *Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al.* Postmenopausal femur bone loss: effects of a low dose hormone replacement therapy // Maturitas. — 2003. — Vol. 45. — P. 175–183.

14. *Gutteridge D.H., Holzherr M.L., Retallack R.W. et al.* A randomized trial comparing hormone replacement therapy (HRT) and HRT plus calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis with vertebral fractures: benefit of the combination on total body and hip density // Calcif. Tissure Int. — 2003. — Vol. 73. — P. 33–43.

15. *Gambacciani M.* Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone // Climacteric. — 2002. — Vol. 5. — P. 135–139.

16. *Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B. et al.* A longitudinal evaluatuin of the effect of two doses of tibolone on bone density and metabolism in early postmenopausal women // Gynecol. Endocrinol. — 2004. — Vol. 18. — P. 9–16.

17. *Randell K.M., Honkanen R.J., Kroger H., Saarikoski S.* Does hormone-replacement therapy prevent fractures in early postmenopausal women // J. Bone Mineral Research. — 2002. — Vol. 17. — P. 528–533.

18. *Lindsay R, Gallagher J.C, Kleerekoper M, Pickar J.H* Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16(4). — P. 372–379.

19. *Notelovitz M., John V.A., Good W.R.* Effectiveness of alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women // Menopause. — 2002. — Vol. 9. — P. 343–353.

20. *Haines C.J., Yim S.F., Chung T.K. et al.* A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral estradiol on bone mineral density in postmenopausal Chinese women // Maturitas. — 2003. — Vol. 45. — P. 169–173.

21. *Rosen C.J, Brown S.A.* A rational approach to evidence gaps in the management of osteoporosis // Am J Med. — 2005. — Vol. 118(11). — P. 1183–1189.

22. *Rubinacci A., Peruzzi E., Modena A.B. et al.* Effect of low-dose treansdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women // Menopause. — 2003. — Vol. 10. — P. 241–249.

23. *Popp A.W., Bodmer C., Senn C. et al.* Prevention of postmenopausal bone loss with long-cycle hormone replacement therapy // Maturitas. — 2006. — Vol. 53(2). — P. 191–200.

24. *Warming L., Ravn P., Christiansen C.* Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis // Maturitas. — 2005. — Vol. 50(2). — P. 78–85.

25. *Huang A.J., Ettinger B., Vittinghoff E. et al.* Endogenous estrogen levels and the effects of ultra-low-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 2007. — Vol. 22(11). — P.1791–1797.

26. *Thomsen A.B., Silvestri S., Haarbo J. et al.* Associated response in bone and lipids during hormone replacement therapy // Maturitas. — 2004. — Vol. 47. — P. 39–45.

27. *Hays J., Ockene J.K., Brunner R.L. et al.* Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 1–16.

28. *Torgenson D.L., Bell-Suer S.E.* Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2891–2897.

29. *Sornay-Rendu E., Garnero P., Munoz F. et al.* Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on mass and bone turnover: the OFFLY study // Bone. — 2003. — Vol. 33. — P. 159–166.

30. American association of endocrinologists (AACE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine Practice. — 2003. — Vol. 9, No 6. — P. 544–564.

31. American Medical Association (AMA) guidelines postmenopausal osteoporosis. 2003 // www. Ama-assn.org/cmeselec/part3/index.html.

32. *Wathen C.N., Feig D.S., Feighther J.W. et al.* Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.

33. *Gallagher C.J., Rapuri P.B., Haynatzki G., Detter J.R.* Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers // J. of Clinical Endocrinol. Metabolism. — 2002. — Vol. 87, № 11. — P. 4914–4923.

34. *Arabi A., Garnero P., Porcher R. et al.* Changes in body composition during post-menopausal hormone therapy: a 2 year prospective study // Hum. Reprod. — 2003. — Vol. 18. — P. 1747–1752.

35. *Mosekilde L., Vestergaard P., Langdahl B.* Fracture prevention in postmenopausal women // BMJ Clin Evid. — 2008. — Vol. 1. — P. 1109–1134 — epub ahead of print.

36. *Ste-Marie L.G, Schwartz S.L, Hossain A. et al.* Effect of teriparatide [rhPTH(1–34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy // J Bone Miner Res. — 2006. — Vol. 21 (2). — P. 283–291.

37. *Milliken L.A., Going S.B., Houtkooper L.B. et al.* Effects of exercise training on bone remodeling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy // Calcif. Tissie. Int. — 2003. — Vol. 72. — P. 478–484.

38. *Judge J.O., Kleppinger A., Kenny A. et al.* Home-based resistance training improves femoral bone mineral density in women on hormone therapy // Osteoporos Int. — 2005. — Vol. 16(9). — P. 1096–1108.

39. *Uusi-Rasi K., Beck T.J., Sievanen H. et al.* Associations of hormone replacement therapy with bone structure and physical performance among postmenopausal women // Bone. — 2003. — Vol. 32. — P. 704–710.

40. *Barlow D.H.* Menopause and HRT — the state of the art in Europe // Maturitas. — 2005. — Vol. 51 (1). — P. 40–47.

41. *Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al.* Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. — 2004. — Vol. 14. — P. 1704–1712.

42. *Cheung AM., Feid D.S., Kapral M. et al.* Prevention of osteoporosis and osteoporosis fractures in postmenopausal women: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care // CMAJ. — 2004. — Vol. 170. — P. 1503–1513.

43. *Grimes D.A.* Perspectives on the Women's Health Initiative trial of hormone replacement therapy // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100. — P. 1344–1353.

44. *Grady D., Herrington V., Bittner R. et al.* Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) // JAMA. — 2002. — Vol. 288 (1). — P. 49–57.

45. *Hulley S., Grady D., Bush T. et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // JAMA. — 1998. — Vol. 280. — P. 605–613.

46. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial // J. Am. Med. Assoc. — 2002. — Vol. 288. — P. 321–323.

47. *Cranney A., Wells G.A.* Hormone replacement therapy for postmenopausal osteoporosis // Clinics Geriatric Med. — 2003. — Vol. 19, № 2.

48. *Nielsen T.F., Ravn P., Bagger Y.Z. et al.* Pulsed estrogen therapy in prevention of postmenopausal osteoporosis. A 2-year randomized, double blind, placebo-controlled study // Osteoporosis Int. — 2004. — Vol. 15. — P. 168–174.

49. *Valimaki M.J., Laitinen K.A., Tahtela R.K et al.* The effects of transdermal estrogen therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal smokers: a prospective, controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2003. — Vol. 189. — P. 1213–1220.

50. *Paschalis E.P., Boskey A.L., Kassem M., Eriksen E.F.* Effect of hormone replacement therapy on bone quality in early postmenopausal women // J. Bone Miner. Res. — 2003. — Vol. 18. — P. 955–959.

51. *Davas I., Altintas A., Yoldemir T. et al.* Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in post-menopausal women // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 536–540.

52. Scottish Intercollegiate guidelined Network. Management of osteoporosis. A national guideline, June 2003, www. Sign.ac.uk (дата последнего посещения 03.010.2009).

53. Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan Health System 2005// http://cme.med.umich.edu/pdf/guideline/osteoporosis05.pdf.

54. *Burger H.G.* Hormone therapy in the WHI era // Aust N Z J Obstet Gynaecol. — 2006. — Vol. 46(2). — P. 84–91.

55. *Canonico M., Straczek C., Oger E. et al.* Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: an overview of main findings // Maturitas. — 2006. — Vol. 54. — P. 372–379.

56. *Davis S.R, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S.* Post-menopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches // J Endocrinol. — 2005. — Vol. 185 (2). — P. 207–222.

57. *Farquhar C.M., Marjoribanks J., Lethaby A. et al.* Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — Vol. 20 (3) : CD004143.

58. *Pines A., Sturdee D.W., Birkhäuser M.H. et al.* on behalf of the International Menopause Society. HRT in the early menopause: scientific evidence and common perceptions // Summary of the First IMS Global Summit on menopause-related issues — March 29–30, 2008. — http://www.imsociety.org/pdf_files/comments_and_press_statements/ims_press_statement_13_05_08.pdf?SESSID = gotgsnqudp32uj5u4sbvtehgl4.

59. *Rossouw J.E., Prentice R.L., Manson J.E.. et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause // JAMA. — 2007. — Vol. 297. — P. 1465–1477.

60. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. — 2005. — Vol. 142 (10). — P. 855–860.

61. *Cushman M., Kuller L.H, Prentice R. et al.* Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis // JAMA. — 2004. — Vol. 292(13). — P. 1573–1580.

62. *Heikkinen J., Vaheri R., Timonen U.* A 10-year follow-up of postmenopausal women on long-term continuous combined hormone replacement therapy: Update of safety and quality-of-life findings // J. Br. Menopause Soc. — 2006. — Vol. 12 (3). — P. 115–125.

63. *Hodis H.N., Mack W.J.* The beneficial effect of hormone therapy on mortality and CHD in younger versus older postmenopausal women // E-pub ahead of print.

64. *Manson J.E., Allison M.A., Rossouw J.E. et al.* WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356 (25). — P. 2591–2602.

65. *Grodstein F., Manson J.E., Stampfer M.J.* Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation // J. Womens Health (Larchmt). — 2006. — Vol. 15(1). — P. 35–44.

66. *Grodstein F., Colditz G.A., Stampfer M.J.* Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study // Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 83. — P. 5–11.

67. *Canonico M., Oger E., Plu-Bureau G. et al.* Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study // Circulation. — 2007. — Vol. 115 (7). — P. 840–845.

68. *Speroff L.* Clinical appraisal of the Women's Health Initiative // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2005. — Vol. 31 (2). — P. 80–93.

69. *Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al.* Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // Int. J. Cancer. — 2005. — Vol. 114(3). — P. 448–454.

70. *Fournier A., Berrino F., Clavel-Chapelon F.* Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study // Breast Cancer res Treat. — 2008. — Vol. 107 (1). — P. 103–111.

71. *Chiaffarino F., Pelucchi C., Parazzini F. et al.* Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer // Ann. Oncol. — 2001. — Vol. 12. — P. 337–341.

72. *Sit A.S., Modugno F., Weissfeld J.L. et al.* Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma // Gynecol. Oncol. — 2002. — Vol. 86. — P. 118–123.

73. *Grady D., Gebretsadik T., Kerlikowske K. et al.* Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis // Obstet Gynecol. — 1995. — Vol. 85. — P. 304–313.

74. *Hulley S., Furberg C., Barrett-Connor E. et al.* HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II) // JAMA. — 2002. — Vol. 288(1). — P. 58–66.

75. *Grodstein F., Newcomb P.A., Stampfer M.J.* Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis // Am. J. Med. — 1999. — Vol. 106. — P. 574–582.

76. Fleurence R.L., Iglesias C.P., Torgerson D.J. Economic evaluations of interventions for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // Osteoporos Int. — 2006. — Vol. 17 (1). — P. 29–40.

77. National osteoporosis foundation. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf (дата последнего посещения 06.09.2009).

78. Osteoporosis. Guide to prevention, diagnosis and treatment. 2003 recommendations of the National Osteoporosis Foundation (NOF) // http: //is.partners.org /handbook/ guarkfiles / osteo_print.asp

79. *Rapuri P.B., Gallagher J.C., Knezetic J.A., Haynatzka V.* Estrogen receptor alpha gene polymorphisms are associated with changes in bone remodeling markers and treatment response to estrogen // Maturitas. — 2006. — Vol. 53(4). — P. 371–379.

80. *Lacey J.V. Jr., Mink P.J., Lubin J.H. et al.* Menopausal hormpne replacement therapy and risk of ovarian cancer // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 334–341.

81. *Riman T., Dickman P.W., Nilsson S. et al.* Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women // J. Natl. Cancer. Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 497–504.

82. *Tavani A., Ricci E., La Vecchia C. et al.* Influence of menstrual and reproductive factors on ovarian cancer risk in women with and without family history of breast or ovarian cancer // Int. J. Epidemiol. — 2000. — Vol. 29. — P. 799–802.

83. *Heikkinen J., Vaheri R., Haapalahti J., Timonen U.* A 10-year follow-up of the effect of continuous combined hormone replacement therapy and its discontinuation on bone in postmenopausal women // Menopause International. — 2008. — epub ahead of print/.