

*Медико-технологическое
предприятие
НЬЮДИАМЕД*

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический
рецензируемый журнал.
Основан в 1995 г., Москва*

*Главный редактор П.А. Воробьев
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

Издательство «Ньюдиамед»

Директор издательства:
Буланова В.А.
Зам. директора по рекламе:
Рихард Г.С.

Адрес редакции:

*115446, Москва,
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7
Кафедра гематологии и гериатрии
Тел./факс 8-499-782-31-09*

E-mail: mtpndm@dol.ru

**Internet: www.zdrav.net
zdravkniga.net**

*Оригинал-макет изготовлен
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией: Буланова В.А.

Корректор: Чайнова С.М.

Компьютерная верстка:

ООО «Электронинформ»

Установочный тираж 7000 экз.

Индекс журнала 72767

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

Том 13

4-2007

(Апрель)

*При перепечатке ссылка
на журнал обязательна*

© Издательство «Ньюдиамед»

*При оформлении обложки
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 10. Заказ

Отпечатано в ООО «Возрождение»

Редакционная коллегия:

В.Н. Анисимов зам. главного редактора
(фундаментальная геронтология),
Е.И. Асташкин,
Б.С. Брискин,
И.Н. Денисов,
Л.М. Горилловский,
Ю.В. Конев,
Л.Б. Лазебник,
А.И. Мартынов,
Е.Л. Насонов,
Н.И. Некрасова,
В.Е. Ноников,
Л.К. Обухова,
А.Д. Пальман,
В.А. Парфенов,
Д.В. Преображенский,
Т.А. Федорова,
В.В. Цурко

Редакционный совет:

Б.А. Айнабекова
Р.Ш. Бахтияров (С.-Петербург),
А.И. Воробьев (Москва),
Л.М. Белозерова (Пермь),
В.С. Гаеин (Москва),
В.Г. Герасимов (Ярославль),
Ф.И. Комаров (Москва),
Г.П. Котельников (Самара),
Х.Дж. Коэн (Дурэм, США),
В.А. Насонова (Москва),
В.Х. Хавинсон (С.-Петербург),
А.Л. Хохлов (Ярославль),
В.В. Чельцов (Москва),
А.И. Яковлев (Москва),
О.Г. Яковлев (Самара)

Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2007

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,
в строгом соответствии с правилами.**

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисуночные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (Название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клини. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

Статьи следует направлять по адресу:

115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»
E-mail: mtprndm@dol.ru

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ



З.С. Баркаган, А.И. Воробьев

ЗИНОВИЙ СОЛОМОНОВИЧ БАРКАГАН

А.И. Воробьев

В истории медицины время от времени встречаются имена людей, которые олицетворяют собой целую эпоху в понимании механизма возникновения болезней и пути их лечения. К таким фигурам относится Зиновий Соломонович Баркаган. Врач с 60-летним стажем, он начал работать вскоре после войны, сперва — в клинике со своим отцом, потом в Душанбе, а потом приехал заведовать кафедрой терапии в Алтайский медицинский институт, где и проработал основную часть своей жизни. Зиновий Соломонович был терапевтом широченного профиля, он одинаково легко ориентировался и в гастроэнтерологии, и в кардиологии. Ему первому принадлежит в нашей литературе описание своеобразной кардиалгии под названием синдрома Титце — необычный перихондрит пожилого возраста, имитирующий стенокардию.

Зиновий Соломонович для нас, конечно, связан с изучением системы свертывания крови. Не надо забывать, что пришел он к анализу свертывания через знакомство с ядами змей. Переваривающие свойства слюны, которыми знамениты все млекопитающие, находятся в родстве

с другими функциями на иных ступенях эволюционной лестницы. Это надо было свести воедино — от функции слюны к ядам, которые гадюка впрыскивает в свою жертву и, заглотав, переваривает той слюной, которую впрыснула в момент укуса, — до нарушения свертывания крови при укусе гюрзы и гадюк. Баркаган изучал и кобр, а однажды был укушен коброй и панически боялся ввести себе сыворотку «антикобра», потому что встречал случаи тяжелой аллергической реакции на такое введение. Он знал, как выглядит это удушье, это ощущение нехватки воздуха после укуса змеи.

Зиновий Соломонович выяснил, что при укусе гадюки или гюрзы возникает колоссальная порозность сосудов и происходит массивная кровопотеря, только не наружная, а внутритканевая. При укусе гадюки или гюрзы пациент страдает от тяжелого анемического синдрома. Баркаган предложил методы борьбы, в частности, переливание эритроцитной массы. Достижением было и использование яда змей для анализа системы свертывания человека.

Конечно, важнейшая заслуга Зиновия Соломоновича — это учение о диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. У этого синдрома есть автор — Мария Семеновна Мачабели, описавшая его под названием «тромбогеморрагический синдром». Но, как это часто бывает, — не признают в своем отечестве пророков. И мы о диссеминированном внутрисосудистом свертывании узнали больше из литературы на английском языке, чем на русском, а потом спохватились, что первооткрыватель-то живет у нас. Но по-настоящему поняли этот синдром, только когда Зиновий Соломонович предложил лечить его с помощью больших переливаний плазмы. Трудно сказать, сколько сотен тысяч, а может быть, и миллионов людей, обязанных своим спасением этому лечению.

Старшее поколение помнит, как мы вели себя при кровотечении у лейкозного больного. Мы же цельную кровь переливали! А мудрые врачи, наблюдая наши действия, говорили: «Знаете, сколько вы перелили, столько через час-два выльется, да еще больше...». Но мы уныло продолжали эту тактику переливания крови в ответ на кровотечение. Переливания крови пошли еще с Первой мировой войны, кому-то это помогало, а чаще — нет, тем более, что совместимости тогда, в общем, не знали. Но оставаться в бездействии трудно. И вот, спустя десятилетия, выяснилось, что не дефицит эритроцитов угрожает жизни больного — не кровь надо переливать, а угрожает нарушение свертывания, истощение системы свертывания, и спасти может только массивное переливание плазмы. Это стало использоваться в лечении раневых кровопотерь, травматических кровопотерь дорожных травм и кровотечений родильниц.

Позже мы поняли все вместе, что диссеминированное внутрисосудистое свертывание составляет суть заражения крови. Сепсис, правильно называвшейся заражением крови, это не просто генерализованная инфекция, это не тяжелая инфекция вообще, но инфекция, связанная с диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, образованием микротромбов, зараженных инфекционным агентом. Это, может быть, и не тяжелая инфекция, но болезнь фатальна, если не применить огромных доз антибиотиков наряду с плазмой, а часто — наряду с плазмой и плазмаферезом для нормализации системы свертывания.

Грандиозный конгломерат вопросов, связанных с нарушением свертывания при одной из самых тяжелых человеческих патологий — заражении крови, неотрывно связан с именем Зиновия Соломоновича Баркагана. Мы много работали вместе, и очень многое носило характер устных передач, поэтому я и не хотел бы говорить, где, кто, какая школа первая что сказала. То, что вождем советской свертологии был, безусловно, Зиновий Соломонович Баркаган, ни у кого, никогда сомнений не вызывало. Более высокого авторитета в анализе патологии системы свертывания наша страна не знала. Баркаган возглавлял целую отрасль человеческого знания.

Зиновий Соломонович и работал, и писал. Но не великий любитель был писать. В нашей жизни был эпизод, на который он жаловался. После серии лекций на декаднике, а он всегда участвовал в апрельских декадниках нашей кафедры, я заманил его на дачу и, спрятав пальто, сказал: «Пока Вы не напишете книгу, отсюда не уйдете». Он начал кричать, жаловаться, упрекал в бандитизме, но он тогда проваливал книгу! А без книги его лекции оставались однодневками. В глубине души он понимал, что истязатель и бандит, который заманил его в капкан, в конечном счете, прав. Наутро Баркаган позавтракал, сел и, не отрываясь, дописал книгу — главное руководство по патологии свертывания в нашей стране. Потом он писал в наших руководствах по гематологии, писал много статей, но писал гораздо меньше, чем бы мог писать. Конечно, он был лекарь, всесторонний, широкий, прекрасно знакомый с кардиологией и urgentной кардиологией.

З. С. Баркаган — интереснейший врач, врач-терапевт, никакой не гематолог, не «свертолог», а великий врач-терапевт, великий человек нашей эпохи. Каждый тяжелый раненый должен был бы вспомнить Зиновия Соломоновича Баркагана. Кровопотеря сегодня восполняется в первую очередь плазмой. И это — «по Баркагану», а не по какому-то «общепринятому методу лечения». То, что делается в этом направлении на Западе, существенно отстает от сделанного в нашей стране. Это заслуга отечественной медицины, заслуга Зиновия Соломоновича Баркагана.

И вот имя этого великого Человека теперь уходит в историю.

Поступила 10.02.2007



Б.И. Кузник, З.С. Баркаган и П.А.Воробьев на 80-летию Зиновия Соломоновича в его рабочем кабинете

ЗИНОВИЙ СОЛОМОНОВИЧ БАРКАГАН И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

П.А. Воробьев

Еще совсем недавно такая статья была бы невозможна, в лучшем случае она вызвала бы взбучку от Учителя. Но теперь Учителя больше нет и можно писать без оглядки.

Зиновий Соломонович был разносторонней личностью. Уже одно то, что он был известным биологом-серпентологом и одновременно крупнейшим специалистом по диагностике и лечению нарушений свертывания, говорит о многом. Мне знакома именно эта сторона — свертология. Знаком с Баркаганом я был с середины 70-х годов, когда он стал выступать на ежегодных гематологических декадах. И каждый год с одним и тем же — синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — ДВС. Собственно, теперь уже трудно вспомнить, в каком году он сформулировал главную доктрину — лечить ДВС нужно с использованием не только гепарина, но и обязательно свежемороженой плазмы. Эта методология так и вошла в жизнь — криоплазменная терапия, или лечение по Баркагану.

Помню, как на последнем курсе института, возвращаясь поздно ночью с декадника, по дороге от метро «Щукинская» переводил я А.И. Воробьеву премудрости, о которых говорил Баркаган. Нет, с терапией было все ясно, но с патогенезом будущий академик плавал. И я вместе с ним. Почему нужна плазма, что она там делает с гемостазом — все это вызывало противоречие.

Уже позже, на 1-м году ординатуры, поручил мне А.А. Михайлов нарисовать схему свертывания, упрощенную, чтобы ее можно было показывать на прозрачке через кодоскоп. Я честно не справился с заданием. А потом вышла книга по исследованиям системы гемостаза, она выходила долго — много лет, но и по сию пору остается единственным изданием такого рода. Писалась она знатными свертологами того времени Гольдбергом, Баркаганом и другими, издавалась в Томске. Один экземпляр был мне подарен Зиновием Соломоновичем.

Я заболел гепатитом и оказался в условиях почти полной изоляции на койке, из чтива была

только эта книга. Стал разбираться, а в книге большая часть была посвящена физиологии и патологии гемостаза, раскладывать все по схемам и полочкам. Гемостаз нельзя выучить, его можно понять, почувствовать. А такой процесс происходит скачкообразно.

В общем, выйдя из больницы, я почувствовал себя классным гемостазиологом и пошел внедрять свертологию в диализное отделение. Поставил ряд простейших методик, таких, как этаноловый и протамисульфатный тесты, начал рассматривать сгустки через призму тромбозластографа. Я понял, что нарушение свертывания при хронической почечной недостаточности — такой же ДВС-синдром, как описываемый Зиновием Соломоновичем, только не столь драматичный, не столь яркий. Баркаган всегда рассказывал про рожающую женщину, из родовых путей которой вытекает не сворачивающаяся даже на полу кровь. А при хронической почечной недостаточности (ХПН) я столкнулся с многочасовыми носовыми кровотечениями, которые ничем нельзя было остановить — даже передняя и задняя тугая тампонада не помогала. Это настолько было похоже, что стало сразу очевидным — передо мной синдром Баркагана и лечить его нужно по методике Баркагана — свежемороженой плазмой. Помогло уже с первого раза!

Но более трудным был переход на профилактику этих кровотечений у больных с ХПН. При исследовании оказалось, что клинически ДВС наблюдается у них перманентно, при лабораторном обследовании выявляется у всех больных, хотя и в разной степени. Малые дозы гепарина — до 10 тыс. ЕД в сутки стали вполне эффективными для уменьшения геморрагического синдрома, в особо выраженных случаях требовалась свежемороженая плазма. Эта схема работала даже в то время, когда гемодиализ разительно отличался от нынешнего отсутствием систем очистки воды, пластинчатыми многоходовыми диализаторами, на смену которым пришли ДИПы — первые отечественные одноразовые фильтры. Тогда, в середине 80-х, это было революцией.

Оказалось, что и наиболее грозное осложнение ХПН — геморрагический перикардит, начинающийся с покрытия стенок перикарда фибрином и заканчивающийся тампонадой сердца излившейся в его полость кровью, — суть ДВС-синдром. И вместо пункции перикарда и перикардэктомии вполне можно обойтись криоплаз-

мой, которая, при своевременном введении, когда только начинает исчезать шум трения перикарда, останавливает кровотечение в полость перикарда и уже начавшуюся тампонаду сердца.

От ХПН коротким оказался мостик к острой почечной недостаточности. В принципе Зиновий Соломонович много раз говорил, что все острые нарушения функций органов и систем, будь то почки, легкие, печень — вызваны нарушениями микроциркуляции — микротромбозами, свойственными ДВС-синдрому. Но острая почечная недостаточность встречается относительно редко, а поступает больной в специализированную нефрологическую клинику в поздних стадиях — когда уже сутки-двое имеется анурия. Тут, конечно, на первое место выступает диализ. Но поскольку ДВС-синдром у этих больных продолжается, то очевидно необходима терапия «по Баркагану». Вместе с тем кроме криоплазмы и гепарина в этом случае оправдано проведение плазмафереза. Он удаляет из крови продукты интоксикации, протеолиза, активаторы свертывания и воспаления, патологические продукты, образующиеся в процессе коагуляции крови.

Было несколько попыток применить описанную схему в терапии острой почечной недостаточности. Больным, безусловно, становилось лучше, но из-за разности причин острой почечной недостаточности (ОПН) в каждом случае сказать что-то определенное не удавалось. Даже когда лечили больного с ОПН, вызванной позиционным сдавлением, — мало знакомая врачам патология, несмотря на типичность случая. Больного этого описали и доложили на декаднике, хотя по большому счету никаких открытий не было — ну провели плазмаферез, ну длительность ОПН была около 5 дней.

А через пол-года случилась катастрофа в Армении и тысячи пострадавших оказались с синдромом длительного сдавления — краш-синдромом. Но мы были во всеоружии.

К этому моменту было абсолютно ясно, что плазмаферез нужно применять как можно раньше от момента извлечения пострадавших из завала. Из пораженных тканей всасываются в кровь токсины, продукты клеточного распада, активирующие массивное внутрисосудистое свертывание с блокадой почки. Стоит разгрузить немного кровотока от этой массы прокоагулянтов — и можно ожидать, что блокада почек не произойдет. И, действительно, из тех, кому

в течение первых суток после извлечения из за-
вала удавалось провести плазмаферез, а таких
было более ста человек, — лишь 10% потом по-
пали на гемодиализ. Впервые в массовом мас-
штабе удалось предупредить острую почечную
недостаточность при той патологии, где она не-
избежна.

Конечно, применялся весь комплекс тера-
пии, рекомендованной Баркаганом, более того,
проводилась декомпрессия сдавленных и отека-
ющих тканей с помощью лампасных разрезов,
гипербарическая оксигенация для восстановле-
ния трофики тканей и предупреждения анаэроб-
ной инфекции. Ни одной ампутации конечнос-
тей, менее 10% летальность — так поработала
бригада врачей из Москвы, вооруженная такти-
кой, стратегия которой родилась на лекциях Зи-
новия Соломоновича.

Здесь уместно упомянуть и о лечении крово-
течений в родах. Именно с этой ситуации начи-
нались рассказы З.С. Баркагана о действеннос-
ти криоплазмы. Такая терапия была отработана
в конце 70-х в 4-м главном управлении, причем
главный реаниматолог профессор Г. Рябов очень
быстро перековался из противника этой методо-
логии в горячего сторонника, стоило ему уви-
деть своими глазами, как фатальное кровоте-
чение останавливается. Вскоре профессор Иванов
и Минска рассказал, что ему удалось наладить
такую терапию в республике, даже задейство-
вать санитарную авиацию. Позже, уже в новой
России, со скрипом эта методика стала внед-
ряться повсеместно. Гематологическим центром
были распространены соответствующие методи-
ческие рекомендации, и вскоре число смертей
среди родильниц уменьшилось вдвое. Но ведь
нужно было отказаться от традиции переливания
крови капля за каплю во имя спасения жизни
(с поголовной гибелью в результате такой «забо-
ты») и переливать свежезамороженную плазму.

В середине 80-х Зиновий Соломонович вне-
запно высказал сумасшедшую мысль о том, что
большинство невынашиваний беременности яв-
ляется следствием нарушений свертывания кро-
ви. Ну не абсурд ли? И очень странное название
у этой патологии, странный патогенез, где-то на
границе с системной красной волчанкой. Так по-
лучилось, что лечение плазмаферезом этой па-
тологии чуть ли не впервые началось совмест-
ными усилиями клиники Института ревмато-
логии и нашего отделения. И оказалось, что

практически всем таким женщинам можно по-
мочь выносить ребенка, вводя в течение всей
беременности гепарин (позже — низкомолеку-
лярный гепарин) и проведя 2–3 курса плазма-
фереза (по 3–4 процедуры с удалением до
600–800 мл плазмы за сеанс). Зиновий Соло-
монович гордо говорил — стопроцентный ре-
зультат. Не верится? — Спросите у его сотруд-
ников — более 120 женщин выносили их стара-
ниями уже не по одному ребенку, имея ранее по
6–8 выкидышей.

Еще один переворот в умах связан с пред-
ставлениями З.С. Баркагана о природе инфек-
ций: для того, чтобы бактерия почувствовала се-
бя в организме хорошо, чтобы ее не «достал» им-
мунитет, ей нужен кокон из тромба. Значит,
тромбоз и инфекция ходят рядом. Начиналось
все с разговора о тяжелом ДВС-синдроме при
сепсисе: не бывает сепсиса без ДВС-синдрома.
Помню какую-то конференцию на Пироговке,
где на вопрос З.С. Баркагана к шведскому учено-
му о том, как часто они видят ДВС при сеп-
сисе, тот ответил — ну может быть в 2–3 про-
центах. В зале раздался смехок, а Зиновий Со-
ломонович потом не мог долго успокоиться —
насколько слепы западные специалисты. И уже
позже, к концу 80-х, совместно с А.И. Воробь-
евым сформулировали: сепсис — это ДВС-синд-
ром с инфекцией. Более того, при микротром-
бообразовании в слизистых кишечника наруша-
ется барьерная их функция, и бактерии легко
всасываются в кровь. С другой стороны, острые
эрозии и язвы желудка, такие характерные для
любых тяжелых состояний, также результат
микротромбирования в слизистой оболочке.

Сегодня очевидно, что недостаточно бакте-
рии попасть в организм человека, еще ей нужен
тромб, чтобы там развиваться, размножаться.
Тогда и разовьется инфекционный процесс, ло-
кальный или распространенный — не важно.
Важно, что и профилактика бактериальной ин-
фекции, и ее лечение невозможно без методов
воздействия на свертывание — антиагреганты,
антикоагулянты, в тяжелых случаях — плазма-
ферез и свежезамороженная плазма.

Трудно оценить роль З.С. Баркагана в реви-
зии представлений о стенозирующих заболева-
ниях артерий. Еще в 70-х Зиновий Соломонович
напомнил высказывания И.В. Давыдовского,
что атеросклероз — это не отложение жира в
стенке сосуда вследствие нарушений жирового

обмена, а тромбовоспалительный процесс. Тогда еще не знали про бляшки в стенке артерии — интрамуральные бляшки — про их разрушение и изъязвление как причину нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда. Вначале Зиновий Соломонович рассказал о роли факторов роста, выделяемых тромбоцитами, прикрепившихся к месту повреждения эндотелия: к этому месту мигрируют макрофаги и гладкомышечные клетки, фибробласты, развивается воспаление и фиброз. А макрофаги превращаются в «пламенеющие клетки», насыщенные жиром, который и откладывается затем в субэндотелиальное пространство. Спустя годы, эта теория о воспалительном генезе атеросклероза получила большое число сторонников, а в последнее время — и огромное число экспериментальных подтверждений. И сегодня уже никто не говорит, что атеросклероз — это нарушение жирового обмена. Даже термин поменялся — атеротромбоз произносят сегодня.

В основе этого процесса лежит изменение тромборезистентности, иными словами, антитромботической активности эндотелия. А эндотелий оказался мишенью многих воспалительных процессов. Никак иначе невозможно объяснить повышение в разы! риска коронарного тромбоза при активном воспалении, будь то ревматоидный артрит или парадонтоз. Медиаторы воспаления, находящиеся в крови, повреждают эндотелий и запускают каскад реакций, приводящий к формированию очага воспаления уже в самой стенке артерии с последующей либо микротромбоэмболизацией дистальных участков сосудистого русла, либо после стихания активного воспаления — роста фиброзной ткани, пропитанной жировыми отложениями. Эта активация атеросклеротического процесса, его диссеминация связана с эндотелиозом, а сам процесс — прямой аналог системной воспалительной реакции. Только идет она не столь остро, как при сепсисе. Впрочем, мы снова возвращаемся к разговору об остром и хроническом ДВС-синдроме — патологическая суть процессов едина, выраженность — различна, и клинические проявления, последствия отличаются существенно.

Нет пророка в своем отечестве. Кардиологи многие годы смеялись над словами Зиновия Соломоновича. Теперь они же утверждают, что всегда про все это знали и говорили. Зиновий Соломонович никогда не обращал внимание на

тех, кто ему возражал, он ни с кем не воевал на идеологическом фронте. Он говорил то, что думал, на своих лекциях, собиравших полные залы в городах страны.

В продолжение идей З.С. Баркагана о роли тромбоцитов в развитии фиброза тканей была сформулирована эндотелиально-тромбоцитарная теория старения. Суть ее проста: повреждение эндотелия в месте воспаления или баротравмы вызывает адгезию тромбоцитов, т.е., в свою очередь, способствуют поддержанию воспалительной реакции *in situ*, за счет факторов роста, активирующих макрофаги. А активация фибропластических процессов приводит к развитию фиброза и склероза тканей. По сути дела, старение — это развитие фиброза разных тканей, уменьшение их функционального потенциала, вплоть до клинически выраженной недостаточности. Подобным образом модифицируются к старости все органы: почки, печень, миокард, кишечник, кожа, скелетные мышцы, головной мозг, не исключено — и костная ткань.

Безусловно, основным триггерным механизмом воспалительных реакций являются различные инфекции как бактериальные, так и вирусные. Играют роль и образовавшиеся иммунные комплексы, и бактериальный эндотоксин, продукты иммунных реакций, но и прямое воздействие возбудителей на сосудистый эндотелий. И вновь появляется тема неразрывной связи инфекций, патологических реакций системы гемостаза и изменений функции органов и тканей. Но в этом фокусе оказывается и еще одно относительно новое направление, к сожалению, не получившее пока должного развития — метаболически-средовое влияние на процессы свертывания. Многие больные с нарушенным метаболизмом имеют совершенно отличную от здорового человека внутреннюю среду. Речь идет о больных с сахарным диабетом, подагрой, почечной недостаточностью и гипергомоцистеинемией. В одном случае это изменение осмолярности плазмы, резкие перепады уровня сахара в крови. Одновременно значительно нарастают процессы микротромбообразования, склерозирования в органах-мишенях.

В другом — высокое содержание мочевой кислоты и развитие воспаления. Почему воспаление при нарушении метаболизма кислоты? Почему поражаются суставы и почки, а не легкие и головной мозг? Вопросов больше, чем от-

ветов, но очевидно одно — механистические представления, подобные «отложению жира и формированию атеросклеротической бляшки» должны быть отброшены априори.

При хронической почечной недостаточности, кроме хронического, различной степени выраженности ДВС-синдрома имеется и проблема прогрессирующего атеросклероза. Состояние внутренней среды у человека с почечной недостаточностью настолько отличается от нормы, что если такая внутренняя атмосфера будет создана у здорового — он тут же погибнет. Не живут люди с таким кислым рН крови, калием выше 5 ммоль/л, натрием около 120 ммоль/л и т. д. А у диализных больных эти показатели могут наблюдаться годами. Почему атеросклероз на гемодиализе прогрессирует, а если назначить эритропоэтин, то течение атеросклероза может стать галопирующим? Опять можно только догадываться, пользуясь сформулированными Зиновием Соломоновичем представлениями о единстве систем свертывания, воспаления, фибропластических изменений и самоподдержании патологических процессов.

Не так давно активно стала обсуждаться З.С. Баркаганом проблема гипергомоцистеинемии. Впрочем, теории этой без малого 40 лет, но лишь в середине 90-х годов она получила должное развитие. В частности, выраженная гипергомоцистеинемия наблюдается при хронической почечной недостаточности, при сахарном диабете. Гомоцистеин — яд для эндотелия. Все, кажется, очень просто. Посмотрим, эти исследования, по сути, только начались, еще не найдены действенные методы лечения, возможно, свое слово здесь может сказать и плазмаферез.

Клиническая его эффективность при стенокардии никакого разумного объяснения пока не находит — больным становится «легче» на несколько месяцев, уменьшается частота приступов и повышается порог переносимости физической нагрузки. Многие относятся к этому как к шарлатанству, но факт остается фактом — стенокардия на время меняет свой функциональный класс.

История ничему не учит. Особенно, если историю не знать. Мы стараемся побыстрее забыть ушедших, выдаем за свое, новое, хорошо забытое старое. Зиновий Соломонович отказывался писать историю гемостазиологии, хотя в его архивах и в его памяти хранились тысячи фактов, которые можно сегодня, увы, признать утерянными. Он был не просто начитан, наслухан (а когда появилась возможность, он ездил на все международные конгрессы, отказался только лететь в Австралию), он собирал свою библиотеку вырезок, ксероксов, журналов. Там были и уникальные издания, запрещенные в нашей бывшей стране. Так он показывал мне статьи по истории медицины Д.Д. Плетнева, основателя журнала «Клиническая медицина». Но на все предложения говорил, что будет писать историю, когда выйдет на пенсию. Не получилось.

Друзья. Мы не имеем морального права забыть наследие З.С. Баркагана. Его взгляды, подходы еще долгие годы будут стимулом развития медицины в новом тысячелетии. Но будут ли их связывать с этим именем или нет — зависит от нас — его учеников, друзей и поклонников.

Поступила 10.02.2007

УДК 616.151.53⇒612.11.12:612.67

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Г.А. Суханова, В.Е. Рудакова, С.А. Васильев

Гематологический научный центр РАМН, Москва

На основании исследования 43 больных в возрасте от 50 до 78 лет (16 женщин и 27 мужчин) с тромбоэмболическим синдромом в анамнезе сделан вывод, что коррекция нарушений гемостаза у больных среднего и пожилого возраста должна быть дифференцированной и патогенетически обоснованной. Назначение сулодексиде показано при большинстве форм тромбофилий и с успехом может быть применено у больных среднего и пожилого возраста для профилактики тромбоэмболического синдрома в составе комплексной антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: тромбофилия, тромбоз, Вессел Дуэ Ф
Key words: thrombophilia, thrombosis, Vessel Due F

Тромбоэмболия, ишемия и инфаркт органов – наиболее распространенные виды патологии человека, удерживающие в цивилизованных странах первое место среди причин инвалидизации и смертности. Они определяют качество и среднюю продолжительность жизни людей. Причинами подобных осложнений у лиц пожилого возраста нередко являются атеросклероз, иммунные ангиопатии, генетически обусловленные обменные вазопатии и нарушения системы гемостаза (атеросклеротические, диабетические поражения сосудов, эндотелиоз вследствие иммунных поражений или гипергомоцистеинемия, наследственные тромбофилии) [1–15, 17–28, 30–33].

В последние годы существенно пополнились наши знания о механизмах различных видов тромбообразования и чрезвычайно расширилось число средств и методов антитромботической и вазопротекторной профилактики. Выявлено большое число недавно еще неизвестных тром-

бофилий и факторов высокого риска тромбообразования (в том числе гипергомоцистеинемия, значительно повышающая риск облитерации сосудов при атеросклерозе, диабете, коронарной болезни сердца, болезнях артерий нижних конечностей, наличие полиморфизмов генов тромбофилии – ингибитора активатора плазминогена (РАI-1), фибриногена, тромбоцитарного рецептора фибриногена и др., маркеры неполноценности эндотелия и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза). У лиц пожилого возраста, даже при отсутствии наследственных тромбофилий, часто выявляется гиперкоагуляционное состояние (синдром Рейно, парастезии в конечностях, легкое тромбирование инъекционных игл, быстрая свертываемость крови при заборе в пробирки на клинические и биохимические исследования и т. д.), что увеличивает риск спонтанных и послеоперационных тромбоэмболий и ишемий органов у данной группы больных [7]. По этой причине пересматриваются неко-

торые традиционные подходы к подбору средств предупреждения и терапии тромбозов у лиц среднего и пожилого возраста.

Исследования в нашей клинике показали высокую эффективность антитромботической профилактики препаратом Вессел Дуэ Ф (сулодексид), производитель Alfa Wassermann, Италия.

Препарат представляет собой естественную смесь 2 гликозаминогликанов, состоящую из гепариноподобной фракции (80%) и дерматан сульфата (20%). Сулодексид является натуральным продуктом, выделенным из слизистой оболочки тонкой кишки свиньи. Эти отрицательно заряженные сульфатированные мукополисахариды, обладающие широким спектром биологической активности, оказывают комплексное влияние на различные звенья системы гемостаза — свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз, повышают тромборезистентность сосудистой стенки, снижают вязкость крови и содержание липидов в крови, улучшают гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле).

Механизм антитромботического действия препарата связан с его способностью инактивировать факторы Ха и Па, усиливать синтез и секрецию простациклина, снижать уровень фибриногена в плазме крови. Препарат способен повышать уровень тканевого активатора плазминогена и снижать содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена, тем самым усиливая фибринолитическую активность крови. Вазопротективное действие сулодексида связано с его способностью повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию многих веществ: экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, липопротеинов низкой плотности, лейкоцитарных протеаз (эластазы и др.), цитокинов и т. д., Благодаря повышению отрицательного заряда сосудистой стенки и стимуляции выброса из эндотелия простациклина ослабляется адгезия тромбоцитов и лейкоцитов к сосудистой стенке, снижается агрегация тромбоцитов. Под воздействием сулодексида снижается повышенная проницаемость базальной мембраны капилляров, ослабляется формирование рыхлых атеросклеротических бляшек и пролиферация гладкомышечных клеток в стенках кровеносных сосудов, тем самым ослабляется процесс стенозирования. Кроме того, препарат повышает содержание и активность липолитического фер-

мента — липопротеинлипазы в циркулирующей крови, в результате чего снижается уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов при умеренном повышении уровня холестерина липопротеинов высокой плотности. Такая многофакторная направленность сулодексида, удобная пероральная форма применения, низкий риск геморрагических осложнений расширяют возможности длительного применения препарата [16,29,34–37].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методы исследования тромбоцитарного гемостаза: определение функции тромбоцитов на агрегометре «Биола» (Россия) под действием индукторов агрегации (АДФ, коллагена, ристомидина по методу Born G.V.R (1965).

Методы исследования коагуляционного гемостаза: активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время (АЧТВ), определение активности фактора VIII, протромбиновое время по Quick (1935) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1), тромбиновое время, концентрация фибриногена в плазме по Clauss (1957), уровень растворимого фибрина в плазме — орто-фенантролиновым тестом (О-ФТ) по В.А. Елыкомову и А.П. Момоту (1987).

Методы оценки фибринолиза: ХПа — зависимый лизис эуглобулинов.

Для идентификации тромбофилий использовались следующие методы: определение активности антитромбина III (АТ III) с использованием хромогенного субстрата (фирмы Ренам), определение скрининга нарушений в системе протеина С и резистентности фактора Va к АПС (фирмы Ренам), определение в плазме крови волчаночного антикоагулянта с использованием скрининговых, противовесных и подтверждающих фосфолипидзависимых коагуляционных тестов (в соответствии с методическими рекомендациями З.С. Баркагана и соавт., 2003), определение уровня гомоцистеина в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов фирмы AXIS (Норвегия).

Характеристика больных с тромбоэмболическим синдромом. Нами обследовано 43 больных в возрасте от 50 до 78 лет (средний возраст $66,7 \pm 2,8$), из них 16 женского и 27 мужского пола с тромбоэмболическим синдромом в анамнезе и вне острого периода тромбоза.

Тромбозы сосудов документировались дуплексным сканированием, а также флебографически или при селективной ангиографии. Во всех случаях тромбоз церебральных сосудов документировался КТ или ЯМРТ головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В анамнезе у всех больных были зарегистрированы артериальные и (или) венозные тромбозы различной локализации.

Рецидивирующие тромбозы глубоких вен нижних и верхних конечностей зарегистрированы у 29 больных, тромбозы подвздошных вен и нижней полой вены – у 10, тромбофлебиты – у 19, эмболии в бассейне легочных артерий – у 6 больных, из них рецидивирующие – у 6. Тромбоз почечной вены выявлен у 1 больного, тромбоз вен сетчатки правого глаза – у 2.

Ишемические инсульты, в том числе повторные, имелись у 5 больных, острый инфаркт миокарда у 4. Артериальные тромбозы сосудов нижних конечностей наблюдались у 2 человек, закончившиеся в одном случае ампутацией правой нижней конечности.

У всех 43 больных проведено развернутое исследование сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

Нами были определены средние показатели и частота нарушений коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у больных с тромбоэмболическим синдромом (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что во всей группе больных с тромбоэмболическим синдромом отмечалось частое и достоверное укорочение показателя АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени свертывания, повышение уровня фактора

VIII, замедление лизиса эуглобулинов по данным XIIa-зависимого фибринолиза и повышение уровня РФМК по показателям орто-фенантролинового теста. Отмечалось достоверное повышение индуцированной агрегации тромбоцитов на АДФ и коллаген. У 16 пациентов отмечались маркеры эндотелиоза сосудов, средние показатели уровня фактора VIII и фактора Виллебранда составили в данной подгруппе соответственно $234 \pm 23,8\%$ ($P_K < 0,001$) и $188,0 \pm 31,0$ ($P_K < 0,02$). Отмечалось увеличение ристомидин-агрегации тромбоцитов $90 \pm 5,9\%$ ($P_K < 0,001$) и среднего уровня эндотелина-I $4,9 \pm 1,5$ нг/л ($P_K < 0,02$) по сравнению с контролем. При этих состояниях создаются благоприятные условия для внутрисосудистой активации свертывания крови и агрегации тромбоцитов, что увеличивает тромбогенный риск.

У 26 больных (60,5%) обнаружен гиперагрегационный синдром, проявляющийся повышением агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ и (или) коллагеном (см. табл. 1).

Тромбофилии, обусловленные высоким уровнем фактора VIII свертывания крови, диагностированы у трех больных (уровень фактора VIII составил от 280 до 320%), причем его концентрация не изменялась в течение длительного наблюдения за больными.

Резистентность фактора Va к АПС обнаружена у 3 (7%) больных.

Таблица 1

Средние показатели и частота нарушений гемостаза у больных с тромбоэмболическим синдромом среднего и пожилого возраста (n = 43)

Показатели гемостаза	Контроль (X ± m)	Больные с тромбоэмболическим синдромом			P _K
		X ± m	частота нарушений		
			n	%	
АЧТВ, с	38,7 ± 0,5	31,6 ± 1,8	14	32,6	<0,001
Протромбиновое время, с	14,3 ± 0,1	12,6 ± 0,5	9	20,9	<0,05
Тромбиновое время, с	15,0 ± 0,1	11,9 ± 0,9	10	23,3	<0,02
Фибриноген, г/л	3,0 ± 0,1	3,8 ± 0,4	4	9,3	>0,5
РФМК	3,0 ± 0,9	8,3 ± 1,4	36	83,7	<0,02
Уровень фактора VIII, %	85 ± 14,6	127,0 ± 20,0	16	37,2	<0,01
Антитромбин III, %	99,9 ± 1,2	90,5 ± 1,6	0	0	>0,5
XII-фибринолиз, мин	5,9 ± 0,6	24,4 ± 4,2	15	34,9	<0,001
Резистентность фактора Va к АПС	1,02 ± 0,04	0,8 ± 0,2	3	7,0	>0,5
Фактор Виллебранда, %	102,0 ± 10,8	188,0 ± 31,0	16	37,2	<0,02
Ристомидин-агрегация тромбоцитов, %	66,0 ± 5,7	90 ± 5,9	16	37,2	<0,001
АДФ-агрегация, %	64,4 ± 2,8	83,6 ± 3,7	26	60,5	<0,001
Коллаген-агрегация, %	66,5 ± 1,7	83,5 ± 3,6	26	60,5	<0,001

Примечание. В табл. 1 и 2 АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время. РФМК – растворимый фибрин – мономерный комплекс. АПС – активированный протейн С.

Вторичный антифосфолипидный синдром с циркулирующим волчаночным антикоагулянтом и с повышенным уровнем антител к фосфатидилсерину (IgG и IgM) и фосфатидилэтаноламину (IgG и IgM) выявлен у 6 (14%) больных с системной красной волчанкой.

Повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови определен нами у 12 (27,9%) больных в пределах от 12,5 до 30,0 мкмоль/л (в среднем $16,4 \pm 0,7$ мкмоль/л), при контрольном показателе $9,8 \pm 0,4$ мкмоль/л ($P_k < 0,001$).

Всем 43 больным была проведена ПЦР-диагностика полиморфизмов генов тромбофилии, включающих полиморфизмы МТГФР, фактора V Leiden, протромбина G20210 A, гена β -цепи фибриногена, гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1.

При анализе полиморфизмов генов тромбофилии было обнаружено, что мутация фактора V (Leiden) выявлена у 4 (15%) больных (в том числе гомозиготная форма — у 1), мутация протромбина G 20210A — у 1 (9%) больного (гомозиготная форма — у 2), мутация гена МТГФР — у 27 пациентов (гомозиготная форма — у 12), мутация ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) — у 12 (гомозиготная форма — у 5), мутация гена фибриногена — у 7 больных (во всех случаях гетерозиготный вариант).

Таким образом, у больных среднего и пожилого возраста наряду с приобретенными факторами тромбогенного риска выявляются наследственные формы тромбофилий, многие из которых отличаются особенно выраженной склонностью к тромбообразованию [1–7,9,13].

Препарат сулодексид (Vessel Due F) был применен у 43 больных для профилактики тромбоэмболического синдрома и назначался по 600 ЛПД ед./сут в/м в течение 10 дней, с переходом на прием per os по 250 ЛПД ед. 2 раза в сутки в течение 2 мес и более.

Определялись клинический эффект препарата и его действие на параметры системы гемостаза, которые контролировались через 2 мес от начала применения.

В процессе применения сулодексида мы убедились в высокой эффективности этого препарата. Нормализация показателей коагуляционного гемостаза произошла у 15 из 43 пациентов, т. е. в 34,9%, а значительное их улучшение — еще в 20 случаях (46,5%). Таким образом, высокая эффективность после 2-месячного приме-

нения препарата была зарегистрирована в 81,4% случаев. Из табл. 2 видно, что во всей группе больных достоверно увеличились показатели активированного частичного тромбопластинного времени, тромбинового времени свертывания, уменьшились показатели орто-фенантролинового теста, XIIa-зависимого фибринолиза, снизились уровни фактора VIII и фактора Виллебранда, отмечалось снижение ристомидин-, АДФ- и коллаген- агрегации тромбоцитов до контрольных показателей. Однако профилактика тромбозов требует не нормализации, а значительного снижения агрегационной функции тромбоцитов, что потребовало дополнительного назначения дезагрегантов.

На наш взгляд, также патогенетически обосновано назначение сулодексида при наличии у больных полиморфизма генов ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и фибриногена, при которых отмечается высокий уровень этих показателей.

У 26 обследованных больных с гиперагрегационным синдромом был применен аспирин в малых дозах (до 250 мг/сут) или клопидогрель

Таблица 2

Средние показатели коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза у больных среднего и пожилого возраста до и после 2 мес применения сулодексида

Параметры гемостаза	Больные с тромбоэмболическим синдромом		P ₁₋₂
	до лечения сулодексидом (1)	после лечения сулодексидом (2)	
АЧТВ, с	31,6 ± 1,8	37,9 ± 1,4	<0,01
Протромбиновое время, с	12,6 ± 0,5	14,6 ± 0,8	<0,05
Тромбиновое время, с	11,9 ± 0,9	14,7 ± 0,4	<0,01
Фибриноген, г/л	3,8 ± 0,4	3,4 ± 0,3	>0,5
РФМК	8,3 ± 1,4	3,2 ± 1,5	<0,02
Уровень фактора VIII, %	127,0 ± 20,0	96 ± 12,9	<0,01
Резистентность фактора Va к АПС	0,8 ± 0,2	1,02 ± 0,04	>0,5
Антитромбин III, %	90,5 ± 1,6	94,5 ± 1,3	>0,5
XII-фибринолиз, мин	24,4 ± 4,2	6,4 ± 0,9	<0,001
Фактор Виллебранда, %	188,0 ± 31,0	112,0 ± 11,6	<0,05
Ристомидин-агрегация тромбоцитов, %	90 ± 5,9	68,0 ± 4,3	<0,001
АДФ-агрегация, %	83,6 ± 3,7	60,5 ± 3,0	<0,001
Коллаген-агрегация, %	83,5 ± 3,6	62,9 ± 2,9	<0,001

(плавикс) по 75 мг/сут, под контролем АДФ- и коллаген-агрегации тромбоцитов. Однако указанные эффекты достигались этими препаратами в разные сроки от начала лечения. Так, при назначении клопидогреля 75 мг/сут эффект снижения степени агрегации в 3–4 раза достигался спустя 3 сут от начала лечения, а аспирин в дозе 250–325 мг/сут – начиная со 2-го дня лечения. Контроль за аспиринорезистентностью проводится на 2–3-и сутки от начала приема аспирина.

Под влиянием аспирина у 16 больных достоверно снижались показатели индуцированной агрегации тромбоцитов, тогда как у 4 больных такого снижения не было, т. е. имелась аспиринорезистентность (табл. 3).

На фоне приема клопидогреля через 1 мес у 10 больных достоверно и значительно снижалась индуцированная агрегация тромбоцитов. При этом в большей степени подавлялась АДФ-агрегация (табл. 4).

Наш опыт показал наличие высокого терапевтического эффекта при длительном (до года и более) приеме антиагрегантов.

Комплексное лечение антикоагулянтами и дезагрегантами проведено у 34 больных с вы-

явленной резистентностью фактора Va к АПС. В острый период тромбоза у этих больных применялись низкомолекулярные гепарины, в частности фраксипарин в лечебной дозе 0,6–1,0 мл/сут п/к, с последующим (через 7–10 дней) переходом на поддерживающие дозы препарата – 0,3–0,6 мл/сут. В подострый период тромбоза назначался сулодексид (Vessel Due F) по 600 ЛПЛ ед./сут в/м в течение 20 дней с переходом на прием per os по 250 ЛПЛ ед. 2 раза в сутки в течение 2–3 мес., с последующим постоянным приемом поддерживающей дозы препарата по 250 ЛПЛ 1 раз в сутки. В результате такой терапии отмечалось четкое улучшение клинических проявлений заболевания.

При наличии гипергомоцистеинемии дополнительно назначается per os ангиовит по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 мес, с повторением курсов через 6 мес. Препарат состоит из комплекса витаминов, включающих B₆, B₁₂ и фолиевую кислоту. Высокая эффективность (снижение уровня гомоцистеина в крови) отмечена при систематическом применении этого поливитаминного комплекса в указанных дозах. В результате лечения, проведенного в течение 2 мес, у 88,3% из наблюдавшихся пациентов с гипергомоцистеинемией достигнуто достоверное и стабильное (в течение полугода) снижение содержания в сыворотке крови гомоцистеина. Причем у 69,7% больных этот показатель нормализовался.

У 6 больных с антифосфолипидным синдромом, протекающим с ишемией органов и тромбозами, в комплексную терапию включали прямые антикоагулянты, дезагреганты и дискретный (этапный) плазмаферез в соответствии с методическим пособием для врачей З.С. Баркагана и соавт., 2003. Из низкомолекулярных гепаринов при антифосфолипидном синдроме предпочтение отдавалось фраксипарину в лечебной дозе 0,6–1,0 мл/сут, с переходом на поддерживающие дозы препарата – 0,3–0,6 мл/сут. в течение 7–10 дней, а затем на прием сулодексида по 250 ЛПЛ ед. 2 раза в сутки в течение 2–3 мес с переходом на поддерживающую дозировку по 250 ЛПЛ в сутки длительно.

Таким образом, наши наблюдения позволяют заключить, что коррекция нарушений гемостаза у больных среднего и пожилого возраста должна быть дифференцированной и патогенетически обоснованной. Назначение сулодексида показано при большинстве форм тромбофилий

Таблица 3

Показатели агрегации тромбоцитов у больных с тромбоэмболическим синдромом среднего и пожилого возраста на фоне лечения аспирином (n = 16)

Виды агрегации тромбоцитов	Больные с гиперагрегационным синдромом до и после приема аспирина		
	до приема	через 1 мес приема	P ₁₋₂
АДФ-агрегация, %	83,3 ± 2,0	36,2 ± 2,4	<0,001
Коллаген-агрегация, %	83,0 ± 1,4	30,6 ± 2,0	<0,001

Таблица 4

Средние показатели агрегации тромбоцитов у больных среднего и пожилого возраста с гиперагрегационным синдромом на фоне приема клопидогреля (плавикса) (n = 10)

Виды агрегации тромбоцитов	Больные с гиперагрегационным синдромом до и после приема клопидогреля		
	до приема	через 1 мес приема	P ₁₋₂
АДФ-агрегация, %	84,4 ± 2,4	26,2 ± 1,9	<0,001
Коллаген-агрегация, %	83,9 ± 3,2	42,3 ± 1,6	<0,001

и с успехом может быть применено у больных среднего и пожилого возраста для профилактики тромбоэмболического синдрома в составе комплексной антикоагулянтной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Деянов Н.И., Балуда М.В. и соавт. Профилактика тромбозов. Саратов; 1992. 176.
2. Баркаган З.С. Гематогенные тромбофилии. Тер. арх. 1983; 55(8): 88-95.
3. Баркаган З.С. Классификация гематогенных тромбофилий. В кн.: Клинико-лабораторная диагностика претромбоза и тромботических состояний. Сб. научн. трудов. С.-Петербург; 1991. 5-15.
4. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия 2002; 1: 65-71.
5. Баркаган З.С. Антифосфолипидный синдром в современной клинике – диагностика, терапия и вторичная профилактика. В кн.: Вторичная профилактика и восстановительная терапия в кардиологии. Тез. докл. научн. сессии общего собрания СО РАМН и Ассамблеи кардиологов СНГ. Томск; 1993. 5-6.
6. Баркаган З.С. Клинико-патогенетические варианты, номенклатура и основы диагностики гематогенных тромбофилий. Пробл. гематол. и перелив. крови 1996; 3: 5-11.
7. Воробьев А.И., Суханова Г.А., Васильев С.А. Гиперкоагуляционный синдром. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. НБЮАМЕД: М.; 2006. 346-352.
8. Зубаиров Д.М., Андрушко И.А., Литвинов Р.И. и др. Физиологическая внутрисосудистая активация свертывания крови. Гематол. и трансфуз. - 1983; 8: 3-7.
9. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Раскуражев А.Б., Табакова Е.В. Различные формы тромбофилий в акушерской практике. Физиология и патология гемостаза. Тез. докл. Всесоюз. конф. Полтава; 1991. 140.
10. Мачабели М.С. Тромбогеморрагическая теория общей патологии. Успехи физиологических наук. 1986 (2): 56-82.
11. Насонов Е.Л., Ковалев В.Ю., Алекберова З.С., Соловьев С.К. Прогнозирование развития тромбоза у больных системной красной волчанкой: роль антител к кардиолипину. Тер. арх. 1992; 64 (5): 25-30.
12. Сердюк Г.В., Дорохов А.Е. Методика выявления и клиническое значение волчаночного антикоагулянта. Клинико-лаб. претромбоза и тромботических состояний. Санкт-Петербург; 1991. 87-92.
13. Суханова Г.А. Тромбофилии как фактор развития тромботических состояний. В кн.: Очерки по производственной и клинической трансфузиологии. НБЮАМЕД: М. 2006. 353-363.
14. Шмелева В.М. Гипергомоцистеинемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология 2000; 26-29.
15. Abildgaard U. Antithrombin and related inhibitors of coagulation. Recent advances in blood coagulation. Ed. Poller L. - Edinb: Churchill Livingstone. - 1981. 151-173.
16. Achour A., Kacem M., Dibej K., Skhiri H., Bouraoui S., El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. J. Nephrol. 2005 Sep-Oct; 18 (5): 568-574.
17. Alarcon-Segovia D. Antiphospholipid syndrome in Systemic Lupus erythematosus. Lupus. 1994; 3 (4): 289-291.
18. Albucher J.F., Guiraud-Chaumeil B. et al. Frequency of resistance to activated protein C due to factor V mutation in young patients with ischemic stroke. Stroke 1996; 27 (4): 766-767.
19. Asherson R.A., Cervera R. «Primary», «Secondary» and other variants of the antiphospholipid syndrome. Lupus. 1994; 13 (4): 293-298.
20. Asherson R.A., Shoenfeld J. The significance of antibodies to DNA in the antiphospholipid syndrome. Clin. Exp. Rheumatol. 1994; 12: 1-3.
21. Asherson R.A., Cervera R., Piette J., Shoenfeld Y. The antiphospholipid syndrome. New York: CRC Press.; 1996. 339.
22. Bertina R.M., Koeleman B.P.C., Koster T. et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369 (64-67).
23. Bertina R.M., Reitsma P.H., Rosendaal F.R., Vandembroucke J.P. Resistance to activated protein C and factor V Leiden as risk factors for venous thrombosis. Thromb. Haemost. 1995; 74 (1): 449-453.
24. Bick R.L., Semin T. Antiphospholipid syndrome. Thromb. Haemost. 1994; 20: 1-132.
25. Bick R.L., Jakway J., Baker Jr.W.F. Deep vein thrombosis: prevalence of etiologic factors and results of management in 100 consecutive patients. Sem. Thromb. Hemostasis. 1992; 18: 267-274.
26. Brandt J.T., Barna L.K., Triplett D.A. Laboratory identification of Lupus Anticoagulants: Results of the Second International Workshop for identification of Lupus Anticoagulants. Thromb. Haemost. 1995; 74 (6): 1597-1603.
27. Brenner B., Zivelin A., Lanir N. et al. Hereditary thrombophilia as a multigenic disease: increased thrombotic risk due to combined hereditary heterozygous protein C deficiency and activated protein C resistance. Thromb. Haemost. 1995; 73 (6): 166-942.
28. Chaturvedi S., Dzieczkowski J.S. Protein S deficiency, activated protein C resistance and sticky platelet syndrome in young woman with bilateral strokes. Cerebrovasc Dis; 1999. Mar-Apr; 9 (2): 127-130.
29. Chiglashvili D.S., Istomin D.A. Complex treatment of patients with the diabetic foot. Klin Med (Mosk) 2004; 82 (10): 66-69.
30. Copola A., Davi G., De Stefano et al. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. Semin. Thromb. Hemost. 2000; 26 (3): 243-254.
31. Dahlback B. Resistance to activated protein C, the Arg⁵⁰⁶ to Gin Mutation in the factor V gene, and venous thrombosis. Functional tests and DNA-based assays. pros. And cons. Thromb.Haemost. 1995; 73 (5): 739-742.
32. De Jong C., Stehouwer C.D., van-den Berg M., Visher U.M. et al. Endothelial marker proteins in hyperhomocysteinemia. Thromb.Haemost.1997; 7 (5): 332-11337.
33. De Stefano V., Casorelli I., Rossi E. Et al. Interaction between hyperhomocysteinemia and inherited thrombophilic factors in venous thromboembolism. Semin. Thromb. Hemost. 2000; 26 (3): 305-311.
34. Errichi B.M., Cesarone M.R., Belcaro G., Marinucci R. et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry. Angiology 2004. May-Jun; 55 (3): 243-249.
35. Gaddi A.V., Cicero A.F. Treatment of peripheral obstructive artery disease: a battle that could be won also with drugs? Minerva Cardioangiol. 2005. Dec; 53 (6): 605-610.
36. Guba S.C., Fonseca V., Fink L.M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis. Semin. Thromb. Hemost. 1999; 25 (3): 291-309.
37. Lauver D.A., Booth E.A., White A.J., Poradosu E., Lucchesi B.R. Sulodexide attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and the deposition of C-reactive protein in areas of infarction without affecting hemostasis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2005. Feb; 312 (2): 794-800. Epub. 2004. Sep. 13.
38. Williams M.E., Tuttle K.R. The next generation of diabetic nephropathy therapies: an update. The next generation of diabetic nephropathy therapies: an update. Adv. Chronic. Kidney Dis. 2005. Apr; 12 (2): 212-222.

Поступила 15.02.2007

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Е.Ю. Васильева, Р.Ю. Резцов, В.Г. Артамонов, А.В. Шпектор

Московский государственный медико-стоматологический университет

Из 521 пациента, лечившегося в нашей клинике с острым инфарктом миокарда с подъемом ST на ЭКГ, 226 больным проводилась тромболитическая терапия инфузией стрептокиназы, из них 50 пациентов были старше 75 лет. Признаком восстановления коронарного кровотока считали уменьшение элевации сегмента ST на 50% и более на ЭКГ, снятой через 3 ч после начала тромболиза. Частота ЭКГ-признаков реперфузии у больных моложе и старше 75 лет достоверно не различалась, составляя соответственно 69 и 74%. Тромболитическая терапия достоверно снижала летальность в целом и у пациентов старше 75 лет. У пациентов старших возрастных групп было достоверно увеличено число геморрагических осложнений, но клинически не значимых. Количество серьезных кровотечений, оказавших влияния на прогноз или потребовавших переливания жидкости и препаратов крови, достоверно не повысилось. Тромболизис у пациентов с острым инфарктом миокарда старческого возраста можно считать безусловно оправданным при отсутствии противопоказаний.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, старческий возраст, тромболитическая терапия
Key words: acute myocardial infarction, thrombolytic therapy, aged

Раннее восстановление кровотока при остром инфаркте миокарда позволило существенно снизить летальность при этом заболевании [1,2]. На сегодняшний день существуют два основных метода экстренной реваскуляризации миокарда: тромболизис и ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Несмотря на преимущества ангиопластики по сравнению с тромболизисом, ее применение ограничено из-за серьезных организационных проблем. По данным последнего Европейского регистра, реваскуляризация при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST проводится только в 64% случаев, из них 59% составляет ангиопластика, 41% — тромболизис [3]. Таким образом,

тромболизис остается важным методом реваскуляризации миокарда. В то же время у пациентов старческого возраста он проводится реже, чем у молодых, из-за повышенного риска геморрагических осложнений [5].

Целью данной работы было определить возможность, эффективность и безопасность тромболиза у больных острым инфарктом миокарда старше 70 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в работу вошел 521 пациент, находившийся на стационарном лечении в нашей клинике с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Диагноз инфаркта миокарда ставился при на-

личии затяжного (более 30 мин) ангинозного приступа, элевации сегмента ST не менее чем на 2 мВ в двух смежных отведениях и более, достоверного повышения уровня МВ-КФК или Т-тропонина. Всем пациентам проводилась терапия аспирином в дозе 100–325 мг в сутки, при отсутствии противопоказаний назначались β-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ. При наличии ангинозной боли или левожелудочковой недостаточности проводилась инфузия нитроглицерина. Части пациентов применяли клопидогрель.

Из 521 больного 134 пациентам проводилась коронароангиография с последующей ангиопластикой, если это было технически возможно. В эту группу вошли 45 пациентов старше 75 лет и 89 пациента моложе 75 лет.

226 больным проводилась тромболитическая терапия инфузией 1500000 ЕД стрептокиназы, из них 50 пациентов были старше 75 лет и 176 – до 75 лет. Признаком восстановления коронарного кровотока считалось уменьшение элевации сегмента ST на 50% и более на ЭКГ, снятой через 3 ч после начала тромболитика.

171 больному реперфузия не проводилась, из них 36 больных старше 75 лет и 135 до 75 лет.

Все группы пациентов одного возраста были сопоставимы по полу, сопутствующей патологии. В работу не включались пациенты, поступившие в состоянии кардиогенного шока, позднее 8 ч от развития болевого приступа и имевшие противопоказания к тромболитической терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении данных коронарографии у больных острым инфарктом миокарда моложе и старше 75 лет отмечается достоверное увеличение частоты стеноза ствола левой коронарной артерии и многососудистого поражения у больных старше 75 лет, что существенно затрудняло ангиопластику, в результате она у этих пациентов проводилась в 7 раз реже, чем у более молодых пациентов (табл. 1).

Из 226 пациентов, получавших тромболитическую терапию, признаки восстановления ко-

Таблица 2

Летальность больных острым инфарктом миокарда разного возраста

Группы	С тромболитиком, %	Без тромболитика, %	P
Всего	14,1	25,7	0,004
Моложе 75 лет	10,2	19,3	0,025
Старше 75 лет	28	50	0,038

ронарного кровотока отмечались у 159 пациентов (70,4%). В группе пациентов моложе 75 лет признаки реперфузии отмечались у 122 пациентов из 176 (69,3%). В группе пациентов старше 75 лет признаки реперфузии отмечались у 37 больных из 50, что составило 74%. Таким образом, частота ЭКГ-признаков реперфузии у больных моложе и старше 75 лет достоверно не различалась.

Как видно из табл. 2, тромболитическая терапия достоверно снижала летальность как у больных в целом, так и у пациентов моложе и старше 75 лет.

При оценке геморрагических осложнений у больных, получавших тромболитическую терапию, отмечается их достоверное увеличение у пациентов старше 75 лет. Так у 50 пациентов старше 75 лет отмечалось 14 эпизодов геморрагий (28%), в то время как у 176 пациентов моложе 75 лет – только 8 случаев (4,5%), а у 36 пациентов старше 75 лет, не получавших тромболитическую терапию, 2 случая (5,5%). Однако если более подробно рассмотреть структуру геморрагических осложнений, то видно, что их основное число у пациентов старше 75 лет приходится на клинически не значимые и не требующие дополнительной терапии кровотечения, такие, как кровотечения из мест венепункций или из десен. Число клинически значимых и влияющих на исход болезни осложнений, таких, как желудочное кровотечение или острое нарушение мозгового кровообращения, достоверно не различалось (табл. 3).

Из табл. 3 видно, что у больных старше 75 лет, получавших тромболитическую терапию стрептокиназой, отмечалось достоверное увеличение числа клинически не значимых геморрагий, не влиявших на исход заболевания и не требовавших дополнительного лечения. Число геморрагий, имевших клиническое значение, достоверно не отличалось по сравнению как с более моло-

Таблица 1

Данные коронарографии у больных острым инфарктом миокарда разного возраста

Группы	Стеноз ствола ЛКА, %	Многососудистое поражение, %
Моложе 75 лет, n = 89	38	49
Старше 75 лет, n = 45	80	91
P	p = 0,008	p = 0,0002

Примечание: ЛКА – левая коронарная артерия.

Структура геморрагических нарушений у больных разных возрастов

Группы	Всего	Клинически не значимые	Клинически значимые	ОНМК	p
I Старше 75 лет с тромболизисом	14	11	2	1	pII-III = 0,002 pII-IV = 0,0007
II без тромболизиса	2	0	1	1	
III Моложе 75 лет с тромболизисом	8	6	2	0	pII-IV = 0,044
IV без тромболизиса	2	1	1	0	
p	pI-II = 0,0004 pI-III = 0,002 pI-IV = 0,00002	pI-II = 0,00009 pI-III = 0,003			

Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

дыми пациентами, получавшими тромболитическую терапию, так и с больными старше 75 лет без нее.

В настоящее время основой лечения инфаркта миокарда является как можно более раннее восстановление кровотока в коронарной системе. Наиболее важна реваскуляризация у пациентов с высоким риском летального исхода [9]. К ним относятся больные старческого возраста. Летальность у пациентов старше 75 лет может достигать 45–50% [6,8]. Пациенты пожилого возраста составляют около 13% населения в экономически развитых странах. Однако на их долю приходится около 36% всех инфарктов миокарда и 60% летальности при этой патологии [3,7,10,11].

Сейчас существуют 2 метода экстренного восстановления кровотока по коронарной артерии: тромболитическая терапия и баллонная ангиопластика. Преимуществом экстренной ангиопластики является устранение не только окклюзирующего артерию тромба, но и атеросклеротической бляшки, вызвавшей его образование, меньшее количество побочных эффектов и геморрагических осложнений. Чем тяжелее больной, тем больше преимущества ангиопластики по сравнению с тромболизисом [9]. Казалось бы, именно у пациентов старческого возраста и надо проводить ангиопластику, а не тромболизис. Однако в связи с организационными и финансовыми трудностями даже в экономически развитых странах провести первичную ангиопластику удается менее чем у 50% больных с острым инфарктом миокарда. Так, по данным Европейского регистра 2004 г. ACS-2, экстренную ангиопластику удалось выполнить только у 37,7% больных острым инфарктом

миокарда с подъемом сегмента ST на ЭКГ [6]. Кроме того, ангиопластика у пациентов пожилого и старческого возраста нередко бывает затруднена из-за выраженного кальциноза коронарных артерий и многососудистого поражения. Так, в настоящей работе стеноз ствола левой коронарной артерии встречался у 80% пациентов старше 75 лет, а многососудистое поражение – более чем у 90% больных старческого возраста (см. табл. 1). Тромболизис является более простым методом терапии, он не требует дополнительного оборудования и может быть проведен в любом кардиологическом стационаре или даже врачом бригады скорой медицинской помощи. Недостатками тромболитической терапии являются несколько больший риск геморрагических осложнений, меньший временной период, в течение которого эффективность тромболитической терапии сопоставима с эффективностью ангиопластики. В то же время эффективность тромболитической терапии у больных с острым инфарктом миокарда доказана в многочисленных крупномасштабных клинических исследованиях. Однако число пациентов старческого возраста в них не превышало 10%. В исследовании ISIS-2 [4] выявлено снижение ранней летальности у больных старших возрастных групп с острым инфарктом миокарда, получавших тромболитическую терапию (15 и 28% у пациентов, которым не проводился тромболизис, $p < 0,001$). В исследовании GISSI [2], куда было включено 1215 пациентов 75 лет и старше, не получено достоверных различий в летальности пациентов, получавших тромболитическую терапию, и тех, кому тромболизис не проводился (28,9 и 33,1; $p = NS$). Возможной причиной таких различий в результатах может служить

различие в протоколах более ранних исследований по тромболизису: например, в исследование GISSI включались пациенты не только с элевацией сегмента ST на ЭКГ, но и с его депрессией. В нашей работе показано достоверное снижение летальности у пациентов старше 75 лет, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с таковой у пациентов без нее (см. табл. 2). Одной из основных причин, ограничивающих применение тромболизиса, является возможность геморрагических осложнений. Наиболее часто встречаются так называемые малые кровотечения — кровотечения из места пункций вен, из десен, которые не имеют клинического значения, их легко остановить и не требуется прекращение терапии. Значительно более серьезны «большие» кровотечения, которые сопровождаются кровоизлиянием во внутренние органы, наиболее опасны из них внутримозговые гематомы, ведущие к летальному исходу в 60% случаев. Возраст старше 75 лет считается независимым фактором риска геморрагических осложнений при тромболитической терапии [1]. Однако при проведении тромболизиса стрептокиназой риск геморрагического инсульта несколько ниже, чем при применении более активных препаратов [11]. В настоящей работе также отмечено достоверное увеличение геморрагических осложнений у пациентов старших возрастных групп, но в первую очередь клинически незначимых: из мест венепункций и подкожного введения лекарственных препаратов, из десен, не влиявших на дальнейшее течение заболевания и прогноз. Количество серьезных кровотечений, оказавших влияние на прогноз или потребовавших переливания жидкости и препаратов крови, а также случаев острого нарушения мозгового кровообращения, достоверно не повысилось.

Таким образом, проведение тромболизиса у пациентов острым инфарктом миокарда старческого возраста можно считать безусловно оправданным при отсутствии противопоказаний.

ВЫВОДЫ

1. Тромболитическая терапия является эффективным методом восстановления коронарного кровотока в первые часы развития острого инфаркта миокарда у больных старше 75 лет.

2. У больных старческого возраста достоверного увеличения числа геморрагических осложнений, требовавших дополнительной терапии или влиявших на исход заболевания, не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brass L.M., Lichtman J.H., Wang Y, et al. Intracranial hemorrhage associated with thrombolytic therapy for elderly patients with acute myocardial infarction: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Stroke* 2000; 31: 1802-1811.
2. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986; 1: 397-402.
3. Gillum R.F. Trends in acute myocardial infarction and coronary heart disease death in the United States. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1993; 23: 1273-1277.
4. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet.* 1988: 349-360.
5. Kereiakes D.J., Antman E.M. Clinical Guidelines and Practice, *JACC* 2006; 48: 1129-1135.
6. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V., Bueno H., Danchin N., Filippatos G., Gitt A., Hasdai D., Hasin Y., Marrugat J., Werf F., Wallentin L. and Behar S. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004, *Europ. Heart. J.* 2006 27: 2285-2293.
7. Popovic J.R., Kozak L.J. National Hospital Discharge Survey: Annual Summary, 1998. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat.* 13. 2000; 148.
8. Solomon C.G., Lee T.H., Cook E.F. et al. Comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. *Amer. J. Cardiol.* 1989; 63: 772-776.
9. Tarantini G., Razzolini R., Ramondo A., Napodano M., Bilato C. and Iliceto S. Explanation for the Survival Benefit of Primary Angioplasty Over Thrombolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction *Amer. J. Cardiol.* 2005; 96: 1503-1505.
10. The GUSTO-3 Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 1118-1123.
11. White H.D., Barbash G.I., Califf R.M., et al. Age and outcomes with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-1 trial. *Circulation.* 1996; 94: 1826-183.
12. Wijesundera H.C., Vijayaraghavan R., Nallamothu B.K., Foody J.M., Krumholz H.M., Phillips C.O., Kashani A., You J.J., Tu J.V. and D.T. Ko. Rescue Angioplasty or Repeat Fibrinolysis After Failed Fibrinolytic Therapy for ST-Segment Myocardial Infarction: A Meta-Analysis of Randomized *JACC* 2007; 49: 422-430.

Поступила 05.02.2007

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

Л.П. Менделеева, О.С. Покровская, Е.О. Грибанова, Т.В. Гапонова,
Е.И. Желнова, М.В. Анухина, Е.С. Урнова, Е.Ю. Варламова,
Н.Н. Калинин, Е.М. Грецов, В.Г. Савченко

Гематологический научный центр РАМН, Москва

С августа 2001 г. по февраль 2006 г. 20 пациентам с множественной миеломой в возрасте 35–68 лет (медиана 52) была проведена интенсивная индукция и консолидация по программе «total therapy». Такая первичная терапия сопровождалась весьма высоким процентом ремиссий, продлевала противоопухолевый эффект, но пока не вызвала четкого плато выживаемости пациентов, в том числе и пожилых.

Ключевые слова: множественная миелома, пожилой возраст, высокодозная химиотерапия, аутотрансплантация
Key words: Multiple myeloma, chemotherapy, auto transplantation, aged

Множественная миелома (миеломная болезнь) является самой частой опухолью из группы Ig-секретирующих лимфом и составляет 10–15% гематологических опухолей человека. Число пациентов с множественной миеломой неуклонно увеличивается во всем мире, при этом максимум заболеваемости приходится на возраст от 50 до 70 лет. В процессе диагностики заболевания около 70% больных старше 65 лет и лишь 3% больных моложе 40 лет. В связи с этим выбор наиболее оптимальных схем химиотерапии для пожилых пациентов является важной проблемой клинической гематологии.

Методом выбора при лечении множественной миеломы до настоящего времени являются алкеран (мелфалан)-содержащие схемы химиотерапии. Сочетание мелфалана и преднизолона (МП), предложенное R. Alexanian в 1969 г, обеспечило общий противоопухолевый ответ

почти у 70% первичных больных [1]. Однако достижение полной ремиссии при такой терапии весьма проблематично.

В течение последующих трех 10-летий неоднократно предпринимались попытки повысить эффективность лечения множественной миеломы многокомпонентной химиотерапией. Различные исследовательские группы предлагали разные комбинации химиотерапевтических препаратов в качестве индукционной терапии и на первых этапах сообщали о преимуществе полихимиотерапии перед схемой мелфалан + преднизолон. В 1998 г. Myeloma Trialists' Collaborative Group объединила данные 27 рандомизированных исследований, сравнивавших эффективность полихимиотерапии и схемы мелфалан + преднизолон. В анализ было включено 6633 пациента с множественной миеломой [2]. Оказалось, что частота общего ответа на комбинированную

химиотерапию несколько превышала таковую после применения схемы мелфалан + преднизолон (60 и 53,2%, $p < 0,00001$), однако не было выявлено достоверных различий в показателях общей выживаемости. Медиана выживаемости в обеих группах больных не превышала 29 мес.

Исчерпав терапевтические возможности стандартных доз химиопрепаратов, клиницисты предприняли попытки высокодозного лечения множественной миеломы. Роль и место высокодозной химиотерапии при этом обсуждается с начала 80-х годов прошлого столетия, когда T.J. McElvain и R.L. Powles сообщили, что внутривенное введение высоких доз мелфалана способно преодолеть лекарственную резистентность и индуцировать полную ремиссию у ранее леченных больных [6]. Значительная по продолжительности и степени миелосупрессия, сопровождавшая такую терапию, диктовала необходимость трансплантации гемопоэтических клеток.

Последующие многочисленные исследования по применению высокодозной химиотерапии и аутооттрансплантации при рецидивирующем и резистентном течении множественной миеломы подтвердили противоопухолевую эффективность этого метода лечения, а также высокую значимость химиочувствительности опухоли на момент высокодозной терапии. Внедрение в клиническую практику колониестимулирующих факторов, использование в качестве аутооттрансплантата мобилизованных гемопоэтических клеток периферической крови, применение современных антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов позволило значительно обезопасить этот метод терапии, снизить связанную с трансплантацией летальность, расширить возрастные границы для пациентов, применять в качестве консолидации ремиссии в ранние сроки после установления диагноза.

Первое рандомизированное исследование, сравнившее результаты стандартной многокомпонентной и высокодозной химиотерапии при множественной миеломе, было предпринято Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) в начале 90-х годов. В исследование было включено 200 первичных больных. Стандартная терапия состояла из винкристина, мелфалана, циклофосфамида и преднизолона (VMCP) или кармустина, винкристина, доксорубицина и преднизолона (BVAP) и проводилась в течение года. Высокодозная терапевтическая тактика включала

короткую по продолжительности индукцию теми же препаратами (VMCP/BVAP) с последующей консолидацией мелфаланом (140 мг/м^2), тотальным облучением тела (8 Гр) и трансплантацией аутологичного костного мозга. В группе больных с высокодозной консолидацией были отмечены достоверно более высокие показатели полной ремиссии (22 и 5%), продолжительности бессобытийной (медиана 28 и 18 мес) и общей выживаемости (медиана 57 и 44 мес), чем у больных без аутооттрансплантации. Хотя 7-летняя выживаемость без признаков прогрессии после высокодозной химиотерапии составляла всего 16%, такая стратегия вполне оправдывала надежды на улучшение результатов лечения больных с множественной миеломой [2].

Новая лечебная программа для первичных больных была предложена В. Varlogie с соавт. и названа «total therapy». Она состояла из нескольких последовательных курсов полихимиотерапии и высокодозной консолидации с помощью двойной аутооттрансплантации. Индукционная химиотерапия включала химиотерапевтические препараты, не приводящие к перекрестной резистентности: винкристин-доксорубицин-дексаметазон (VAD), высокие дозы циклофосфамида с последующим назначением колониестимулирующего фактора для мобилизации стволовых гемопоэтических клеток периферической крови, а также эпопозид-дексаметазон-цитарабин-цисплатин (EDAP). Первую аутооттрансплантацию выполняли на фоне введения высоких доз мелфалана (200 мг/м^2) и через 3–6 мес повторяли, если после первой удавалось получить полную или частичную ремиссию. В тех случаях, когда ремиссия не была достигнута, для второй аутооттрансплантации мелфалан (140 мг/м^2) дополняли фракционированным тотальным облучением тела (8,5–10,2 Гр) или циклофосфамидом (120 мг/кг). После второй аутооттрансплантации назначали интерферон- α , введение которого продолжали до развития рецидива заболевания [5].

В исследование были включены 231 больной в возрасте моложе 70 (медиана 51) лет. При анализе результатов лечения было наглядно показано, что каждый этап программы «total therapy» сопровождался повышением частоты достижения ремиссии. Так, полная ремиссия была документирована после 3 курсов VAD у 5% больных, после завершения индукционной химиотерапии — уже у 15%, после первой аутооттрансплан-

тации — у 26% и после второй аутотрансплантации — у 41% больных. При этом общий ответ после двойной аутотрансплантации (полная + частичная ремиссия) достигал 83%. Летальность, связанная с лечением, оказалась весьма умеренной и составила 3% — на фоне индукции, 1% — во время первой и 4% — второй аутотрансплантации. 5-летняя общая и бессобытийная выживаемость больных равнялась 58 и 42% соответственно.

Преимущество программы «total therapy» по отношению к традиционным схемам многокомпонентной химиотерапии было подтверждено в исследовании Юго-Западной онкологической группы, в котором сравнивались результаты двойной аутотрансплантации у 116 больных с множественной миеломой с результатами лечения такого же числа больных стандартными дозами химиотерапевтических препаратов [4]. Так, после двойной аутотрансплантации значительно чаще удавалось получить частичную ремиссию (86 и 52%, $p = 0,0001$), отмечалась более продолжительная бессобытийная (49 и 22 мес, $p = 0,0001$) и общая выживаемость (>62 и 48 мес, $p = 0,01$), при этом вероятность 5-летней бессобытийной и общей выживаемости достигала 36 и 61%, 19 и 39% соответственно.

Однако следует отметить, что представленные выше весьма благоприятные результаты высокодозного лечения были достигнуты у пациентов, медиана возраста которых не превышала 55 лет. Поскольку множественная миелома диагностируется преимущественно у пациентов старшей возрастной группы, весьма актуальным является вопрос о возможности применения интенсивной индукции и консолидации пожилым больным. В некоторых исследованиях сопоставлялись результаты высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной трансплантацией у пациентов моложе и старше 65 лет. При этом оказалось, что характеристики мобилизации стволовых клеток и их приживления, а также показатели общей и бессобытийной выживаемости сравнимы в этих двух группах больных. Авторы пришли к заключению, что пожилой возраст не является отрицательным биологическим параметром при отборе пациентов для высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных гемопоэтических клеток [9].

A. Badros с соавт. опубликовали результаты двойной аутотрансплантации, выполненной

70 больным с множественной миеломой в возрасте от 70 до 83 лет (медиана 72 года). Предтрансплантационные дозы мелфалана составляли 200 или 140 мг/м². В результате лечения у 27% больных была достигнута полная ремиссия, медиана продолжительности которой составила 1,5 года, 3-летняя бессобытийная и общая выживаемость после трансплантации равнялась 20 и 31% соответственно. В то же время было четко отмечено, что использование высоких доз мелфалана (200 мг/м²) сопровождалось выраженными токсическими осложнениями и высокой летальностью (16%), связанной с лечением [3].

В связи с этим A. Palumbo с соавт. предложили проводить больным в возрасте старше 75 лет 2-3 курса мелфалана в сниженных до 100 мг/м² дозах с последующим переливанием аутологичных гемопоэтических клеток крови. При сравнении результатов предложенной терапевтической тактики (в группе из 71 больного) и обычной химиотерапии (также у 71 больного) авторы пришли к заключению, что интенсивная терапия обеспечивала более высокие показатели как ремиссии, так бессобытийной и общей выживаемости [8].

Итак, представленные публикации подтвердили, что аутотрансплантация выполнима у больных старшей возрастной группы, но сопровождается повышенным риском осложнений. При этом во всех исследованиях, посвященных высокодозной химиотерапии пожилых пациентов, присутствовала явная селекция больных. По всей видимости, для проведения высокодозной терапии больных в возрасте старше 70–75 лет необходимы четкие показания, основанные на результатах тщательной оценки их клинического состояния.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Отделение химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга ГНЦ РАМН располагает опытом высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых гемопоэтических клеток у больных с множественной миеломой. В период с августа 2001 г. по февраль 2006 г. интенсивная индукция и консолидация по программе «total therapy» была проведена 20 больным в возрасте от 35 до 68 лет (медиана 52 года). В качестве интенсивной индукции использовались 3 курса VAD, циклофосфан в дозе 6 г/м² с последующим назначением гранулоцитарного колониестимули-

рующего фактора для мобилизации стволовых гемопоэтических клеток крови, затем — курс EDAP. С целью интенсивной консолидации противоопухолевого эффекта 7 больным была выполнена однократная аутотрансплантация и 13 больным — двойная аутотрансплантация с интервалом 3–7 мес. Предтрансплантационные дозы мелфалана составляли 200 мг/м^2 . Количество перелитых CD34+-клеток равнялось $2,2\text{--}49,5 \times 10^6$ клеток/кг. Все пациенты успешно перенесли высокодозную химиотерапию, не было ни одного летального исхода.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате лечения у всех больных была достигнута полная или частичная ремиссия. После трансплантации назначали поддерживающую терапию интерфероном- α по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю до появления признаков рецидива. Продолжительность наблюдения за пациентами составила 10–55 (медиана 27) мес. 16 (80%) больных живы, 4 больных умерли в связи с прогрессией заболевания.

В программу интенсивной химиотерапии «total therapy» были включены в том числе 4 пациента (3 мужчин и 1 женщина) в возрасте 62–68 лет, медиана — 65 лет. Несколько подробнее рассмотрим течение болезни и результаты интенсивного лечения именно этих пациентов.

У 3 больных диагностирована миелома G и у одного — миелома D. Стадия заболевания в трех случаях расценивалась как III, в одном — как II. У этих пациентов до начала химиотерапии наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь II–III ст. (у 4 больных) и ишемическая болезнь сердца со стенокардией напряжения II ФК (у 2 больных). Кроме того, в их анамнезе отмечались: мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (перенесенное 18 мес назад), хронический калькулезный холецистит, аутоиммунный тиреоидит, фиброаденома молочных желез.

Все пациенты благополучно перенесли интенсивную индукционную химиотерапию. Более старший возраст больных не стал неблагоприятным прогностическим фактором для мобилизации гемопоэтических клеток. Высокие дозы циклофосфана (6 г/м^2) с последующим применением гранулоцитарного колониестиму-

лирующего фактора обеспечили адекватную мобилизацию. У всех больных удалось собрать CD34+-клетки в количестве, необходимом для двух трансплантаций (медиана $40,3 \times 10^6$ CD34+-клеток/кг). Впоследствии 2 больным была выполнена двойная аутотрансплантация и 2 другим — однократная.

Анализируя течение раннего периода после 6 выполненных аутотрансплантаций, удалось отметить, что старший возраст пациентов и в этих случаях не оказал отрицательного влияния на срок восстановления кроветворения или частоту инфекционных и геморрагических осложнений. Приживление аутотрансплантата наблюдалось у всех больных в стандартные для такого вида лечения сроки. Медиана продолжительности агранулоцитоза составила 11 дней. Число гранулоцитов превысило $0,5 \times 10^9/\text{л}$ в среднем через 14 дней после трансплантации, а число тромбоцитов превысило $50 \times 10^9/\text{л}$ — через 13 дней.

Период агранулоцитоза после двух (33%) аутотрансплантаций протекал без фебрильной лихорадки и каких-либо инфекционных осложнений, что позволило воздержаться от назначения системных антибактериальных препаратов. Несмотря на то, что остальные аутотрансплантации сопровождалась фебрильной лихорадкой на фоне глубокой цитопении, тяжелая инфекция (такая, как пневмония) отмечена лишь у одного больного (17%). Наиболее частым осложнением раннего посттрансплантационного периода оказалась некротическая энтеропатия. Она наблюдалась у всех пациентов и была обусловлена токсическим воздействием высоких доз мелфалана на слизистую оболочку кишечника. Заместительная терапия трансфузией тромбоцитов выполнялась не во всех случаях, лишь 67% трансплантаций сопровождалась глубокой критической тромбоцитопенией. При этом тромбоконцентрат переливали в среднем дважды за весь период цитопении, геморрагических осложнений не было.

Среди редких осложнений у пациентов старшего возраста был отмечен синдром слабости синусового узла. У одного (17%) больного уже во время проведения высокодозного предтрансплантационного кондиционирования мелфаланом появились выраженная брадикардия и гипотония, что потребовало немедленной уста-

новки электрокардиостимулятора. Переливание аутологичных гемопоэтических клеток больной перенес удовлетворительно, инфекционных осложнений после трансплантации не было.

Все больные были выписаны из стационара в среднем через 19 дней после трансплантации. После завершения лечения по программе «total therapy» у трех больных была достигнута полная ремиссия и у одного — частичная. На момент анализа результатов 3 больных живы: в 2 случаях продолжительность полной ремиссии составляет 9 и 12 мес, у одного пациента через 6 мес после однократной аутотрансплантации выявлено прогрессирование заболевания, которое в течение последующих 12 мес удается контролировать сдерживающей терапией. Одна больная умерла через 8 мес после двойной аутотрансплантации на фоне развернутого рецидива множественной миеломы.

Итак, результаты нашего исследования позволяют утверждать, что интенсивная химиотерапия и трансплантация аутологичных гемопоэтических клеток, применяемые в качестве первичной терапии множественной миеломы, могут сопровождаться весьма высоким процентом ремиссий, пролонгируют противоопухолевый эффект, однако четкого плато на кривой выживаемости больных пока не достигнуто. Внедрение в клиническую практику таких новых терапевтических препаратов, как велкейд, талидомид, ревлимид и др., возможно, улучшит показатели долгосрочной выживаемости пациентов без прогрессирования заболевания. При этом представляется очень важным конкретизировать показания для каждого из этих препаратов. Не исключено, что их применение во время индукции

ремиссии или после аутологичной трансплантации в качестве поддерживающего лечения будет способствовать повышению безрецидивной выживаемости больных множественной миеломой, в том числе и пациентов пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexanian R., Haut A., Khan A.U. et al. Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *J. Amer. Med. Assoc.* 1969; 208: 1680-1685.
2. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. New Engl. J. Med.* 1996; 335: 91-97.
3. Badros A., Barlogie B., Siegel E. et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Brit. J. Haematol.* 2001; 114: 600-607.
4. Barlogie B., Jagannath S., Vesole D.H. et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood* 1997; 89: 789-793.
5. Barlogie B., Jagannath S., Desikan K.R. et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
6. McElwles T.J., Powles R.L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukemia and myeloma. *Lancet* 1983; 2: 822-824.
7. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3832-3842.
8. Palumbo A., Triolo S., Argentin C. et al. Dose intensive melphalan with stem-cell support is superior to standard treatment in elderly myeloma patients. *Blood* 1999; 94: 1248-1253.
9. Siegel D.S., Desikan K.R., Mehta J. et al. Age is not a prognostic variable with autotransplants for multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 51-54.

Поступила 20.01.2007

УДК 616.151.53:612.67

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ АТЕРОТРОМБОЗА И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАЗОПРОТЕКТОРНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ПОЖИЛОГО И ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА

З.С. Баркаган

Алтайский филиал ГНЦ РАМН и ЦНИЛ Алтайского медицинского университета, Барнаул

Ключевые слова: атеротромбоз, воспаление, вазопротекция и терапия, пожилой возраст

Key words: atherothrombosis, vasoprotective prevention and therapy

Тромбоэмболические процессы и ишемия органов занимают, как известно, доминирующее место среди заболеваний и причин смерти людей пожилого и старческого возраста. При этом установлено, что после 50-летнего возраста число таких сосудистых катастроф удваивается с каждым последующим 10-летием [1,2]. Известны основные факторы риска тромбоэмболии и ишемии органов: иммобилизация, параличи, малая подвижность, сидячий образ жизни, длительные авиаперелеты, курение, особенности питания (мясная и жирная пища), избыточная масса тела, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, диабет типа 2, дисметаболический синдром, гипергомоцистеинемия и алиментарный дефицит фолиевой кислоты, витаминов В₆, В₁₂, С и РР, травмы и большие ортопедические операции, онкологические заболевания, аутоиммунные воспалительные процессы и тромбоваскулит (включая антифосфолипидный синдром), эритремия, полиглобулия, гипертромбоцитоз, внутрисосудистый гемолиз, гематогенные тромбофилии (дефицит и аномалия физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови), группы крови II и IV.

Патогенное значение всех этих факторов риска, кроме гематогенных тромбофилий, осложняющихся тромбоэмболией в более молодом возрасте, возрастает по мере старения.

Что касается патогенеза тромбоэмболии, то до настоящего времени неизменно остается классическая триада Р. Вирхова [3], согласно которой в ее основе лежит (а) стаз или замедление тока крови, т. е. гемодинамический фактор; (б) изменение свойств крови и ее свертываемости и (в) изменение свойств сосудистой стенки, по современным понятиям – нарушение тромборезистентности эндотелия и повышение его тромбогенности. При этом знаменательно, что Р. Вирхов четко различал красные коагуляционные тромбы, связанные со стазом и свертыванием крови, и белые клеточные тромбы, подчеркнув, что первые образуются в основном в венах, а вторые – в артериях. И лишь позднее (в 1882 г.) J. Bizzozero показал, что структурной основой белых тромбов являются агрегаты тромбоцитов, скапливающиеся у мест деструкции внутренней оболочки кровеносного сосуда [4].

У людей пожилого и преклонного возраста в патогенезе венозного тромбоза несомненно доминируют гемодинамические и метаболические

факторы, в генезе артериального – атеросклеротический процесс, ведущий к стенозированию просвета сосуда, утолщению его среднего слоя с гиперплазией гладкомышечных клеток. Однако исследования последних 15 лет убедительно показали, что внезапно возникающий тромбоз коронарных, мозговых и других артериальных стволов в большинстве случаев связан не столько с увеличением объема атеросклеротических бляшек, сколько с внезапно наступающим их разрушением из-за деструкции покрывающего бляшки эндотелия и интенсивного образования в таких участках агрегатов тромбоцитов и лейкоцитов. Именно с таким «развалом» бляшек связан феномен внезапного развития тромбоза коронарных, мозговых и периферических артерий у пациентов, которые до этого в течение многих лет оставались во вполне удовлетворительном состоянии, несмотря на длительное (с 30–40-летнего возраста) наличие подчас весьма выраженного атеросклероза. Это привело к признанию того факта, что атеросклероз сам по себе остается длительно компенсируемым нарушением липидного обмена, и лишь внезапно наступающий развал склеротических бляшек ведет к тем трагическим последствиям, которые диагностируются как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, облитерация стволовых артерий туловища и конечностей.

Новый подход к пониманию таких «непредвиденных» катастроф намечился после того, как была установлена их связь с внезапным разрушением атеросклеротических бляшек – процессом, обозначенным как «атеротромбоз». При этом многочисленными ангиографическими исследованиями было установлено, что далеко не всегда распад бляшек пропорционален их величине, нередко наблюдается совпадение во времени деструкции этих бляшек в разных сосудах. Эти данные подсказали, что есть какой-то общий нелипидный механизм, способствующий разрушению атеросклеротических бляшек.

На основе этих данных возникло современное подразделение атеросклеротических бляшек на стабильные и нестабильные формы, и установлено, что именно с последними, их распадом, связан процесс развития тромбоэмболии и инфаркта органов [5,6], и формирование нестабильности бляшек связано с поражением эндотелия воспалительным процессом [7–13]. В час-

тности, в обширных исследованиях было установлено, что при нестабильном течении атеросклероза в крови больных повышается содержание С-реактивного и других острофазных белков, интерлейкина-6 и других маркеров системного воспалительного процесса [14–28].

Аналогичные данные получены и в наших исследованиях (табл. 1 и 2).

Получено множество доказательств, что основной мишенью этого воспалительного процесса служит сосудистый эндотелий, в результате чего он подвергается дистрофии, утрачивает тромборезистентность и способность противостоять агрегации тромбоцитов и фибринообразованию, легко отторгается от сосудистой стенки. Свидетелями указанной деградации эндотелия служат увеличение содержания эндотелиальных клеток в циркулирующей крови, положитель-

Таблица 1

Уровень С-реактивного белка в крови больных с коронарной болезнью сердца

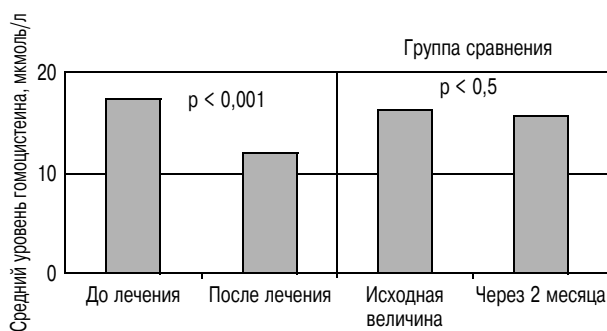
Группы	n	Средний уровень СРБ, мг/л	P _к	p по группам
Контрольная	23	3,3 ± 0,1		–
Больные КБС				
а) стабильная стенокардия	82	7,2 ± 0,9	0,01	–
б) нестабильная стенокардия	16	11,6 ± 0,8	0,001	0,01 (аб)
в) ОИМ	37	10,6 ± 0,9	0,001	0,5 (бв)

Примечание. В табл. 1–3 КБС – коронарная болезнь сердца. ОИМ – острый инфаркт миокарда.

Таблица 2

Концентрация ИЛ-6 в крови больных с коронарной болезнью сердца

Группы	n	Средний уровень ИЛ-6 (мкг/мл)	P _к	p по группам
Контрольная	23	1,85 ± 0,15	–	–
Больные КБС	135	3,59 ± 0,51	0,001	–
а) стабильная стенокардия	82	2,50 ± 0,28	0,04	–
б) нестабильная стенокардия	16	3,48 ± 0,50	0,01	0,05 (аб)
в) ОИМ	37	3,40 ± 0,30	0,001	0,5 (бв)
С гомоцистенином				
а) до 15 ммоль/л	102	3,00 ± 0,35	0,001	
б) более 15 ммоль/л	33	4,69 ± 0,43	0,001	0,01 (аб)



Влияние фолатно-витаминного комплекса на средний уровень гомоцистеина (ГЦ) в крови больных КБС.

ная проба Вальдмана, которая, на наш взгляд, оказалась незаслуженно забытой, а также повышение содержания в сыворотке крови эндотелина-1, как одного из главных маркеров эндотелиоза (табл. 3).

Из приведенных данных следует, что наличие признаков эндотелиоза и системной воспалительной реакции может, с одной стороны, помочь лечащему врачу выделить среди больных с атеросклерозом группу пациентов с повышенным риском атеротромботических осложнений, а с другой – использовать в комплексной терапии этих пациентов воздействие, устраняющее или ослабляющее эндотелиоз и системную воспалительную реакцию.

Среди факторов повреждения эндотелия в последние годы особое внимание уделяется гипергомоцистеинемии, тромбогенность которой доказана в многочисленных исследованиях, в том числе и наших [29–37]. Имеются свидетельства того, что длительный прием внутрь средних лечебных доз фолиевой кислоты в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂ устраняет гипергомоцистеинемиию более чем у 85% пациентов (рисунок), что сопровождается улучшением клинического состояния больных с коронарной болезнью сердца и снижением в крови маркеров системной воспалительной реакции [38], а также улучшает прогноз при хирургических вмешательствах на сосудах.

Особенно важное значение имеет определение гипергомоцистеинемии в геронтологической практике, поскольку в преклонном возрасте это нарушение обмена встречается достоверно чаще, чем у более молодых пациентов (табл. 4). Так, существенно повышенный уровень гомоцистеина в крови (более 15 мкмоль/л) был обнаружен нами у 35% больных с коронарной бо-

лезнью сердца в возрасте до 60 лет и у 63% больных в возрастных группах старше 60 лет ($p < 0,01$). Выяснилось, что связь между выраженностью гипергомоцистеинемии и числом стенозированных артерий сердца отсутствует.

Воспалительная концепция патогенеза атеротромбоза потребовала пересмотра всего комплекса терапевтических воздействий, применяемого при этой патологии, и более широкого внедрения в лечение этих больных препаратов ангиопротекторного действия.

В первую очередь был пересмотрен эффект препаратов, снижающих содержание в крови больных холестерина общего и в липопротеидах низкой плотности, а также триглицеридов. К первой группе, как известно, относятся статины, ко второй – фибраты.

Таблица 3

Концентрация эндотелина I (ЭТ-1) у больных с коронарной болезнью сердца

Группы	n	Средний уровень ЭТ-1 (мкг/л)	P _к	p по группам
Контрольная	23	0,26 ± 0,05		
Больные КБС	97	0,41 ± 0,04	0,001	
а) стабильная стенокардия	47	0,31 ± 0,04	0,05	
б) нестабильная стенокардия	16	0,48 ± 0,03	0,001	0,01 (аб)
в) ОИМ	34	0,50 ± 0,06	0,001	0,5 (бв)
С гомоцистеином				
а) <15 ммоль/л	102	0,34 ± 0,04	0,05	
б) >11,1 ммоль/л	33	0,46 ± 0,06		0,001 (аб)

Таблица 4

Частота выявления гипергомоцистеинемии при разных видах сосудистой патологии

Группы больных	Число больных	Из них с ГЦ	%
КБС	34	18	52,9
Тромбоз периферических артерий	36	25	69,4
Сахарный диабет типа 2	84	62	74,0
ОНМК у лиц моложе 35 лет	43	16	37,2
Флеботромбоз	137	46	33,6
из них с ТЭЛА	41	13	31,7

Примечания. ГЦ – гипергомоцистеинемия. КБС – коронарная болезнь сердца. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения. ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

СТАТИНЫ

- Аторвастатин, 10–80 мг
- Симвастатин, 10–80 мг
- Провастатин, 10–40 мг
- Флувастатин (лескол), 20–80 мг
- Ловастатин, 20–80 мг

ФИБРАТЫ

- Фенофибрат, 200 мг × 1 раз в день
- Гемфиброзил, 600 мг × 2 раза в день

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ СТАТИНОВ

- Снижение синтеза в печени липопротеидов низкой плотности.
- Умеренное снижение уровня триглицеридов и повышение липопротеидов низкой плотности.
- Снижение окисления липопротеидов низкой плотности.
- Противовоспалительное действие и стабилизация бляшек.
- Снижение сосудистых и атерогенных катастроф на 37–45%.
- Лучшая выживаемость при хирургических вмешательствах на сосудах.

Побочные эффекты:

- Нарастание активности печеночных ферментов.
- Болезненность мышц.

В многочисленных испытаниях последних 10 лет было установлено, что независимо от их липидснижающего эффекта статины оказывают

на эндотелий противовоспалительное действие, снижают уровень С-реактивного белка и других острофазных белков, а также провоспалительных цитокинов в крови, повышают антиагрегационные свойства эндотелия и стабилизируют атеросклеротические бляшки, препятствуя развитию атеротромбоза [39–49]. Важно, что все эти еще недавно неизвестные защитные свойства статинов, перечень которых представлен в табл. 5, проявляются как у больных с гиперлипидемией, так и при отсутствии последней, причем подавление ими эндотелиоза и системной воспалительной реакции регистрируется довольно рано – уже через 2–3 недели приема препаратов.

Из приведенных данных следует, что при назначении больным статинов или фибритов не следует руководствоваться только анализом липидного состава крови, а учитывать и важную роль воспалительного компонента в патогенезе атеросклероза [50]. Видимо, с этим комплексным эффектом связано то, что статины на 37–42% снижают частоту коронарной и церебральной смерти [51].

Антиагреганты – малые дозы аспирина (до 100 мг/день) в сочетании с клопидогрелем в дозе 75–37,5 мг/день подавляют не только спонтанную агрегацию тромбоцитов, но и взаимодействие последних с поврежденными эндотелиальными клетками, способствуют ослаблению эндотелиоза и снижению содержания в крови С-реактивного белка [12]. Из препаратов аспирина мы отдаем предпочтение кардиомагнилу как наименее токсичному и экономически доступному (табл. 6, 7).

Из вазопротекторов в профилактике и терапии атеротромбоза существенное место занимают гепарансульфаты и их комбинации с дермансульфатами. В России из этой обширной группы препаратов чаще всего используется сулодексид, вазопротекторный эффект которого связан с его способностью повышать отрицательный заряд и антиагрегационную активность эндотелиальных клеток, повышать резистентность последних к медиаторам воспаления, цитокинам и лейкоцитарным протеазам, ингибировать адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к поврежденному эндотелию [52]. Все эти эффекты сулодексида достижимы лишь при длительном его применении, вначале он назначается внутримышечно по 300 ЛЕ два раза в сутки в те-

Таблица 5

Липиднезависимые эффекты статинов

Снижение	Повышение
<p>Тромботический потенциал:</p> <ul style="list-style-type: none"> – активация тромбоцитов – экспрессия тканевого фактора – ингибция фибринолиза (РАI-1) 	<ul style="list-style-type: none"> – тромбомодулин – тканевая активация фибринолиза
<p>Функции эндотелия и макрофагов</p> <ul style="list-style-type: none"> – Адгезивные молекулы (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин) – С-реактивный белок – Воспалительные цитокины (IL-6, IL-1β, ФНО-α и др.) – Хемокины и их рецепторы – Оксидативный стресс (NADPH оксидазы) – Эндотелин-α 	<p>Биодоступность NO</p> <ul style="list-style-type: none"> – Повышение экспрессии и активности NO-синтазы – ФА-активация ТПА
<p>Гладкомышечные клетки</p> <ul style="list-style-type: none"> – Апоптоз ГМК 	

Показатели агрегации тромбоцитов у больных, получавших аспирин и кардиомагнил

Агрегация	Контроль	До лечения	Аспирин 150 мг/день	p<	Кардиомагнил 75 мг/день	p<
Спонтанная агрегация	12,0 ± 1,4	28,6 ± 1,2	14,8 ± 2,4	0,001	13,6 ± 1,2	0,001
АДФ-агрегация	67,4 ± 1,6	78,6 ± 1,4	44,4 ± 1,8	0,001	48,6 ± 1,4	0,001
Адреналин-агрегация	71,0 ± 3,7	79,6 ± 1,2	28,6 ± 2,6	0,001	32,5 ± 1,2	0,001

чение 2–3 недель, а затем внутрь по 2–3 капсулы в день в течение 2–6 мес и более. С этой же целью может использоваться оргаран (ломопаран) подкожно или внутримышечно по 750–1500 ЕД/сут. Профилактический эффект гликозаминогликанов подтвержден в ряде рандомизированных испытаний, в том числе при сахарном диабете и в гериатрической практике [52–57].

С целью снижения вязкости крови и улучшения микроциркуляции в течение многих лет широко используется прием внутрь пентоксифиллина, эффективность которого регистрируется лишь при суточной дозе препарата в 1200 мг, тогда как в ранее применявшихся меньших дозах эффективность его не была подтверждена. Вместе с тем пока не установлено действие пентоксифиллина на атеротромботический процесс, хотя нельзя исключить косвенного его влияния на тромборезистентность эндотелия.

В профилактике атеротромбоза и эндотелиоза определенное место могут занять гепаринизация, в частности, длительный прием внутрь энтерально всасываемого гепарина в комплексе с его носителем — SNAC [58], а также очищенный концентрат антитромбина III, защищающе-

го мембраны эндотелиальных клеток от повреждения липопротеидсультатами [59].

Общеизвестно ангиопротекторное действие микроионизированных флавоноидов, к которым относятся такие препараты, как детралекс и эндотелон, состоящий из процианидиновых олигомеров. Длительный прием этих препаратов, используемых в основном в качестве противотечных средств, вероятно, может оказаться полезным для ослабления системной воспалительной реакции, свойственной атеротромботическому процессу. Однако, хотя рандомизированные испытания на кардиологических больных в этом направлении пока не проведены, тем не менее установлено, что очищенные фракции флавоноидов при приеме внутрь в терапевтических дозах подавляют в зоне микроциркуляции воспалительные изменения, в частности, уровень молекул адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке (ICAM-1 и VCAM-1) [60–62], повышая почти вдвое резистентность стенки микрососудов к механическому воздействию и снижая ломкость капилляров [63]. Эти эффекты сочетаются с известным противоотечным действием детралекса и эндотелона.

Учитывая защитное, вазодилатационное и антиспастическое действие оксида азота, продуцируемого эндотелиальными клетками с помощью NO-синтазы, перспективным представляется применение в терапии атеросклеротических нарушений донатора NO-синтазы — L-аргинина. Однако данные об эффективности последнего и показания к его применению оказались весьма противоречивыми, в связи с чем необходимы дальнейшие уточнения к назначению и дозам этого средства.

В заключение следует отметить, что воспалительная концепция атеротромбоза явилась стимулом к совершенствованию профилактики и терапии этого широко распространенного и доминирующего в гериатрической практике вида

Таблица 7

Побочные эффекты различных препаратов аспирина

Побочное действие	Аспирин (286)		ТромбоАСС (36)		Кардиомагнил (57)	
	Число	%	Число	%	Число	%
Боль в эпигастриальной области	34	11,9	—	—	—	—
Тошнота	12	4,2	1	2,9	—	—
Изжога	94	32,9	4	11,1	3	5,3
Всего	140	48,9	5	14,0	3	5,3

патологии. При этом произошло разграничение стабильных и нестабильных форм атеросклеротических бляшек, уточнены лабораторные критерии отграничения этих разновидностей процесса друг от друга, выявились ранее неизвестные эффекты как давно применяемых антисклеротических средств, так и ряда вновь испытываемых вазопротекторных препаратов. Особенно же важно, что учет этих новых данных и контроль за маркерами системной воспалительной реакции позволяет более обоснованно выделять из общей массы пациентов больных с повышенным тромбогенным риском, своевременно проводить им обоснованную профилактику и лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seghatshan M.G., Samama M.M., Hecker S.P., Eds. Hypercoagulable states. Fundamental aspects, acquired disorders and congenital Thrombophilia. CRC Press, Boca Raton e.a., 1996. 462.
2. Lancer P., Topol E.J., Eds. PanVascular Medicine. Integrated Clinical Management. Springer Verlag, Berlin e.a., 2002. 1941.
3. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt, Meidinger, 1856.
4. Bizzozero J. On a new blood particle and its role in thrombosis and blood coagulation. Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med., 1882; 90: 261-332.
5. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. Circulation, 1996; 94: 2013-2020.
6. Schachinger V., Zeiher A.M. Coronary artery disease and endothelial function. In: PanVascular medicine. Eds. P. Lancer, E.J. Tonol; Springer Ver., Bertin e.a., 2002. 887-912.
7. Anderson T.G. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. J. Amer. Coll. Cardiol., 1999; 34: 631-637.
8. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis. J. Thromb. Haemost., 2003; 1 (7): 13-43-1348.
9. Volpato S., Guralnik J.M., Ferrucci L. et al. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The Women's health and Aging Study. Circulation 2001; 103: 947-953.
10. Hans J., Corti R., Hutter R. et al. The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis. Acute Coronary Syndromes, 2002; 4: 71-78.
11. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. Сердце 2003; 2 (4): 190-192.
12. Сапина А.И. Влияние адгезивных и острофазных белков плазмы на течение и прогноз острого коронарного синдрома. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, М.; 2003. 21.
13. Bonetti P.O., Lerman L.O., Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol., 2003; 23: 168-175.
14. Баркаган З.С. Место антитромбоцитарных средств в комплексной профилактике и терапии атеротромбоза. В кн: Сибирская научно-практ. конференция по актуальным вопросам фармакотерапии. Новосибирск, 1999: 7-22.
15. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. Lancet 1997; 349: 462-466.
16. Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97: 425-428.
17. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-97. Circulation 1999, 99: 237-242.
18. Morrow D.A., Rifai D., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a potent predictor of acute coronary syndromes. J. Amer. Coll. Cardiol., 1998; 31: 1460-1465.
19. Ridker P.M., Rifai N., Stampfer M.J. et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101: 1767-1772.
20. Ridker P.M. Role of inflammation in the development of atherosclerosis. Europ. Heart J., 2000; 2 (Suppl. 01): 57-59.
21. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Circulation 2001; 103: 1837-1818.
22. Алексеева И.А., Лякишев А.А., Ткачук В.А. и др. Белки острой фазы и рецидив стенокардии после успешной коронарной ангиопластики. Тер. арх., 2002; 34: 42-46.
23. Esmon C.T. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins. J. Exp. Med., 2002; 196: 561-564.
24. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца. Кардиология, 2003; 8: 68-72.
25. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997; 349: 462-466.
26. Frenette P.S., Wagner D.D. Adhesion molecules – Part I and Part II. New Engl. J. Med., 1996; 334: 1526-1529; 1996; 335: 43-45.
27. Ruggeri Z.M. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interaction. J. Thromb. Haemost., 2003; 1 (7): 1335-1342.
28. Liuzzo G., Biasucci L.M., Callimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. New Engl. J. Med., 1994; 331: 417-424.
29. Шмелева В.М. Гипергомоцистемия и тромбоз. Тромбоз, гемостаз и реология, 2000; 4: 26-29.
30. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патол. кровообр. и кардиохирургия, 2002; 1: 65-71.
31. Рудницкая Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистемии при сахарном диабете 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Барнаул; 2003. 22.

32. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца. *Тромбоз, гемостаз, реология*, 2003; 3: 33-36.
33. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин. геронтол.* 2003; 5: 9-12.
34. Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. *Кардиология* 2001; 3: 56-61.
35. Clarke R., Stansbie D. Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice. *Amer. Clin. Biochem.*, 2001; 38: 624-632.
36. Carais P., Alberto M.F., Gennari L.C. et al. Anti-phospholipid antibodies and hyperhomocysteinemia response to therapy with folic acid. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; Abstr. PO 421 (Poster).
37. Malinow M.R., Kang S.S., Taylor L.M. et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral occlusive disease. *Circulation* 1989; 79: 1180-1188.
38. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия при коронарной болезни сердца. Дис. ... д-ра мед наук. Барнаул; 2004. 139.
39. Shah P.K. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Amer. J. Cardiol.*, 1997; 79: 17-23.
40. Rosenson R.S., Tangey E.C., Casey L.C. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 1999; 353: 983-984.
41. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
42. Koh K.K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. *Cardiovasc. Res.*, 2000; 47: 648-657.
43. Ridker P.M., Rifai N., Clearfield M. et al. Air-Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. Measurement of C-reactive protein for targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1959-1965.
44. Seeger H., Mueck A.D., Lippert T.H. Fluvastatin increases prostacyclin and decreases endothelin production by human umbilical vein endothelial cells. *Int. J. Pharmacol. Ther.*, 2000; 38: 270-272.
45. Albert M.A., Danielson E., Rifai N. et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation (CRP evaluation (RPINCE)); a randomized trial and cohort study *JAMA*, 2001; 286: 64-70.
46. Hermander-Perera O., Perez-Sala D., Navarro-Antolin J. et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin-1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest.*, 1998; 101: 2711-2719.
47. Undas A., Celinska-Liwwenhoff M., Kaczor M., Musial J. New nonlipid effects of statin and their clinical relevance in cardiovascular disease. *Thromb. Haemost.*, 2004; 91 (6): 1065-1077.
48. Fuster V., Corti R., Fayad Z.A. et al. Integration of vascular biology and magnetic resonance imaging in the understanding of atherothrombotic and acute coronary syndromes. *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1 (7): 1410-1421.
49. Wassmann S., Laufs U., Mueller K. et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 105: 933-938.
50. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl. J. Med.*, 1999; 340: 115-126.
51. Scandinavian Simvastatin Survival Study (YS). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
52. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. Под ред. А.М. Светухина, З.С. Баркагана. М., 2000. 118 с.
53. Condorelli M., Ogiariello M., Dagianati A. et al. IPO-V2: A prospective, multicenter, randomized, comparative, clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents after acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 1994; 23 (1): 27-34.
54. Parodi F.A., Cataldi L. Sulodexide activity in peripheral vascular diseases of diabetic patients. *Gerontol.*, 1985; 33: 237-242.
55. Utratova J., Mayer J., Elbi L. et al. Experience with the preparation Sulodexide (VesselDue F) in diabetics with ischemic affection of the lower extremities. *Vnitr. Lek.*, 1993; 39 (6): 575-580.
56. Jialal I., Stein D., Balis D. et al. Effect of hydroxymethyl glutaric coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933-1935.
57. Шустов С.В. Контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности сулодексид у больных с периферической окклюзивной артериопатией. В кн.: Сулодексид. Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. М.; 2000. 76-88.
58. Berkowitz S.D., Marder V.J., Kosutic Y., Bauchman R.A. Oral heparin administration with a novel drug delivery agent (SNAC). *J. Thromb. Haemost.*, 2003; 1 (9): 1914-1919.
59. Uchiba M., Okajama K. Antithrombin III prevents LPS-induced vascular injury: novel biological activity of AT III. *Thromb. Haemost.*, 1997; 23: 583-590.
60. Shoab S.S., Porter J., Scurr Y.H. et al. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous disease – a prospective study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, 1999; 17 (4): 313-318.
61. Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H. et al. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease – a pilot study. *J. Vasc. Surg.*, 2000; 31 (3): 456-461.
62. Korthuis R.J., Gute D.C. Adhesion molecule expression in microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. *J. Vasc. Res.*, 1999; 36 (Suppl. 1): 15-23.
63. Galley P., Thiollet M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int. Angiol.*, 1993; 12 (1): 69-72.
64. Crowder J.E., Cohn J.B., Savitsky J.P. et al. Efficacy and safety of pentoxifyllin in heriatric patients with intermittent claudication. *Angiology*, 1989; 40: 795-802.

Поступила 20.01.2007

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ, ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ

Г.И. Костюченко

Алтайский филиал ГНЦ РАМН (руководитель З.С. Баркаган)

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, возрастной аспект, диагностика, коррекция
Key words: hyperhomocysteinemia, aged

Гипергомоцистеинемия (повышенное содержание аминокислоты гомоцистеина в крови) привлекла интерес исследователей в середине XX столетия. Вначале Butz и du Vigneaud в 1932 г. описали нарушение обмена метионина у детей, которое проявлялось гомоцистеинурией (в норме гомоцистеин в моче не определяется). В 1962 г. Savon и Neil установили, что гомоцистеинурия у детей связана с дефектом цистатион-β-синтазы и проявляется ранним развитием атеросклероза.

Вполне возможно, что эти факты так и остались бы незамеченными медицинской общественностью, если бы не дальнейшие исследования Килмера Мак-Килли — профессора кафедры патологии медицинского факультета Гарвардского университета.

Ученый предположил, что если высокая концентрация гомоцистеина способна повреждать сосуды у молодых людей, то, вероятно, меньшая концентрация гомоцистеина, действующая более длительное время, может вызывать сердечно-сосудистые заболевания у взрослых. Последующие исследования позволили ему сформулировать «гомоцистеиновую» теорию атеросклероза и в 1969 г. опубликовать основные ее положения.

В дальнейшем, благодаря исследованиям группы британских ученых под руководством L.A. Herker (1974, 1976), эта теория получила убедительное экспериментальное подтверждение. Было показано, что внутривенное введение в течение 3 мес раствора гомоцистеина обезья-

нам с исходным нормальным уровнем липидов в крови приводит к диффузному замещению эндотелия артерий бляшками и к типичному атеросклеротическому поражению интимы.

Однако, несмотря на очевидные факты, гипотеза К. Мак-Килли осталась не принятой широкой научной общественностью, поскольку ученые в те годы были увлечены холестериновой теорией атеросклероза.

В 90-е годы ситуация в научном мире кардинально изменилась и проблема гипергомоцистеинемии в патологии человека получила серьезный импульс к интенсивному изучению. Этому способствовали неоспоримые данные о важной роли гипергомоцистеинемии в патогенезе тромбоокклюзионных заболеваний

В настоящее время проблема гипергомоцистеинемии является одной из наиболее актуальных проблем медицины. За последние годы опубликовано более 7000 научных статей по изучению гипергомоцистеинемии в патологии человека, издано 7 монографий, ежегодно проводятся монотематические международные конференции по теоретическим и клиническим аспектам гипергомоцистеинемии.

В России углубленное изучение роли гипергомоцистеинемии, ее связи с системной воспалительной реакцией, выраженностью повреждения эндотелия, нарушением коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза при различных тромбоокклюзионных заболеваниях проводилось исследовательской группой, руководимой проф. З.С. Баркаганом [1].

Причины и патогенез гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин — серосодержащая аминокислота, не входящая в состав белка и в продукты питания, а являющаяся промежуточным продуктом обмена метионина. Метаболизм гомоцистеина происходит по двум путям: реметилирование и транссульфатирование. При реметилировании гомоцистеин получает метильную группу и образует метионин при участии фолиевой кислоты и метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) и V_{12} -зависимой метилтрансферазы (МТ). Альтернативный путь метилирования гомоцистеина осуществляется при помощи V_{12} -независимой бетаин-гомоцистеин-метилтрансферазы (БГМТ). Вследствие ограниченной тканевой доступности БГМТ не способна преобразовать значительное количество гомоцистеина, и поэтому в случае наследственного дефекта МТГФР и МТ она не может компенсировать нарушенный обмен. В процессе транссульфатирования гомоцистеин соединяется, при участии V_6 -зависимой цистатион- β -синтазы (ЦБС), с серином в необратимой реакции с образованием цистатиона.

Известно не менее 60 мутаций гена *CBS*. Самые частые из них I278T и G307S. Частота их проявлений в разных странах сильно варьирует. К настоящему времени описано 9 различных мутаций МТГФР. Практическое значение имеют два аллеля: термолabileльный аллель *C677-T* и аллель *A1298C* (иногда обозначается как *C1298A*). Аллель *C677-T* является результатом точечной мутации, при которой в позиции 677 аланин заменен на валин.

Наиболее изучена мутация *C677-T*, которая наследуется по аутосомно-рецессивному типу и встречается в различных популяциях США и Европы в гомозиготном носительстве у 10–20% населения, в гетерозиготном — у 40–60% жителей. Данные предварительных исследований, проведенных в России, позволяют с большой вероятностью предполагать примерно такое же распределение в носительстве гомозиготного и гетерозиготного варианта мутации *C677-T* у жителей России [5].

Регуляция скорости и эффективности метаболизма гомоцистеина зависит от ряда факторов: активности перечисленных ферментов у индивида, количества поступающего с пищей метионина, содержания в крови фолиевой кислоты, витаминов V_6 и V_{12} , а также от количества в клетках универсального донатора метиль-

ных групп — S-аденозилметионина. В случае нарушения метаболизма метионина и накопления гомоцистеина в клетке, срабатывает механизм выделения его избытка, что должно защитить клетку от цитотоксического и мутагенного действия гомоцистеина. Выделение избытка гомоцистеина из клеток и его дальнейший катаболизм путем транссульфатирования позволяет поддерживать оптимальный (нормальный) внутриклеточный уровень этой цитотоксичной аминокислоты.

Поскольку почки являются основным органом выделения гомоцистеина, то в случае их поражения уровень гомоцистеина в крови может возрастать. В нашей лаборатории установлено, что примерно у 80% больных сахарным диабетом типа 2 уровень гомоцистеина в крови превышает нормальный, причем от его исходной концентрации в крови зависит выраженность микроальбуминурии — маркера повреждения почек (С.А. Берестов, 2005). Наиболее выражена гипергомоцистеинемия у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, и выявляется практически в 100% случаев, обычно превышая 25 мкмоль/л.

На уровень гомоцистеина в крови могут влиять различные факторы (образ жизни, возраст, пол, некоторые заболевания, а также прием медикаментов):

Наследственные: точечные мутации в генах, ответственных за синтез ферментов: ЦБС, МТГФР, БГМТ.

Возраст и пол: возраст старше 55 лет, мужской пол, менопауза.

Питание, образ жизни: курение, недостаток витаминов группы В (фолиевая кислота, витамины V_6 , V_{12}), значительное потребление в пищу продуктов, богатых метионином (мясо, молочные продукты), потребление кофе (более 6 чашек в день), потребление крепких алкогольных напитков, атерогенная (богатая холестерином) диета.

Болезни: сахарный диабет типа 2, почечная недостаточность, злокачественные опухоли (рак молочной железы, яичников, поджелудочной железы, толстой кишки), пролиферативные заболевания, псориаз, V_{12} — дефицитная анемия, острый лимфобластный лейкоз, ревматоидный артрит и системная красная волчанка, гипотиреоз, муковисцидоз, старческая деменция и болезнь Альцгеймера.

Лекарственные препараты: холестирамин, колистепол и метформин (нарушают всасывание фолиевой кислоты и витамина В₁₂), метотрексат (подавляет активность МТГФР), противосудорожные (антагонисты фолиевой кислоты),

L-допа (повышает интенсивность трансметилирования), ниацин и теofilлин (вызывают дефицит витамина В₆), циклоспорин (ухудшает функцию почек), сульфаниламиды (тормозят синтез фолиевой кислоты), фибраты (вероятно, влияют на функцию почек), оральные контрацептивы (снижают уровень фолиевой кислоты).

Таким образом, гипергомоцистеинемия можно обозначить как нарушение метаболизма метионина вследствие точечных мутаций соответствующих генов и (или) дефицита витаминов группы В (фолиевой кислоты, В₆ и В₁₂), который проявляется повышением в крови концентрации гомоцистеина.

Гомоцистеин даже в небольшой концентрации обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию артерий, способен ингибировать циклооксигеназную активность в клетках эндотелия, в результате чего уменьшается продукция простаглицлина и в то же время усиливается продукция тромбосана А2 с повышением агрегационной активности тромбоцитов. Гипергомоцистеинемия сопровождается повышенной продукцией тканевого фактора, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена [4].

Эндотелиальные клетки и продуцируемый ими оксид азота выполняют важную регуляторную роль в обмене гомоцистеина. В нормальных условиях выделяемый клетками избыток гомоцистеина связывается в циркуляторном русле с эндотелиальным NO с образованием S-нитрозогомоцистеина, лишённого цитотоксического свойства и обладающего способностью вазодилататора и антитромбоцитарного агента. При гипергомоцистеинемии блокируется эндотелиальная NO-синтаза, уменьшается выработка NO и нарушается образование S-нитрозогомоцистеина.

Гомоцистеин способен индуцировать активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-СОА-редуктазы, что приводит к повышенному синтезу в клетках холестерина и отложению его в местах повреждения эндотелия.

При гипергомоцистеинемии пропорционально с ростом уровня гомоцистеина в крови по-

вышается содержание асимметричного диметиларгинина (АДМА) – эндогенного ингибитора синтазы оксида азота. Последние данные свидетельствуют о том, что АДМА является не только фактором, нарушающим функцию эндотелия, но и важным независимым маркером риска высокой смертности.

Помимо оксида азота, протективным свойством в отношении гомоцистеина обладает гепарансульфат, выстилающий эндотелиоциты. Однако в условиях гипергомоцистеинемии происходит снижение выработки эндотелием гепарансульфата.

В исследованиях нашей лаборатории было доказано, что гипергомоцистеинемия у больных коронарной болезнью сердца способствует повреждению эндотелия, что подтверждается повышенным уровнем в крови эндотелина I (табл. 1).

Можно сказать, что гипергомоцистеинемия всегда сопряжена с формированием эндотелиоза.

Дальнейшие исследования показали, что гипергомоцистеинемия не только способствует повреждению эндотелия сосудов, но и влияет на формирование и поддержание системной воспалительной реакции (табл. 2), что подтверждается повышенной концентрацией в крови у пациентов с гипергомоцистеинемией основных маркеров воспаления (фибриногена, интерлейкина-6, вчСРБ).

Системная воспалительная реакция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, проявляется индукцией провоспалительного фенотипа в артериальной стенке, что приводит к активации эндотелиальных адгезивных молекул, адгезии моноцитов и тромбоцитов, и в конечном итоге манифестируется атеротромботическими осложнениями.

Таблица 1

Концентрация эндотелина I (ЭТ-I) у больных коронарной болезнью сердца с разным исходным уровнем гомоцистеина в сыворотке крови (M ± m)

Уровень ГЦ, мкмоль/л	п, %	Средняя концентрация ЭТ-I, нг/мл	p<
До 11	20 (21)	0,31 ± 0,07	0,5
От 11,1 до 15	35 (36)	0,34 ± 0,05	0,5
От 15,1 до 20	23 (24)	0,48 ± 0,06	0,01
Более 20,1	19 (19)	0,59 ± 0,05	0,001

Примечание: p – в сравнении с контролем (ЭТ-I – 0,26 ± 0,05 нг/мл). ГЦ – гомоцистеин.

Таблица 2

Концентрация провоспалительных медиаторов (ИЛ-6, СРБ, ФН) у больных коронарной болезнью сердца с разным исходным уровнем гомоцистеина в крови (M ± m)

Группы больных по уровню ГЦ, мкмоль/л	Средняя концентрация в крови		
	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л	ФН, г/л
Всего больных КБС, n = 135	3,59 ± 0,51e	10,3 ± 341,6e	3,8 ± 0,16e
До 11, n = 46	2,70 ± 0,41в	6,5 ± 0,87e	3,6 ± 0,22a
От 11,1 до 15, n = 56	3,22 ± 0,23с	9,7 ± 1,43e	3,8 ± 0,19в
От 15,1 до 20, n = 18	3,93 ± 0,43e	9,8 ± 0,96e	4,3 ± 0,29e
Более 20,1, n = 15	4,89 ± 0,50e	12,5 ± 1,04e	4,1 ± 0,30e
Контроль (здоровые), n = 23	1,85 ± 0,15	3,3 ± 1,41	3,2 ± 0,26

Примечание: а – p < 0,5; в – p < 0,1; с – p < 0,05; д – p < 0,01; е – p < 0,001 по сравнению с контролем. КБС – коронарная болезнь сердца. ГЦ – гомоцистеин. СРБ – С-реактивный белок. ФН – фибриноген.

Гомоцистеин, обладая митогенным свойством в отношении гладкомышечных клеток кровеносных сосудов, способствует ускоренной их пролиферации, что проявляется утолщением интимы/меди артерий.

Таким образом, гипергомоцистеинемия является важным фактором, способствующим повреждению эндотелия. Эндотелиоз сопровождается системной воспалительной реакцией, активацией тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, повышением митотической активности сосудистых миоцитов, что в конечном итоге приводит к ускоренному развитию атеросклероза и сопряженному с ним тромбооклюзионному поражению сосудов.

Нормальный уровень гомоцистеина в крови. В настоящее время не существует общепринятой нормы для уровня гомоцистеина в сыворотке (плазме) крови. Уровень гомоцистеина в определенной степени может зависеть от возраста, пола, социальной группы, этнической принадлежности, характера питания и образа жизни, что следует учитывать при разработке нормы в каждой региональной лаборатории.

Уровень гомоцистеина повышается на протяжении жизни и у мужчин, и у женщин. Перед половой зрелостью дети обоего пола имеют одинаково низкий уровень гомоцистеина – в среднем 6 мкмоль/л. В период половой зрелости со-

держание гомоцистеина в крови заметно увеличивается, больше у мужчин, чем у женщин.

В течение жизни средняя концентрация гомоцистеина в крови увеличивается на 3–5 мкмоль/л. В возрасте 40–42 года различие в ней между мужчинами и женщинами составляет приблизительно 2 мкмоль/л, со средней концентрацией приблизительно 11 и 9 мкмоль/л соответственно. После менопаузы связанные с полом различия в концентрации гомоцистеина уменьшаются.

Повышение концентрации гомоцистеина у значительного числа пациентов в пожилом возрасте может быть следствием общего замедления метаболизма, недостаточного поступления фолата и витаминов В₁₂ и В₆ с пищей, вследствие атрофии слизистой оболочки желудка, снижения почечной функции и др.

Определить скрытую форму гипергомоцистеинемии некоторые авторы предлагают пробой с нагрузкой метионином (M.R. Malinow, A.G. Boston, R.M. Krauss 1999). Эта проба позволяет выявлять скрытый дефект метаболизма гомоцистеина, в том числе и вследствие гетерозиготной мутации цистатион-β-синтазы.

Исследуемый принимает внутрь метионин из расчета 100 мг/кг массы тела, спустя 2, 4, 6 и 8 ч определяют концентрацию гомоцистеина в крови, сравнивая ее с исходным значением. Наиболее оптимальным считается 2-часовой тест с нагрузкой метионином. Тест считается положительным, если уровень гомоцистеина в пробе с нагрузкой превышает исходный уровень на 2 стандартных отклонения.

Проба с нагрузкой метионином позволяет дополнительно выявить в среднем до 30% пациентов со скрытой латентной гипергомоцистеинемией.

В нашей лаборатории уровень гомоцистеина в сыворотке крови для практически здоровых лиц составил 8,5–11 мкмоль/л.

Большинство исследователей рекомендует снижать уровень гомоцистеина, если его концентрация достигает 11 мкмоль/л.

Классификация гипергомоцистеинемии. Учитывая литературные данные, а также собственный клинический опыт, мы предлагаем следующую классификацию гипергомоцистеинемий в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

1. Умеренная (легкая) гипергомоцистеинемия – от 11,1 до 15 мкмоль/л.

2. Средняя гипергомоцистеинемия – от 15,1 до 20 мкмоль/л.

3. Высокая гипергомоцистеинемия – более 20,1 мкмоль/л.

По нашим данным (Г.И. Костюченко, 2003), в Западной Сибири РФ гипергомоцистеинемия встречается чаще, чем в странах Запада и США.

В табл. 3 представлена частота гипергомоцистеинемии у больных коронарной болезнью сердца в зависимости от исходного уровня гомоцистеина в сыворотке крови, по данным нашей лаборатории.

Как видно из табл. 3, гипергомоцистеинемия встречается у 64% больных коронарной болезнью сердца, проживающих в Сибири.

Необходимо отметить, что частота и выраженность тромбоваскулярной патологии зависят от степени повышения уровня гомоцистеина в крови. Так, у пациентов с умеренной гипергомоцистеинемией тромбозы различной локализации встречались в 5–8 раз чаще, чем у пациентов с исходно нормальным уровнем гомоцистеина в крови.

При определении прогноза гипергомоцистеинемии у конкретного пациента желательно, помимо уровня гомоцистеина в крови, знать доминантный или рецессивный вариант точечной мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (C677-TT), сочетание гипергомоцистеинемии с наличием мутантных генов (особенно доминантного) существенно усугубляет клиническое течение заболевания и способствует более ранним осложнениям и высокой летальности больных в молодом возрасте.

Определение гомоцистеина в сыворотке крови. В настоящее время уровень гомоцистеина в крови определяется различными методами: высокоэффективной жидкостной хромато-

рафией, иммунологическим анализом. Рядом фирм созданы и предлагаются на рынке специальные приборы для автоматизированного определения гомоцистеина в крови.

Мы в своей лаборатории определяли уровень гомоцистеина в сыворотке крови иммуноферментным методом, используя диагностические наборы фирмы Axis, (Норвегия). Тест-система предназначена для количественного определения общего гомоцистеина в плазме (сыворотке) крови.

Преимуществом иммуноферментного метода является его высокая чувствительность (1 мкмоль/л общего гомоцистеина в сыворотке крови) и воспроизводимость, а также возможность исследования практически в любой лаборатории, которая имеет иммуноферментный анализатор.

Принцип метода. В предшествующей иммунному анализу специальной ферментативной реакции связанный с белком гомоцистеин восстанавливается до свободного гомоцистеина, который затем превращается в S-аденозил-L-гомоцистеин (SAH). Используемый в подготовительной процедуре фермент (SAH-гидролаза) обладает специфичностью только в отношении L-формы гомоцистеина, в которой он и присутствует в крови. Следующий этап исследования представляет собой конкурентный вариант твердофазного иммуноферментного анализа, который основан на конкуренции между SAH в образце и SAH, иммобилизованным в ячейках планшета, за сайты связывания с моноклональными анти-SAH антителами.

Сбор и подготовка образцов сыворотки крови к исследованию. Синтез гомоцистеина происходит в эритроцитах, поэтому взятую кровь очень важно отцентрифугировать настолько быстро, насколько возможно. Опыт показывает, что сыворотка крови должна быть отделена от сгустка крови в течение 30 мин после ее извлечения. Кровь целесообразно брать из вены в охлажденные пластиковые пробирки, которые необходимо хранить во льду до отделения сыворотки. Центрифугирование также желательно проводить в условиях охлаждения, используя рефрижераторную центрифугу. Образцы сыворотки крови (плазмы) могут храниться в холодильнике в течение 12 недель при 2–8 °С или 3 недели при комнатной температуре 18–25 °С.

Таблица 3

Распределение больных коронарной болезнью сердца в зависимости от уровня гомоцистеина в сыворотке крови

Уровень гомоцистеина, мкмоль/л	Больные, n, %
До 11	74 (34)
От 11,1 до 15	59 (27)
От 15,1 до 20	44 (20)
Свыше 20,1	43 (19)
Всего	220 (100)

При замораживании при -20°C образцы остаются стабильными в течение 8 мес.

Иктеричные, гемолизованные или хилезные образцы не влияют на результат в данной методике.

Для выполнения исследования на гомоцистеин необходим обычный иммуноферментный анализатор, отечественный или импортный.

Роль гипергомоцистеинемии в патогенезе тромбоскулярной патологии у пожилых. В настоящее время значительное число исследователей отводят гипергомоцистеинемии ведущее место в патогенезе атеросклероза и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы. Установлено, что риск инфаркта миокарда при гипергомоцистеинемии увеличивается в 3–4 раза, церебрального ишемического инсульта – в 4–6 раз, облитерирующего атеросклероза нижних конечностей – более чем в 5 раз, сочетанного тромбоза артерий и вен – соответственно в 15 раз, а риск повторного тромбоза при повышенном уровне гомоцистеина в крови возрастает в 5 раз (В.М. Шмелева, 2002; J.G. Ray, 1998).

Достоверно установлено, что мутация МТГФР (*C677-T*) в сочетании с гипергомоцистеинемией значительно чаще определяется у больных с коронарной болезнью сердца и ишемическим инсультом по сравнению с таковыми в общей популяции. Установлено, что у пациентов старше 50 лет с артериальной гипертонией и мутантным геном *C677-T*, не имевших клинических признаков других заболеваний (включая инфаркт миокарда, церебральный ишемический инсульт) и не лечившихся, в последующие 7 лет наблюдения возникали сердечно-сосудистые осложнения у 20% гомозиготных и только у 6% гетерозиготных лиц.

Гипергомоцистеинемия сопряжена с риском застойной сердечной недостаточности, особенно у пожилых людей. При наблюдении более чем 2500 пациентов в рамках известного Фремингемского исследования (1979–1999 гг.) было установлено, что более частая и быстро прогрессирующая сердечная недостаточность наблюдалась у пациентов с повышенным уровнем гомоцистеина в крови.

В исследовании, проведенном в 2003 г. группой ученых под руководством Jorge J. Janson (Бразилия), установлено, что гипергомоцистеинемия значительно чаще определяется в стар-

ших возрастных группах. Проведя одномоментное обследование 196 пожилых жителей Буэнос-Айреса и используя для сравнения нормальные референтные значения для взрослых в США, ученые выявили гипергомоцистеинемия у 69,8% участников: у 76,2% мужчин и 66,4% женщин.

По нашим данным, гипергомоцистеинемия относительно чаще встречается у пациентов с коронарной болезнью сердца старше 60 лет. У пожилых чаще и более высокий уровень гомоцистеина в крови (более 15,1 мкмоль/л).

Из табл. 4 видно, что в группе обследованных в возрасте менее 50 лет (74 человека) гипергомоцистеинемия выявлена в 46 случаях (62%), уровень гомоцистеина выше 15,1 мкмоль/л – у 25 (34%). У больных в возрасте от 50 до 60 лет, гипергомоцистеинемия была у 70 человек (60%), из них с уровнем гомоцистеина более 15,1 мкмоль/л – у 38 больных (35%). В группе больных старше 60 лет гипергомоцистеинемия выявлялась у 30 человек (78%), она превышала 15,1 мкмоль/л у 24 пациентов (63%).

Таким образом, наши исследования подтверждают данные о том, что выраженность гипергомоцистеинемии сопряжена с возрастом больных коронарной болезнью сердца, достоверно такая тенденция начинает прослеживаться в группе пациентов старше 60 лет.

Гипергомоцистеинемия значительно чаще бывает у больных с сахарным диабетом типа 2, по мнению исследователей, являясь важным предиктором тромбоокклюзионной патологии у них.

По нашим данным (Рудницкая Т.А., 2003), количество инфарктов миокарда и церебральных инсультов у больных сахарным диабетом типа 2 возрастает у пациентов с сопутствующей гипергомоцистеинемией (табл. 5).

Таблица 4

Гипергомоцистеинемия у больных коронарной болезнью сердца в разных возрастных группах

Группа	n	Число больных с гипергомоцистеинемией	
		более 11,1 мкмоль/л, n, %	более 15,1 мкмоль/л, n, %
До 50 лет	74	46 (62)	25 (34)
50–60 лет	108	70 (65)	38 (35)
Старше 60 лет	38	30 (78)	24 (63)
Всего	220	146 (66)	87 (39)

Таблица 5

Инфаркты и инсульты у больных сахарным диабетом типа 2 при разной концентрации гомоцистеина в сыворотке крови

Гомоцистеин, мкмоль/л	n	Тромботические эпизоды, n, %
Менее 11	22	4 (18,2) ^a
От 11,1 до 15	24	10 (41,6) ^a
От 15,1 до 30	32	9 (28,1)
Более 30,1	6	2 (33,3)

Примечание: а – статистически значимое различие между группами, $p < 0,05$.

По мнению британских исследователей, лицам старше 50 лет необходимо официально рекомендовать дополнительно принимать фолиевую кислоту с целью снижения уровня гомоцистеина в крови и повышения качества физического, психического здоровья, а также для продления жизни. Поскольку с продуктами питания в организм ежедневно может поступать максимум 300 мкг фолиевой кислоты, то в случае гипергомоцистеинемии диета будет неэффективной и в этом случае необходимо принимать лекарственные препараты или биодобавки с минимальной суточной дозой фолата 1 мг.

В исследовании, проводимом в Шотландии более 6 лет, участвовали пациенты старше 65 лет, которые регулярно принимали фолиевую кислоту в минимальной суточной дозе 600 мкг в сочетании с витаминами B₆ и B₁₂, были получены положительные клинические результаты. У пациентов улучшилось общее самочувствие, повысилась работоспособность, уменьшились сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт, инсульт).

В последние годы все больше исследователей отводит важную роль гипергомоцистеинемии в возникновении различных когнитивных нарушений, особенно в пожилом возрасте (старческое слабоумие, болезнь Альцгеймера).

По-видимому, есть общие механизмы в том, как развиваются болезнь Альцгеймера и сердечно-сосудистые заболевания. По крайней мере, известно, что 80% лиц с болезнью Альцгеймера страдают атеросклерозом. Болезнь Альцгеймера может отчасти быть связана с тем, что ухудшается кровоснабжение головного мозга и снабжение его важными питательными веществами.

В последние годы обнаружено, что при болезни Альцгеймера наблюдается нерегулируемое деление клеток головного мозга, этим напо-

миная мегалобластную анемию при дефиците цианокобаламина (витамина B₁₂). Дальнейшие исследования выявили при болезни Альцгеймера его выраженный недостаток в сочетании с высоким уровнем гомоцистеина в крови. В исследовательском проекте, который был запущен в 1988 г. и длился 10 лет, у пациентов, потребление витамина B₁₂ которыми было ниже нормы, болезнь Альцгеймера развивалась в 4 раза чаще, а у недостаточно потреблявших фолиевую кислоту – в 3 раза.

По мнению ученых, гипергомоцистеинемия может влиять на уровень нейротрансмиттеров в головном мозге. Исследования на культурах клеток убедительно показали, что гомоцистеин оказывает воздействие на нейроны и под его влиянием запускается их бесконтрольное деление. Считается также, что гомоцистеин может оказывать токсическое действие на нервные клетки.

Профилактика и коррекция гипергомоцистеинемии. Прием фолиевой кислоты с целью снижения гомоцистеина в крови впервые обосновал L. Brattstrom в 1988 г., который доказал, что высокие дозы фолатов (фолиевой кислоты) способны устранять гипергомоцистеинемиию.

Основным пищевым источником фолиевой кислоты являются: пивные дрожжи, печень, яичный желток, бобовые, зеленые овощные листья и др. Следует помнить, что фолиевая кислота легко разрушается при любой термической кулинарной обработке, консервировании, обдирке зерна, в связи с чем недостаточно ее поступление с пищей.

В последние 20–25 лет все чаще определяется недостаток витаминов и микроэлементов у людей разных социальных групп в различных странах мира. Причем этот недостаток отмечается повсеместно, не только в слаборазвитых странах, но и в регионах Западной Европы и США. Причиной этого, по мнению исследователей, являются произошедшие в последние десятилетия структурные изменения в почве, а также широкое применение современных технологий при приготовлении и хранении продуктов, что в конечном итоге существенно отразилось на структуре питания населения. Недостаточность витаминов и микроэлементов называют еще «скрытым голодом», так как это состояние длительно не проявляется клинически. В то же время недостаток каждого микронутриента может

привести к серьезным нарушениям в обмене веществ. Наиболее подвержены риску дефицитных состояний беременные, кормящие женщины, дети в критические периоды развития, а также пожилые люди, живущие в социально неблагоприятных условиях, ослабленные хроническими болезнями. По мнению специалистов, в России у большинства населения имеется хронический дефицит витаминов, включая и витамины группы В.

Кроме того, необходимо помнить, что витамины из продуктов питания усваиваются не в полном объеме, особенно у пожилых людей в связи с хроническими заболеваниями органов пищеварения. Диета, богатая фолиевой кислотой (1 мг/сут), витамином В₆ (12 мг/сут) и витамином В₁₂ (50 мкг/сут), не нормализует повышенного уровня гомоцистеина в крови.

Следовательно, потребление продуктов, богатых фолиевой кислотой, витаминами В₆ и В₁₂, с целью профилактики гипергомоцистеинемии целесообразно только при исходно нормальном уровне гомоцистеина в крови. В случае гипергомоцистеинемии диета будет неэффективной и в этом случае необходимо принимать лекарственные препараты или пищевые добавки с повышенным содержанием фолата.

В последние годы зерновые продукты в США и странах Западной Европы начали обогащать фолиевой кислотой с целью добиться массовой профилактики гипергомоцистеинемии и снижения заболеваемости, связанной с ней.

Для оптимальной коррекции гипергомоцистеинемии большинство авторов рекомендует витаминный комплекс, содержащий фолиевую кислоту, витамины В₆ и В₁₂, некоторые исследователи предлагают применять бетаин, однако его эффективность существенно уступает комплексу витаминов группы В.

Группой российских ученых под руководством проф. З.С. Баркагана впервые в России был разработан специальный препарат для коррекции гипергомоцистеинемии. Препарат прошел широкую клиническую апробацию, зарегистрирован в Фармкомитете РФ и рекомендован Минздравом РФ для применения в кардиологической и терапевтической практике.

В настоящее время препарат под фирменным названием «ангиовит» производится ЗАО «Алтайвитамины» в таблетках, покрытых защитной оболочкой, содержащих 5 мг фолиевой

Таблица 6

Влияние витаминного комплекса ангиовит на уровень гомоцистеина в крови больных коронарной болезнью сердца (M ± m)

Группы	n	Уровень гомоцистеина мкмоль/л		
		до лечения	спустя 2 мес после лечения	P
Пациенты с КБС:	94	15,6 ± 2,05	11,2 ± 1,52	0,003
с исходной ГГЦ	86	17,4 ± 2,38	12,0 ± 2,31	0,001
без ГГЦ	8	7,0 ± 0,40	6,5 ± 0,50	0,5
Группа сравнения (больные КБС)	23	16,4 ± 2,25	15,9 ± 2,39	0,5

Примечание. КБС – коронарная болезнь сердца. ГГЦ – гипергомоцистеинемия.

кислоты, витамина В₆ – 4 мг и витамина В₁₂ – 0,004 мг.

Курс лечения ангиовитом проводится при наличии у пациента гипергомоцистеинемии или по клиническим показаниям (табл. 6) в течение 2 мес по 1 табл. утром и вечером. Затем, обычно в течение 4 мес, рекомендуется поддерживающая (уменьшенная) доза препарата (1 табл. через день).

После полного курса терапии (2 мес основной курс + 4 мес поддерживающий) и достижения целевого уровня гомоцистеина в крови (не более 10 мкмоль/л) лечение можно прекратить. Спустя 6 мес его желательно повторить.

В нашей лаборатории установлено, что при 2-месячном курсе лечения ангиовитом в 89% случаев произошло снижение уровня гомоцистеина в среднем на 28% (с 15,6 ± 1,05 мкмоль/л до 11,2 ± 1,52 мкмоль/л (p < 0,003), причем у больных с исходной гипергомоцистеинемией снижение было более выраженным – с 17,4 ± 2,38 мкмоль/л до 12,0 ± 2,31 мкмоль/л (p < 0,001), в среднем – на 31%, тогда как у пациентов с исходным нормальным уровнем гомоцистеина – лишь с 7 ± 0,40 мкмоль/л до 6,5 ± 0,5 мкмоль/л (p > 0,05), в среднем – на 15%. У 39% больных с гипергомоцистеинемией уровень гомоцистеина в крови полностью нормализовался, а у остальных, кроме 4 больных (11%), снизился, но не достиг нормальных значений. При дальнейшем лечении (спустя 4 мес) удалось добиться нормализации уровня гомоцистеина в крови и у этих 4 больных.

Изучение эффекта гомоцистеинкорректирующей терапии при помощи ангиовита позволило нам установить, что параллельно с нормализаци-

ей уровня гомоцистеина в крови наблюдается также снижение концентрации маркеров эндотелиоза и воспаления — эндотелина-1 и vСРБ.

В нашей клинике (А.И. Дуда, 2003) было установлено, что в 90% случаев на фоне лечения витаминным комплексом ангиовит у больных коронарной болезнью сердца улучшалась перфузия миокарда (по данным эмиссионной томосцинтиграфии).

Таким образом, полученные нами результаты, свидетельствующие об уменьшении проявлений эндотелиоза и выраженности воспалительной реакции при гомоцистеинкорректирующей терапии имеют, по нашему мнению, принципиально важное значение, поскольку они не только подтверждают патогенетическую связь гипергомоцистеинемии с эндотелиозом и воспалительной реакцией, но и указывают на возможность комплексной коррекции этих изменений при помощи препарата ангиовит.

Опыт применения гомоцистеинкорректирующей терапии с использованием препарата ангиовит у более чем 2500 пациентов свидетельствует о высокой его эффективности и безопасности

у больных с различной патологией (коронарная болезнь сердца, ишемический инсульт, венозный тромбоз, сахарный диабет типа 2 и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. Патология кровообращения и кардиохирургия 2002; 1: 65-71.
2. Костюченко Г.И. Гипергомоцистеинемия при коронарной болезни сердца в условиях Западной Сибири (диагностика, частота, связь с маркерами воспаления и повреждения эндотелия, фармакологическая коррекция). Дис. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2004. 135.
3. Рудницкая Т.А. Частота, значимость и коррекция гипергомоцистеинемии при сахарном диабете 2 типа. Дис. ... канд. мед. наук. Барнаул; 2003. 110.
4. Сидоренко Г.И., Мойсенко А.Г., Колядко М.Г. и др. Роль гомоцистеина в тромбо- и атерогенезе. Возможности и перспективы витаминной коррекции. Кардиология 2001; 3: 56-61.
5. Шмелева В.М., Капустин С.Н., Салтыкова Н.Б. и др. Гипергомоцистеинемия и полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы, как фактор риска развития артериальных и венозных тромбозов и атеросклеротического поражения сосудов. Тромбоз, гемостаз и реология. Приложение. 2001; 1 (5): 144-145.

Поступила 20.01.2007

Вы можете помочь здравоохранению и больным

Примите участие в комментировании протоколов ведения больных!

С 1997 года идет создание нормативных документов в области стандартизации и управления качеством в здравоохранении. Для того чтобы обеспечить открытость процесса создания нормативных документов и его высокое качество, существует возможность общественного комментирования проектов документов. Впервые рецензирование нормативных документов стало возможно в сети Интернет. На Интернет-сайте Общества фармакоэкономических исследований приведены проекты нескольких протоколов ведения больных, разработка которых ведется Техническим комитетом по стандартизации ТК 466 «Медицинские технологии» Ростехрегулирования. Нозологии, по которым создаются протоколы, включают: болезнь Виллебранда, пролежни, частичное отсутствие зубов, полное отсутствие зубов, железодефицитная анемия, болезнь Паркинсона, эпилепсия, лейомиома матки, инсульт, рассеянный склероз, гемофилия. Для того чтобы прокомментировать документ или внести предложения, необходимо заполнить специальную анкету. В соответствии с правилами государственной системы стандартизации по результатам рецензирования нормативного документа составляется сводка отзывов. Каждое предложение и замечание рассматриваются в отдельности, по каждой позиции принимается обоснованное решение. Информация о результатах рецензирования представляется вместе с другими документами в Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии в ходе утверждения проекта национального стандарта.

**Все проекты протоколов ведения больных доступны по адресу:
www.rsporg.ru**

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.151.5

**ДВС-СИНДРОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ –
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА,
КЛИНИКИ И ТЕРАПИИ**

З.С. Баркаган

Ключевые слова: ДВС-синдром, пожилые
Key words: disseminated intravascular clotting, pathogenesis, clinics, therapy

ДВС-синдром (синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови) – широко распространенный в клинической практике общепатологический процесс, характеризующийся диссеминированным свертыванием и агрегацией клеток крови в микрососудах органов-мишеней, обозначаемых также как «шок-органы», блокадой микроциркуляции в них с развитием вторичного синдрома полиорганной недостаточности и тромбгеморрагий различной локализации (схема). В пожилом возрасте этот синдром протекает вяло, зачастую волнообразно, с взрывными обострениями, частым сочетанием процесса с тромбозом магистральных сосудов, инфарктом органов (сердца, мозга, надпочечников, селезенки и др.) с выраженным болевым синдромом.

В связи с этим разграничение у этих больных ДВС- и политромботического синдромов представляет зачастую большие трудности, причем сочетание этих двух процессов нередко знаменует развитие у пациента терминального состояния. Признаками этой катастрофы служат внезапное нарушение гемодинамики в органах на фоне острых болевых ощущений, немотивированное развитие геморрагий на коже и слизистых оболочках, особенно в области век, глазных яблок, на слизистой оболочке рта в сочетании с носовым и желудочно-кишечным кровотечением при одновременном возникновении инфаркта органов. Развитие в такой ситуации полиорганной недостаточности – легочно-сердечной, церебральной, почечной, в том числе и немотивированного гепаторенального синдрома, служит свидетельством связи патологического процесса с ДВС-синдромом.

Патогенез последнего в пожилом возрасте часто связан с обострением вялотекущей инфекции (бактериальный эндокардит, урогенитальный сепсис и др.) либо с наличием опухолевого процесса, локальные проявления которого могут обнаружиться намного позже.

Особенно тяжело протекает ДВС-синдром на фоне миелодиспластического процесса – при нейтропении, агранулоцитозе и др., а также при лейкозах.

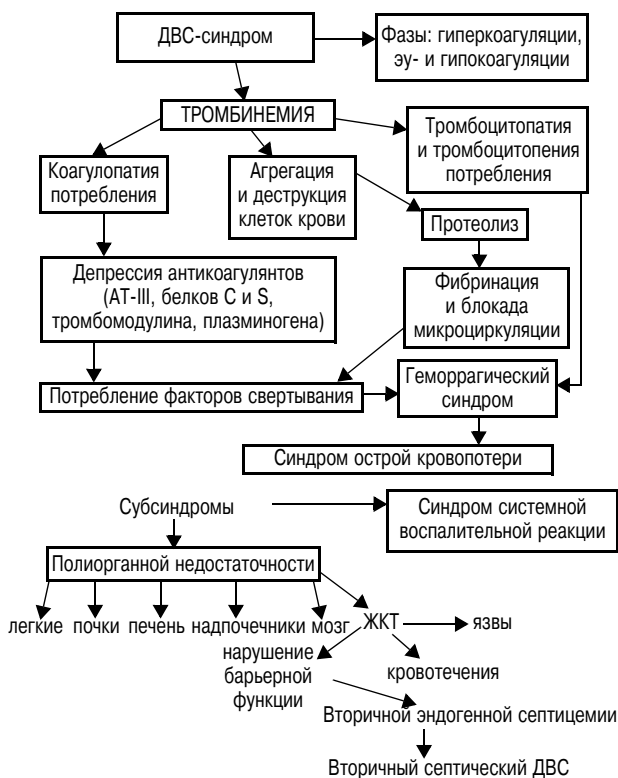


Схема патогенеза ДВС-синдрома (по З. С. Баркагану).

Клинические проявления ДВС-синдрома зачастую сочетаются с его лабораторными признаками — гипертромбоцитозом или, наоборот, с тромбоцитопенией потребления в сочетании со спонтанной гиперагрегацией тромбоцитов, повышенной деструкцией (фрагментацией) эритроцитов в периферической крови, признаками активации и истощения свертывающей системы крови — повышением уровня фибриногена и фибрин-мономерных комплексов, тромбинемией и др.

Таким образом, ДВС-синдром является типовой неспецифической реакцией организма на воздействие патогенных факторов, которые у лиц пожилого возраста зачастую протекают стерто, но с немотивированным тромбозом и геморрагией разной локализации, а зачастую с преобладанием полиорганной недостаточности.

Особо следует подчеркнуть, что основными проявлениями ДВС-синдрома у людей пожилого возраста могут стать симптомы бактериальной эндотоксемии или волнообразно текущего сепсиса с признаками системного поражения желудочно-кишечного тракта. Этот синдром протекает с острой схваткообразной болью в эпигастрии или по ходу толстой кишки, развитием кровоточащих эрозий желудка и кишечника (кровавая рвота, кровь в кале, мелена), нарушением барьерной функции слизистой оболочки кишок с проникновением кишечной микрофлоры в общий кровоток и вторичной септициемией. При этом происходит трансформация первично асептической формы ДВС-синдрома в септическую с повышением температуры тела, ознобом, потом, нейтрофильным лейкоцитозом со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нарастанием РОЭ. Забегая вперед, укажем, что в силу высокой вероятности такой трансформации ДВС-синдрома с момента установления диагноза внутрь назначают так называемые энтеральные антибиотики, а при уже развившемся сепсисе — внутривенное введение в достаточных дозах комплекса антибиотиков широкого спектра действия, не обладающих нефротоксичностью (поскольку при ДВС-синдроме всегда одновременно развивается более или менее выраженная острая почечная недостаточность). Для устранения последней вводят препараты, стимулирующие диурез (по общим правилам реанимации), а в наиболее тяжелых случаях применяют гемодиализ.

В связи с тем, что при ДВС-синдроме закономерно возникает полиорганная недостаточность, важное значение при курации больных имеет не только контроль за основными пара-

метрами системы гемостаза, но и динамическое исследование показателей функции органов дыхания и газообмена (с ранним подключением при необходимости искусственной вентиляции легких), гемодинамики (в первую очередь центрального венозного давления), определение параметров кислотно-основного баланса, уровня электролитов в крови, контроль за диурезом в сопоставлении с водной нагрузкой, динамикой содержания в крови мочевины, креатинина, свободного гемоглобина в сыворотке (что важно для оценки степени гемолиза), билирубина и печеночных аминотрансфераз в связи с частым развитием гепаторенального синдрома. Четкий динамический учет всех этих показателей обычно осуществляется в реанимационных отделениях, куда помещают больных в терминальном и критическом состоянии, к которому принадлежит и ДВС-синдром.

Одновременно необходим динамический контроль за клеточным составом крови, степенью фрагментации эритроцитов и динамикой числа тромбоцитов в крови, параметрами коагулограммы, характеризующими динамику общей свертываемости крови (активированное парциальное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс), фибриногена, фибрин-мономерных комплексов и тромбинемии (фрагменты протромбина 1 + 2 и др.). Следует учитывать, что при ДВС-синдроме закономерно истощается запас в крови физиологических антикоагулянтов (протеина С, антитромбина III), компенсация которых имеет важное значение для предупреждения и купирования некротических осложнений (на коже, пальцах, ушных раковинах, в области молочных желез и др.), развития тромбоза и инфаркта органов.

Наряду с блокадой микроциркуляции, стазом крови в микрососудах и тромбозом вен и артерий при ДВС-синдроме закономерно возникают более или менее массивные геморрагии на коже и слизистых оболочках, кровотечения из носа, желудка, кишечника, матки, причем в терминальном периоде эти кровопотери могут в совокупности достигать очень большой величины (до 3–4 л и более), что ведет к трансформации процесса в тяжелый геморрагический шок.

Базисной терапией во все периоды эволюции ДВС-синдрома, начиная с его гиперкоагуляционной или переходной фазы, служат ежедневные трансфузии отогретой до 38–40°C свежезамороженной плазмы. Объем ежедневно вводимой плазмы должен быть не менее 1 л (в тяжелых случаях и при фоновой плазмо- и крово-

потере — до 2–3 л в сутки). Введение плазмы обеспечивает гемодилюцию и восстановление микроциркуляции в шок-органах и тем самым ослабляет симптоматику полиорганной недостаточности, а с другой стороны, компенсирует убыль компонентов свертывающей системы крови и физиологических антикоагулянтов. Дополнительно при необходимости больному можно вводить внутривенно рекомбинантные протеин С и антитромбин III, которые недавно появились на фармацевтическом рынке.

Следует особо подчеркнуть, что введение плазмы всегда должно предшествовать возникновению кровопотери и трансфузии эритроцитарной массы, ибо при противоположном порядке введения компонентов крови усиливаются полиорганная недостаточность и тромбоз сосудов.

Трансфузии плазмы можно «прикрывать» введением в нее 2500–5000 ЕД гепарина на каждую 0,5-литровую дозу, но при уже развившемся тяжелом геморрагическом синдроме и исходной гипокоагуляции или несвертываемости крови гепаринизация вообще не показана.

Потенцируют эффект свежезамороженной плазмы, как указывалось выше, концентраты протеина С и антитромбина III. В последнее время с этой же целью применяется тромбомодулин — рецепторный мембранный гликопротеид, связывающий и блокирующий циркулирующий в крови тромбин.

К комплексной терапии ДВС-синдрома часто присоединяют внутривенное капельное введение больших доз антипротеаз — контрикала или апротинина — с целью ослабить дистрофические изменения в органах-мишенях.

В терминальном периоде ДВС-синдрома — в фазе несвертываемости крови как в сосудистом русле, так и в крови, вытекающей из органов при кровотечении (полное или почти полное отсутствие сгустков), традиционно применяют трансфузию концентратов донорских тромбоцитов — по 4–6 доз в сутки.

В последнее время в нашей клинике и в лечебных учреждениях, сотрудничающих с нами, с этой целью стали внутривенно вводить концентрат рекомбинантного активированного фактора VII (препарат НовоСэвен) в разовой дозе 90–120 мкг/кг. При необходимости препарат можно вводить повторно с интервалами в 3–4 ч.

Во всех случаях использования препарата НовоСэвен в первые минуты и часы после начала геморрагического синдрома у большинства наших больных происходила быстрая (в течение 15–20 мин) остановка кровотечения. Поэтому

мы считаем этот метод лечения наиболее перспективным в терминальном периоде ДВС-синдрома.

Вполне понятно, что профилактика и терапия ДВС-синдрома может быть успешной лишь в том случае, если наиболее рано и эффективно устранять причину его развития, т. е. проводить полноценную этиотропную терапию патологических процессов, потенциально угрожающих развитием этого синдрома, в первую очередь неопластических и их инфекционно-септических осложнений.

В целом же разработанные в последние десятилетия методы комплексной патогенетической терапии позволили значительно улучшить прогноз при этом распространенном в клинической практике, в том числе и в гериатрии, катастрофическом процессе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Узловые вопросы комплексной терапии острого и подострого ДВС-синдрома. Вестн. интенсив. тер. 1992; 1: 11-17.
2. Мачабели М.С. Тромбогеморрагический синдром. Пробл. гематол. 1981; 1: 48-54.
3. Баркаган З.С., Лычев В.Г. Распознавание синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания: методология и экспертная оценка. Лаб. дело. 1989; 7: 30-35.
4. Баркаган З.С., Тамарин И.В. Оценка степени повреждения эритроцитов при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови. Лаб. дело. 1988; 4: 35-39.
5. Баркаган З.С. Уроки ДВС-синдрома: основные закономерности патогенеза, развитие субсиндромов и обоснование односторонней контролируемой терапии. В кн.: Проблемы физиол. и патол. системы гемостаза. Труды пробл. комиссии РАМН. Барнаул; 2000. 231-236.
6. Баркаган З.С. ДВС-синдром и тромбоцитопеническая пурпура при онкогематологических заболеваниях. Вестн. гематол. 2005; 1 (3): 14-17.
7. Васильев С.А., Воробьев А.И., Городецкий В.М. Терапия острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. *Materia medica*. 1997; 1 (13): 23-26.
8. Баркаган З.С. Патогенез, диагностика и принципы терапии ДВС-синдрома. *Materia medica*. 1997; 1 (13): 5-14.
9. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: Медицина, 1993. 160 с.
10. Маджуга А.В., Солонова О.В., Елизарова А.Л. и др. ДВС-синдром в онкологии. *Materia medica*. 1997; 1 (13): 45-52.
11. Макаров В.М. Лекарственные средства для лечения ДВС-синдрома. *Materia medica*. 1997; 1 (13): 57-43.
12. Клинические аспекты рассеянного внутрисосудистого свертывания крови (под ред. Б.М. Щепотина). Киев; 1982. 220 с.
13. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Л.М. Внутрисосудистое свертывание крови. Киев; 1989. 180 с.
14. Зербино Д.Д., Лукашевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. М.: Медицина; 1989. 110.
15. Руководство по гематологии. Том 3. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Ньюдиамед; 2005.

Поступила 05.02.2007

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ И МЕТОДЫ

А.П. Момот, З.С. Баркаган

Алтайский филиал ГУ Гематологический научный центр РАМН, г. Барнаул

Ключевые слова: система гемостаза, пожилые, цель и методы исследования

Key words: atherogenesis stem cells, bone marrow

Исследование и коррекция системы гемостаза при старении имеет принципиально важное значение для улучшения качества жизни и снижения смертности в пожилом и старческом возрасте. Это связано с известной биологической закономерностью, согласно которой на позднем этапе жизни наряду с изменением сосудистой стенки нарушается баланс между про- и антикоагулянтами, а также компонентами фибринолитической системы крови, что в целом обуславливает склонность к тромбообразованию. Данные изменения, наслаиваясь на воздействие других факторов – атеросклероза, сердечной и легочной недостаточности, сахарного диабета типа 2, облитерирующего поражения артерий и склонности к венозному тромбозу и тромбоэмболии легочной артерии, способны привести к тяжелым гемодинамическим нарушениям и летальному исходу. С другой стороны, жизненно важен и вопрос потенциального развития кровотечений у пожилых людей, которые могут возникать вследствие недостаточного контроля за антитромботической терапией.

Сразу оговоримся, что правильная трактовка патологии гемостаза в пожилом и старческом возрасте возможна при учете других маркеров поражения сосудов, эндотелиоза и метаболических нарушений. Так, например, при гипергомоцистеинемии в сочетании с повышением уровня эндотелина-1 в плазме крови риск тромботических осложнений резко возрастает. Такими же факторами риска являются атеросклеротическое поражение кровеносных сосудов раз-

личных органов и многочисленные виды патологии, такие, как эритремия, полиглобулия, гипертромбоцитозы, внутрисосудистый гемолиз, гиперлипидемия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет типа 2, дисметаболический синдром, гипергомоцистеинемия и алиментарный дефицит фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂, избыточная масса тела, абдоминальный тип

Таблица 1

Маркеры активации тромбоцитов
[18,31, с дополнениями]

Маркеры	Характеристика сдвигов
Адгезия тромбоцитов на коллагене	Повышение
Спонтанная гиперагрегация тромбоцитов в крови [10]	Повышение
Морфофункциональный метод определения внутрисосудистой активации тромбоцитов по А.С. Шитиковой [27]	Увеличение числа циркулирующих в крови агрегатов тромбоцитов
Стимулированная агрегация тромбоцитов в плазме, индуцированная АДФ, коллагеном, адреналином	Повышение
Обтурация тромбоцитами решетки в аппарате PFA-100 (анализатор функции тромбоцитов)	Ускорение
Тромбоксан В2 (ТхВ2) в моче (норма: 90 ± 20 пг/мл)	Повышение
Продолжительность жизни в циркуляции меченных радионуклидами тромбоцитов	Укорочение времени существования тромбоцитов в кровотоке. Возможные причины: убыль на тромбообразование, наличие антитромботических антител, депонирование в органах

ожирения, артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, онкологические заболевания, иммобилизация и параличи, малая подвижность, сидячий образ жизни, длительные авиаперелеты, курение, особенности питания (мясная и жирная пища), травмы и большие ортопедические операции, аутоиммунные воспалительные процессы и тромбоваскулит, гематогенные тромбофилии (дефицит и аномалии физиологических антикоагулянтов, факторов свертывания крови, компонентов фибринолитической системы).

Без учета всех этих особенностей исследование лишь одной гемостазиограммы становится намного менее информативной для определения основных механизмов генеза тромботического процесса.

Очень часто у больных пожилого и старческого возраста в анамнезе и при контрольном дуплексном сканировании сосудов отмечаются и ишемия органов, облитерация сосудов нижних конечностей. У таких больных помимо исследования проходимости сосудов ультразвуковыми методами важно определять маркеры активации свертывания крови и гипер- или гипифибринолиза. К повышению уровня маркеров тромбинеми и тромбозу могут привести и латентные онкологические заболевания. В таких случаях необходимо определение онкомаркеров, что имеет первостепенное значение в доклинической диагностике рака и своевременного оказания помощи больным с учетом того, что с каждым 10-летием онкологическая заболеваемость увеличивается на 14–25% [34].

Далее приводится краткая информация о главных сдвигах в системе гемостаза, выявление которых способно помочь клиницисту распознать высокую тромбогенность и выбрать правильную тактику ведения больного пожилого и старческого возраста.

Общей закономерностью для людей данной возрастной категории является формирование протромботического сдвига, который идентифицируется по данным анамнеза, исследования кровеносных сосудов и лабораторным параметрам системы гемостаза. К наиболее значимым лабораторным сдвигам относятся маркерные проявления гемореологических нарушений, эндотелиоза, гиперактивации тромбоцитов, повышение содержания в крови свидетелей активации свертывания крови и фибринолиза, объединяемых в число маркеров тромбогенной опасности.

Свидетели гемореологических нарушений.

Общеизвестна склонность к тромбозу, инфаркту органов и гангрене конечностей больных с полицитемией или полиглобулией, а также тромбоцитемией. Эти нарушения гемостаза часто характеризуются сочетанием тромботических и геморрагических проявлений, причем при тромбоцитемии описан так называемый тромбоцитемический парадокс — преобладание склонности к тромбозу при содержании тромбоцитов в крови в пределах $500-1200 \times 10^9/\text{л}$ и преобладание кровоточивости при более высоком их количестве [2].

При полицитемии склонность к тромбозу, ишемии и инфаркту органов бывает, как правило, тем большей, чем более высоки уровень гемоглобина и число эритроцитов в крови, гематокритный показатель, а также замедленное РОЭ. У этих пациентов может быть также повышено содержание тромбоцитов в крови и увеличен уровень их спонтанной агрегации. На эти простые и вместе с тем не всегда правильно учитываемые ориентиры должен опираться лечащий врач при определении степени риска у больных тромбоишемических осложнений.

Опыт нашего центра показывает, что эти общедоступные ориентиры не всегда правильно учитываются и оцениваются лечащими врачами, чему в немалой степени способствуют ошибочные нормативы клеточного состава крови и РОЭ, приводимые в различных руководствах. В них верхняя граница нормального содержания эритроцитов в крови часто определяется у мужчин в $5,1-5,5 \times 10^{12}/\text{л}$, а нормальная РОЭ — в пределах 1–10 мм/ч. Между тем многочисленные контрольные исследования показывают, что содержание эритроцитов в крови, превышающее $5 \times 10^{12}/\text{л}$ с соответствующим высоким содержанием гемоглобина, нежелательно, поскольку чаще осложняется тромбозом коронарных, мозговых и периферических кровеносных сосудов. Точно также замедление РОЭ менее 4 мм/ч говорит о повышении вязкости крови и склонности к тромбозу, в чем гематологи убеждаются при исследовании больных с полицитемией, у которых РОЭ в большинстве случаев замедлена до 0,5–2 мм/ч. В подобных случаях, как убедительно показывает многолетний клинический опыт нашего центра, быстро выполненная гемодилюция с помощью повторных кровопусканий с адекватным замещением удаленной крови обычными кровезаменителями

либо с помощью сеансов эритроцитафереза с одновременным введением антиагрегантов (аспирин, клопидогрель) позволяет приостановить тромботический процесс, предупредить его прогрессирование и рецидивирование [2–4]. Аналогичным образом действует и гирудотерапия [1].

Значение гиперактивации тромбоцитов. Повышенная адгезивность и агрегационная способность тромбоцитов может быть определена по нарастанию в циркулирующей крови молекулярных маркеров активации этих клеток (фактора 4, β-тромбоглобулина и др.), а также по ряду функциональных тестов, приведенных в табл. 1.

Повышенная функция тромбоцитов (гиперагрегационный синдром) часто наблюдается у больных атеросклерозом, при облитерации периферических артерий, ишемии мозга и сердца, при сахарном диабете типа 2 и метаболическом синдроме.

Применение минидоз аспирина (70–160 мг/сут) у аспириночувствительных пациентов, длительная, в течение года и более, терапия клопидогрелем в суточной дозе 75 мг позволяет

Таблица 2

Основные маркеры эндотелиоза сосудов [18,31, с дополнениями]

Маркеры	Ориентировочное среднее значение нормы
Повышение концентрации и мультимерности фактора Виллебранда в плазме	До 25 мкг/мл (0,46–1,46 МЕ/мл)
Повышение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена в плазме	1,4 ± 0,7 нг/мл
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена в плазме	3,1 ± 1,3 нг/мл
Повышение уровня эндотелина 1 в плазме	307 ± 72 нг/мл
Повышение уровня тромбомодулина в плазме	5,22 ± 2,63 нг/мл
Баночная проба Вальдмана [16]	Положительный результат пробы оценивается при увеличении количества макрофагов (эндотелиоцитов) в зоне наложения банки более чем в два раза
Повышение содержания эндотелиоцитов в крови цитометрическим методом с использованием антиэндотелиальных антител	В норме <0,1 клетки/мкл
Манжеточная проба Ойвина в модификации В.П. Балуды и др. [10]	Снижение фибринолитического ответа на дозированную компрессию сосудов

Таблица 3

Свидетели активации свертывания крови и фибринолиза [18,31, с дополнениями]

Маркеры	Ориентировочное среднее значение нормы
Укорочение активированного парциального тромбопластинового времени	28–40 с
Ускорение генерации тромбина в тесте генерации тромбина (флоориметрически) [24]	–
Повышение уровня тканевого фактора в плазме	147 ± 17 нг/мл
Повышение уровня фрагмента протромбина 1 + 2 в плазме	0,57 ± 0,33 нг/мл (0,10–1,06 нмоль/л)
Повышение содержания в плазме комплекса тромбин-антитромбин III	2,1 ± 1,3 нг/мл
Повышение содержания в плазме фибринопептида А	2,0 ± 0,6 нг/мл
Повышение содержания в плазме фибрин-мономера	0,99 ± 0,27 мкг/мл
Повышение уровня растворимого фибрина (растворимых фибрин-мономерных комплексов) в плазме по данным орто-фенантролинового теста	3,38 ± 0,02 мг/100 мл
Повышение уровня тканевого активатора плазминогена в плазме	3,1 ± 1,3 нг/мл
Повышение уровня в плазме фрагмента D фибриногена	247 ± 27 нг/мл
Повышение уровня в плазме D-димера фибрина	163 ± 54 нг/мл
Повышение концентрации в плазме комплекса плазмин-антиплазмин	<8 нмоль/л

в определенной степени затормозить прогрессирование этой тромбофилии, снизить частоту ее осложнений.

Эндотелиоз и его диагностика. В табл. 2 обозначены основные маркеры эндотелиоза, которые могут быть использованы в диагностике. Весьма информативной, по данным нашего центра, является баночная проба Вальдмана, которая бывает более показательной, чем подсчет эндотелиоцитов в циркулирующей крови. Прямыми свидетелями поражения эндотелия является также повышение содержания в крови больных эндотелина-1, фактора Виллебранда, тромбомодулина и др. [17,19,20].

Активация свертывания крови и механизмов фибринолиза. Определение маркеров активации системы гемостаза имеет определяющее значение для выявления риска венозного и артериального тромбоэмболизма, в диагностике уже состоявшегося тромбоза (табл. 3).

Динамика представленных показателей характеризует достаточность и эффективность медикаментозной профилактики и терапии различных видов внутрисосудистого свертывания крови.

Метаболические протромботические сдвиги. В пожилом и старческом возрасте причина тромбоза может быть связана с метаболическим синдромом, диабетом типа 2, атеросклерозом, гипергомоцистеинемией, сердечной недостаточностью, онкологическими заболеваниями.

Все эти виды тромбофилий характеризуются сложным нарушением в разных звеньях системы гемостаза — от выраженного эндотелиоза до гиперагрегационного и гиперкоагуляционного синдрома, а также проявлений недостаточности фибринолитической системы, высокого содержания в крови онкомаркеров и опухолевых прокоагулянтов. Выявление и устранение этих нарушений и факторов патологии, в частности нарушений углеводного и липидного обмена, гипергомоцистеинемии и эндокринной недостаточности в сочетании с коррекцией тромбоцитарных нарушений антиагрегантами (аспирин, клопидогрель) и антикоагулянтами (гепарины, пентасахариды, дерматансульфат и др.) позволяет намного улучшить прогноз при этих разновидностях тромбофилических состояний.

Особо следует подчеркнуть важность определения и последовательного устранения у пожилых людей гипергомоцистеинемии. Последняя в выраженной форме встречается у 30–60% больных с коронарной болезнью сердца, облитерирующими заболеваниями артерий конечностей и диабетом типа 2 [20].

В исследованиях нашего центра выявлена четкая связь между частотой и тяжестью тромбоэмболических эпизодов и степенью повышения содержания в сыворотке крови гомоцистеина ($r = 0,69$; $p < 0,02$). Диагностика гипергомоцистеинемии базируется на выявлении повышенного уровня гомоцистеина (11 мкг/мл и более) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа или хроматографически, а также по оценке нарушения синтеза метилентетрагидрофолатредуктазы.

Определение других факторов риска тромбоэмболии. В соответствии с данными литературы последних лет исследования нашего центра подтвердили связь атеротромбоза с маркерами системной воспалительной реакции, оп-

ределение которой имеет большое диагностическое и прогностическое значение [6].

Остановимся лишь на следующих маркерах этой воспалительной реакции — повышение содержания в сыворотке крови С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, эндотелина I (ЭТ-I) и интерлейкина-6. Все эти параметры неуклонно возрастают по мере утяжеления коронарной болезни сердца и других заболеваний артерий [20].

Профилактика тромбоэмболии у лиц пожилого возраста. С этой целью традиционно применяются следующие группы препаратов. Первая из них — медикаменты, действующие на основные фоновые виды патологии: 1) антисклеротические средства (статины), которые не только снижают уровень липидов, но и уменьшают системную воспалительную реакцию. Наиболее эффективным из испытывавшихся нами препаратов оказался аторвастатин (липримар); 2) средства, купирующие симптомы сердечной недостаточности; 3) антидиабетическая терапия; 4) донаторы оксида азота (небивалол, L-аргинин); 5) фолатно-витаминный комплекс, направленный на снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови.

Тромборезистентность эндотелия, по нашим и литературным данным, повышается гликозаминогликанами, в частности препаратом сулодексид (Вессел Дуэ Ф) [25]. Выяснилось также, что помимо общеизвестного влияния на липидный обмен, статины повышают тромборезистентность эндотелия, ослабляют системную воспалительную реакцию и ингибируют активацию тромбоцитов, экспрессию тканевого фактора, снижают ингибицию фибринолиза. Все это делает обоснованным применение статинов не только при гиперлипидемии, но и при тромбоэмболическом риске у больных с нормальным содержанием липидов в крови [7].

Устранение гипергомоцистеинемии является одним из важнейших звеньев терапии атеротромбоза. Исследования ряда авторов, в том числе и наши, убедительно показали, что комплекс фолиевой кислоты с витаминами B_6 и B_{12} при длительном приеме внутрь обеспечивает у большинства больных значительное снижение содержания гомоцистеина в сыворотке крови и положительную динамику клинических проявлений ИБС, ослабление системной воспалительной реакции. Важно отметить, что под влиянием двухмесячного приема этого витаминного ком-

плекса наряду со снижением уровня гомоцистеина в сыворотке крови мы зарегистрировали достоверное уменьшение содержания ЭТ-1 с $0,39 \pm 0,06$ мг/мл до $0,29 \pm 0,04$ мг/мл ($p < 0,05$). Еще более выраженное влияние получено нами на уровень С-реактивного белка, ЭТ-1 и гомоцистеина в сыворотке крови комбинированной терапией фолатно-витаминным комплексом и клопидогрелем при коронарной болезни сердца, метаболическом синдроме и диабете типа 2.

Важное значение имеют препараты, снижающие функцию тромбоцитов, активация которых помимо участия в тромбообразовании усиливает эндотелиоз. Для этого длительно применяются малые дозы аспирина. Однако аспиринорезистентность кровяных пластинок у 25–33% больных заставила прибегнуть к дополнительному длительному приему клопидогреля (плавикс) по 75–37 мг/сут в комбинации с аспирином или без него. Существенным дополнением к обоснованности такой терапии послужили данные о противовоспалительном действии плавикса и его способности устранять ряд проявлений эндотелиоза [21].

Контролировать эффективность такой профилактики можно по маркерам, представленным в табл. 1.

При наличии у пациента тромбинемии, в частности повышения в плазме уровня растворимого фибрина и комплексов тромбин-антитромбин III, а также маркеров активации фибринолиза (D-димер), в терапию больных включаются антикоагулянты прямого действия (гепарин или низкомолекулярные гепарины), а в последнее время и синтетические пентасакхариды (арикстра). При необходимости в комплексную терапию добавляют тромболитики, контролируя их действие и дозы.

С большой осторожностью, учитывая высокий риск геморрагических осложнений, следует назначать кумарины лицам старше 75–80 лет, а также больным с высокой артериальной гипертензией и нарушением мозгового кровообращения.

Мониторирование эффекта и достаточности доз антикоагулянтов. В ряде публикаций отечественных авторов, посвященных вопросу лабораторного контроля за антикоагулянтной профилактикой и терапией, ошибочно ставится знак равенства между понятиями «контроль за дозой» и «мониторингом эффекта».

Между тем эти понятия принципиально отличаются друг от друга.

Контроль за дозированием антикоагулянтов (по оценке времени свертывания в активированном частичном тромбопластиновом времени или протромбиновом тесте, определение анти-Xa-активности) с целью предупреждения геморрагических осложнений не может дать ответа на весьма важный вопрос: в какой степени удалось с помощью проводимой терапии предупредить угрозу повторного тромбоза и нарастания массы имеющихся тромботических отложений.

В клинической практике пока достаточно произвольно решается вопрос о продолжительности антикоагулянтной профилактики и терапии в посттравматическом и послеоперационном периоде, при онкотромбозе, у людей пожилого возраста и др. С трудностями в подборе доз препаратов сталкиваются врачи при лечении больных с ожирением и отеками, когда затруднителен расчет доз на килограмм массы тела, а также у лиц преклонного возраста, особенно с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и перенесших мозговой инсульт. Во всех этих случаях представляется важным мониторинг антикоагулянтной терапии по основному ее эффекту – ликвидации тромбинемии [30,33,34].

Наш опыт также показывает, что при достижении рекомендуемых уровней гипокоагуляции тромбинемия в силу разных причин часто не снижается, оставаясь нередко достаточно высокой [4,5,8,11–14,26].

С целью мониторинга тромбинемии при назначении антикоагулянтов нами используется орто-фенантролиновый тест, позволяющий определять растворимые фибрин-мономерные комплексы в плазме в эквиваленте фибрин-мономера, что доступно любой клинической лаборатории [9,22,23]. Для этой цели могут быть использованы и другие маркеры тромбинемии и активации фибринолиза, прежде всего определения уровня комплекса тромбин-антитромбин III и D-димера.

Тест генерации тромбина и антикоагулянты. Сравнительно новый метод контроля за антикоагулянтной терапией заключается в использовании теста генерации тромбина, которым определяется способность плазмы крови продуцировать тромбин [29,32].

Принцип метода заключается в измерении количества тромбина (nM) в смеси с флюоро-

генным субстратом, который образуется при рекальцификации цитратной плазмы в присутствии фиксированной концентрации тканевого фактора. С помощью флюориметра и компьютерной обработки данных за определенный отрезок времени измеряют площадь кривой генерации тромбина, имеющей восходящую часть, участок достижения максимума и нисходящую часть, характеризующую инактивацию тромбина. Более подробные сведения о тесте генерации тромбина, его применении можно получить из литературы [4,24,32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баскова И.П., Исаханян Г.С. Гирудотерапия. Наука и практика. М.: Гриф и К, 2004. 508.
2. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. — М.: Медицина, 1980. 336; Изд 2-е. М.: Медицина; 1988. 528.
3. Баркаган З.С. Руководство по гематологии. Под ред. А.И. Воробьева. М.: Медицина, 1985. Т.3. 201-248.
4. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. М.: Ньюдиамед; 2000. 142.
5. Баркаган З.С. Основы контролируемой антитромботической терапии в пожилом и старческом возрасте. Клини. геронтол. 2003; 9 (5): 3-8.
6. Баркаган З.С. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и старческого возраста. Клини. геронтол. 2005; 11 (1): 3-5.
7. Баркаган З.С. Две ипостаси статиновой терапии. Клини. геронтол. 2005; 11 (2): 3-5.
8. Баркаган З.С., Момот А.П. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии. Клини. лаб. диагностика. 1999; 10: 46-47.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинге антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста. Клини. геронтол. 2000; 6 (3-4): 47-53.
10. Баркаган З. С., Момот А. П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед; 2001. 296.
11. Баркаган З.С., Момот А.П., Котовщикова Е.Ф., Шилова А.Н. Выбор препаратов и мониторинг эффективности антитромботических средств. В кн: Острый коронарный синдром: проблемы патогенеза, диагностики, классификации, терапии. Томск; 2001. 192-194.
12. Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. и др. Обоснование новой методологии контролируемой антитромботической профилактики у оперируемых больных пожилого возраста. Клини. геронтол. 2001; 7 (8): 35.
13. Баркаган З.С., Момот А.П. О мониторинге антикоагулянтной терапии у больных пожилого и старческого возраста. В кн: Герiatrics в лекциях. М.: Ньюдиамед; 2002. 211-216.
14. Баркаган З.С., Цыпкина Л.П., Момот А.П., Шилова А.Н. Ошибки, просчеты и пути совершенствования клинического применения низкомолекулярных гепаринов. Клини. фармакол. и терапия. 2002; 11 (1): 78-83.
15. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбозов антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг): Методические указания. М.: Ньюдиамед; 2003. 48.
16. Вальдман В.А. О ревматизме. Л.: Медгиз. Изд-е 2, перераб., 1956. 16-23.
17. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Под ред. Н.Н.Петрищева. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. 184.
18. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364.
19. Костюченко Г.И. Гипергомоцистемия при коронарной болезни сердца в условиях Западной Сибири (диагностика, частота, связь с маркерами воспаления и повреждения эндотелия, фармакологическая коррекция). Дис. ... д-ра. мед.наук, Барнаул, 2004. 135.
20. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Диагностика и методы коррекции гипергомоцистемии в кардиологической практике: Пособие для врачей. М.; 2004. 20.
21. Котовщикова Е.Ф., Баркаган З.С. Тиенопиридиновые антиагреганты в комплексной терапии и профилактике тромбозов и тромбофилий. Патол. кровообращения и кардиохирургия, 2001; 1: 89-93.
22. Момот А.П., Елькомов В.А., Баркаган З.С. Методика и клиническое значение паракоагуляционного фенантролинового теста. Клини. лаб. диагностика. 1996; 4: 17-20.
23. Момот А.П., Баркаган З.С. К методике индивидуального контроля за достаточностью антикоагулянтной профилактики и терапии. Клини. лаб. диагностика. 1999; 10: 46-47.
24. Морозов Ю.А. Тест генерации тромбина в клиническом мониторинге системы гемостаза. Тромбоз, гемостаз и реология. 2003; 4 (16): 30-35.
25. Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения. Под ред. А.М. Светухина и З.С. Баркагана. М.; 2000. 124.
26. Шилова А.Н., Ходоренко С.А., Воробьев П.А. и др. Сравнительное изучение эффективности профилактического применения нефракционированного и низкомолекулярного гепаринов при хирургическом лечении онкологических больных. Клини. геронтол. 2002; 8 (4): 11-17.
27. Шитикова А.С. Изменения формы тромбоцитов как показатель их внутрисосудистой активации. В кн.: Клинико-лабораторная диагностика предтромботических состояний. СПб, 1991. 38-52.
28. American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 1997 Statistical Supplement. Basel / Switzerland, 2001. 138.
29. Hemker H.C, Wielders S., Kessels H., Beguin S. Continuous registration of thrombin generation in plasma, its use for the determination of thrombin potential. Thromb. Haemost. 1993; 70: 617-624.
30. Falanga A., Levine M.N., Consonni G. et al. The effect of very-low-dose warfarin on markers of hypercoagulation in metastatic breast cancer: Results from a randomized trial. Thromb. Haemost. 1988; 79: 23-27.
31. Kolde H.-J. Haemostasis. Physiology, pathology, diagnostics. Pentapharm Ltd., Basel / Switzerland, 2001. 138.
32. Regnault V., Beguin S., Lecompte T. Calibrated automated thrombin generation in frozen-thawed platelet-rich plasma to detect hypercoagulability. Pathophysiol. Haemost. Thromb. 2003; 33: 23-29.
33. Sixth ACCP Consensus conference on Antithrombotic therapy. Chest. 2001; 119 (№ 1): Suppl.
34. Thrombosis and Haemostasis Issues in Cancer. International Conference, Bergamo, November 2-4, 2001. Haemostasis. 2001; 31 (Suppl. 1): 1-110.

Поступила 20.01.2007

ОБЗОР

УДК 616.151.511

**ЛАБИЛИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ
И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ АТЕРОТРОМБОЗА:
РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ФАКТОРА****З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина, А.Н. Шилова***Алтайский филиал ГНЦ РАМН и Федеральный центр по диагностике и лечению нарушений гемостаза, г. Барнаул*

Ключевые слова: лабилизация эндотелия, атеротромбоз, инфекция
Key words: endothelium, aterotrobosis

Важным новым этапом в расшифровке патогенеза атеротромбоза явилось установление факта, что в происхождении и прогрессировании этого заболевания наряду со стенозированием артерий атеросклеротическими бляшками и утолщением стенок сосудов вследствие гиперплазии их гладкомышечного слоя важную роль играет нестабильность атеросклеротических бляшек, склонность их в комплексе с агрегатами клеток крови (тромбоцитами, лейкоцитами) к разрушению и развитию тромбоза артерий со всеми пагубными последствиями этого процесса — ишемией и инфарктом сердца, мозга и других органов, скоростигмой гибелью больных [1–5]. В силу этого получило признание разделение атеросклеротических бляшек на стабильные и нестабильные (легко разрушающиеся) формы, создающие особенно высокий риск инфаркта органов и внезапной гибели больных [6–8].

В исследованиях последних лет уточнены некоторые основные механизмы лабилизации и разрушения атеросклеротических бляшек, с эффектом которых связан катастрофический исход атеротромбоза. В частности, установлено, что в большинстве подобных случаев лабилизация атеросклеротических бляшек обусловлена дополнительным повреждающим воздействием на эндотелий метаболических и инфекционно-

токсических факторов. Среди первых важнейшее место принадлежит эффекту компонентов метаболического синдрома, а также гиперактивации тромбоцитов и макрофагов (гиперагрегационный синдром, продукция ICAM-1 и др.), повреждающему действию на эндотелий повышенного содержания в крови гомоцистеина [9–12].

Вместе с тем установлено, что лабилизация эндотелия и нестабильность атеросклеротической бляшки во многих случаях связана с системной воспалительной реакцией, лабораторными проявлениями которой служат повышенное содержание в крови слущенных со стенки сосудов эндотелиоцитов, положительная баночная проба Вальдмана, повышенная концентрация в плазме эндотелина-1, тромбомодулина и фактора Виллебранда при одновременном повышении в ней уровня белков острой фазы воспаления (С-реактивный белок, фибриноген, фибронектин и др.), а также цитокинов и интерлейкинов [13–17]. На этой основе в последние годы получила развитие так называемая воспалительная концепция патогенеза атеросклероза [18–24].

В исследованиях сотрудников нашего центра эти данные, полностью совпадающие с таковыми многих других авторов, получили полное подтверждение.

Лабораторные маркеры эндотелиоза и высокого тромбогенного риска

- Положительная баночная проба Вальдмана
- Повышение содержания в крови эндотелиальных клеток
- Повышение уровня в крови эндотелина-1 и тромбомодулина
- Повышение содержания в крови маркеров воспаления: С-реактивного белка, фактора Виллебранда (с повышением его мультимерности), фибриногена, цитокинов 1, 6 и 8, фактора некроза опухоли- α и др.
- Повышение экспрессии NO-синтазы
- Повышение уровня адгезивных молекул (VCAM-1, ICAM-1)
- Повышение спонтанной агрегации тромбоцитов и их ретенции на коллагене (RAF-1)
- Повышение уровня комплекса ТФ-ФVII
- Персистирующая тромбинемия (повышение РФМК, D-димера, ТАТ-комплекса, фрагментов протромбина 1 + 2)
- Повышение PAI-1

Поскольку воспалительная реакция в большинстве случаев связана с инфекционным воздействием, главной и зачастую первой мишенью которого является эндотелий, в последние годы проводятся многоплановые исследования возможной связи обострения атеротромбоза с вирусной и бактериальной инфекцией, в первую очередь, с одной стороны, наиболее распространенными, а с другой — высокоагротропными [25–34].

В этом плане в первую очередь внимание было обращено на аденовирусы и вирусы гриппа во всем их разнообразии — от возбудителей, наиболее частых у людей и приматов, до так называемого птичьего гриппа. В исследованиях ряда авторов установлены эндотелиотропность этих возбудителей и учащение атеротромбоза при вспышках гриппа и аденовирусных инфекций [35–41].

Возможные механизмы влияния вируса гриппа на течение сердечно-сосудистых заболеваний:

— Прямое поражение атеросклеротических бляшек, воспаление в них и их повреждение.

— Активация других патогенов в атеросклеротических бляшках — цитомегаловируса, вируса простого герпеса, снижение иммунного ответа к *Chlamydia pneumoniae*.

— Непрямая активация воспаления в бляшках. Наличие при гриппозной инфекции повышенного уровня циркулирующего ФНО- α может увеличивать пролиферацию и функциональную активность макрофагов в бляшках; активные кислородные радикалы при гриппозной инфекции могут активировать матриксные металлопротеазы.

— Дисфункция эндотелия. Усиливает коронарную вазоконстрикцию и адгезию лейкоцитов к стенке сосудов, снижает ее антикоагулянтные и фибринолитические свойства.

— Грипп, как и любая инфекция, повышает свертываемость крови за счет лейкоцитоза, агрегации тромбоцитов, повышения уровня фибриногена и С-реактивного белка, снижения уровня антитромбина-III и активации циркулирующих лейкоцитов. Вирус гриппа обладает геммагглютинирующей активностью, его проникновение в тромбоциты увеличивает их агрегацию.

— Вязкость плазмы (независимый фактор риска ИМ) может увеличиваться при лихорадке, особенно в сочетании с дегидратацией.

— Повышение уровня глюкозы и триглицеридов в сыворотке как ответ на острую инфекцию может усиливать дисфункцию эндотелия.

— Тахикардия при лихорадке может увеличивать вероятность разрыва бляшек в коронарных сосудах.

— Инфекция как стрессорный фактор для человека, стрессорное состояние является независимым фактором риска ИМ [25].

Б.П. Богомоловым и соавт. обследовано 157 больных гриппом и другими ОРВИ, у 110 из них ИБС в анамнезе. Острый инфаркт миокарда развился у 12 (10,8%) больных ИБС, госпитализированных в связи с гриппом или ОРВИ. Нарушения микроциркуляции и гемореологии (гиперкоагуляция, повышение вязкости крови) у больных ИБС оказались более выраженными и нарастали к периоду реконвалесценции. Они сопутствовали обострению ИБС, развитию инфаркта миокарда.

Представлялось интересным проследить, в какой степени вакцинация против гриппа снижает заболеваемость острым инфарктом миокарда и инсультом, влияет на летальность больных от сердечно-сосудистых заболеваний [42–48]. Пока таких исследований немного (рис. 1, 2, 3).

По данным D.S. Siscovick и соавт. [44], вакцинация против гриппа приводила к снижению риска внегоспитальной внезапной оста-

новки сердца – отношение шансов 0,51 (95% ДИ 0,33–0,79).

В последние годы продолжается интенсивный поиск и других микроорганизмов, которые повреждают эндотелий и способствуют развитию тромботического процесса.

Установлено, что кроме аденовирусов, вирусов герпеса и вируса птичьего гриппа, роль которого в тромбообразовании признают многие авторы, большое значение имеют хламидии (*Chlamydia pneumoniae*) [49–71]. Так, известно, что хламидии внедряются в клетки системы кроветворения и способствуют развитию миелодиспластического процесса. Они переносятся из организма донора в организм реципиента при

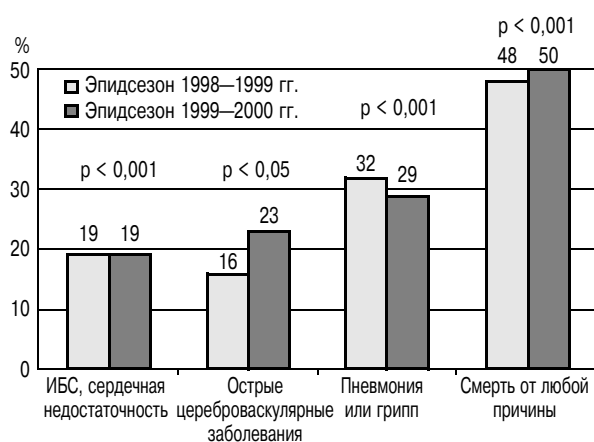


Рис. 1. Вакцинация против гриппа и снижение госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта у пожилых.

В анализ включены 140055 человек в сезон 1998–1999 гг. и 146328 человек в сезон 1999–2000 гг. старше 65 лет. Охват вакцинацией – 55,5 и 59,7 %. Снижение риска госпитализации у привитых [43].

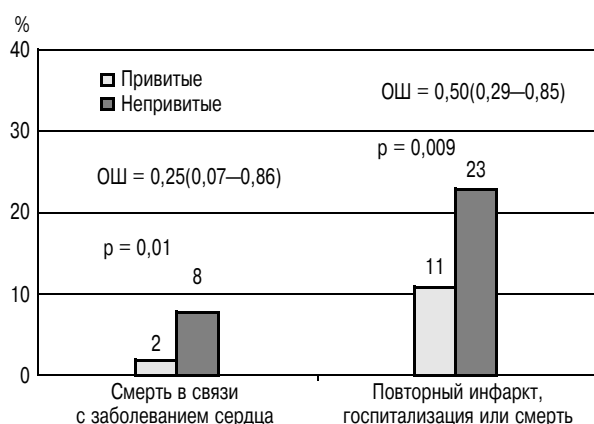


Рис. 2. Вакцинация против гриппа и течение острого коронарного синдрома [45]. Результаты после 6 мес наблюдения. ОШ – отношение шансов.

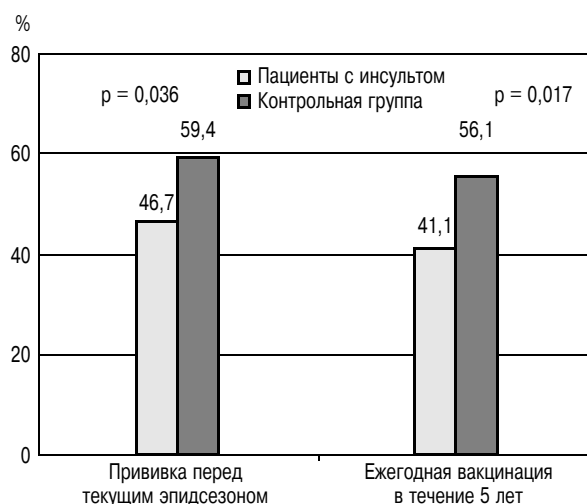


Рис. 3. Взаимосвязь вакцинации против гриппа и риска инсульта [42].

трансплантации костного мозга и нередко провоцируют миелодисплазию, а также усугубляют явления эндотелиоза [72].

Имеются данные исследований о существенной роли *Chlamydia pneumoniae* в генезе атеросклероза.

Третья группа активно изучающихся в настоящее время эндотелиотропных микроорганизмов – это энтеробактеры.

Этим списком отнюдь не исчерпываются возможные инфекционные причины эндотелиоза с развитием коронарных и мозговых катастроф.

Указанные выше факты послужили основанием для испытания в комплексной терапии атеросклероза и его осложнений антибактериальных лекарственных препаратов [73–82]. Однако имеющиеся данные пока не подтвердили их эффективности [83].

Таким образом, необходимость дальнейшей разработки инфекционно-воспалительной концепции атеротромбоза, на наш взгляд, позволяет не только определить новое направление в изучении его патогенеза, но и разработать новые подходы к терапии и профилактике тромботических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chazov E.I., Matueeva L.S., Mazaev A.V. et al. Intracoronary administration of fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Ter. Arch.* 1976; 48 (4): 8-19.
2. Antman E.M., Cohen M., Bernink PJLM et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-842.
3. Harrison D., Griendling K.K., Landmesser U. et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Amer. J. Cardiol.* 2003; 91: 7a-11a.

4. Gurfinkel E., Bozovich G., Mautner B. International comparison of mortality rates in patients with non-ST elevation acute coronary events. *Heart*. 2003; 89: 1083-1084.
5. Van de Werf F., Topol E.J., Lee K.L. et al. Variations in patient management and outcomes for acute myocardial infarction in the United States and other countries: results from the GUSTO trial. *JAMA*. 1995; 273: 1586-1591.
6. Davies M.J. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1996; 94: 2013-2020.
7. Esmon C.T. Inflammation and thrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (7): 1343-1348.
8. Hans J., Corti R., Hutter R. et al. The interplay between inflammation and thrombosis in atherosclerosis. *Acute Coronary Syndromes*. 2002; 4: 71-78.
9. Баркаган З.С. Атеротромбоз - основы патогенеза, диагностики и терапии. В ж.: Омский научный вестник (приложение), 2005; № 1 (30 «Патология сосудов и гемостаз»). 9-17.
10. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Гипергомоцистеинемия как самостоятельный фактор риска поражения и тромбирования кровеносных сосудов. *Патол. кровообр. и кардиохирургия*. 2002; 1: 65-71.
11. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Костюченко Л.А. Гипергомоцистеинемия: частота, возрастные особенности, методы коррекции у больных коронарной болезнью сердца. *Тромбоз, гемостаз, реология*. 2003; 3: 33-36.
12. Костюченко Г.И., Баркаган З.С. Гипергомоцистеинемия и коронарная болезнь сердца как проблема пожилого возраста. *Клин. геронтол.* 2003; 5: 9-12.
13. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. Воспаление и атеросклероз: состояние проблемы и нерешенные вопросы. *Сердце*. 2003; 2 (4): 190-192.
14. Naverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet*. 1997; 349: 462-466.
15. Koenig W., Sund M., Frohlich M. et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predict future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-97. *Circulation*. 1999; 99: 237-242.
16. Morrow D.A., Rifai D., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a potent predictor of acute coronary syndromes. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 1460-1465.
17. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина 6 и фактора некроза опухоли α при ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2003; 8: 68-72.
18. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 115-126.
19. Баркаган З.С. Две ипостаси статиновой терапии. *Клин. геронтол.* 2005; 2 (11): 3-5.
20. Баркаган З.С. Воспалительная концепция атеротромбоза и перспективы вазопротекторной профилактики и терапии больных пожилого и старческого возраста. *Клин. геронтол.* 2005; 1 (11): 25-32.
21. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии. В ж. *Тромбоз, гемостаз и реология* 2005; 4 (20): 3-11.
22. Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза – критерии диагностики и проблемы терапии. В сб. *Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии*, М.; 2005. 18.
23. Ridker P.M. Role of inflammation in the development of atherosclerosis. *Europ. Heart J.* 2000; 2 (Suppl. 01): 57-59.
24. Esmon C.T. New mechanisms for vascular control of inflammation mediated by natural anticoagulant proteins. *J. Exp. Med.* 2002; 196: 561-564.
25. Naghavi M., Barlas Z., Siadaty S. et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000; 102: 3039-3045.
26. Klenk H.-D. Infection of the endothelium by influenza viruses. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 262-265.
27. Woodhouse P.R., Khaw K.T., Plummer M. et al. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343 (8895): 435-439.
28. Schnittler H.J., Pressnes K.T. Vascular endothelium and infectious disease: Trick and treat. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 238-239.
29. Etingin O.R., Silverstein R.L., Hajjar D.P. Von Willebrand factor mediates platelet adhesion to virally infected endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90: 5153-5156.
30. Tillet H.E., Smith J.W.G., Gooch C.D. Excess death attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int. J. Epidemiol.* 1983; 12 (3): 344-352.
31. Sinha B., Herrmann M. Mechanism and consequences of invasion of endothelial cells by staphylococcus aureus. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 266-277.
32. Gurfinkel E. Inflammation, infection, or both in atherosclerosis: the ROXJS trial in perspective. *L. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 3): 566-568.
33. Leinonen M., Saikki P. Evidence for infectious agents in cardiovascular disease and atherosclerosis. *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 11-17.
34. Libby P., Egan D., Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation* 1997; 96: 4095-4103.
35. Богомолов Б.П. и соавт. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2004; 2: 53-59.
36. Visser M.R., Tracy P.B., Vercellotti G.M. et al. Enhanced thrombin generation and platelet binding on herpes simplex virus-infected endothelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1988; 85 (21): 8227-8230.
37. Key N.S., Vercellotti G.M., Winkelmann J.C. et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1990; 87 (18): 7095-7099.
38. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341-1343.
39. Hensley L.E., Geisberg T.W. the contribution of the endothelium to the development of coagulation disorders that characterize Ebola hemorrhagic fever in primates. *Thromb. Haemost.* 2005; 9 (2): 254-261.
40. Kreutz R.P., Bliden K.P., Tantry U.S., Gurbel P.A. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (9): 2108-2109.
41. Leon de la Fuente R., Gurfinkel E., Toledo D. et al. Influenza vaccine pilot study in acute Myocardial Infarction and Planned Percutaneous Coronary Interventions. The FLUVACS Study. Subgroup analysis. *Rev. Esp. Cardiol.* 2003; 56: 949-954.
42. Lavalley P., Perchaud V., Gautier-Bertrand M. et al. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513-518.
43. Nichol K.L., Nordin J., Mullooly J. et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *New Engl. J. Med.* 2003; 348: 1322-1332.
44. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Lin D. et al. Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest. *Amer. J. Epidemiol.* 2000; 152: 674-677.
45. Gurfinkel E., Leon de la Fuente R.L., Mendiz O. et al. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial inf-

- arction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation*. 2002; 105: 2143-2148.
46. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in High-risk coronary angioplasty. *New Engl. J. Med.* 1994; 330: 956-961.
 47. Caligiuri G., Nicoletti A., Poirier B. et al. Protective immunity against atherosclerosis carried by B cells of hypercholesterolemic mice. *J. Clin. Invest.* 2002; 109 (6): 721-724.
 48. Dimayuga P., Cercek B., Oguchi S. et al. Inhibitory effect on arterial injury-induced neointimal formation by adoptive B-cell transfer in rag-1 knockout mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22: 644-649.
 49. Ngh J., Anand V., Gupta S. Chlamidia pneumoniae and atherosclerosis – what we know and what we don't. *Clin. Microbiol. Infect.* 2002; 8: 2-13.
 50. Ramirez J.A. Isolation of Chlamidia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The Chlamidia pneumoniae. Atherosclerosis Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 979-982.
 51. Saikku P. Chlamidia pneumoniae and atherosclerosis - an update. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1997; 104: 53-56.
 52. Saikku P., Leinonen M., Mattila K. et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamidia TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2: 983-986.
 53. Saikku P., Leinonen M., Tenkanen L. et al. Chronic Chlamidia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116: 273-278.
 54. Sander D., Winbeck K., Klingelhofer J. et al. Enhanced progression of early corotid atherosclerosis is related to Chlamidia pneumoniae (Taiwan acute respiratory) seropositivity. *Circulation* 2001; 103: 1390-1395.
 55. Shor A., Kuo C.C., Patton D.L. Detection of Chlamidia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S. Afr. Med. J.* 1992; 82: 158-161.
 56. Taylor-Robinson D., Thomas B.J. Chlamidia pneumoniae in atherosclerotic tissue. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 3): 437-440.
 57. Thom D.H., Grayston Y.T., Siscovick D.S. et al. Association of prior infection with Chlamidia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992; 268: 68-72.
 58. Krull M., Maass M., Suttorp N., Rupp J. Chlamidia pneumoniae. Mechanisms of target cell infection and activation. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 319-326.
 59. Kälvegren H., Bylin H., Leanderson P., Richter A., Grenegard M., Bengtsson T. Chlamidia pneumoniae induces nitric oxide synthase and lipoxygenase-dependent production of reactive oxygen species in platelets. *Thromb. Haemost.* 2005; 94: 327-335.
 60. Hirono S., Dibrov E., Hurtado C. et al. Chlamidia pneumoniae stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells through induction of endogenous heat shock protein 60. *Circ. Res.* 2003; 93: 710-716.
 61. Godzik K.L., O'Brien E.R., Wang S.K. et al. In vitro susceptibility of human vascular wall cells to infection with Chlamidia pneumoniae. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 2411-2414.
 62. Fong J.W., Chiu B., Viira E. et al. De novo induction of atherosclerosis by Chlamidia pneumoniae in a rabbit model. *Infect. Immun.* 1999; 67: 6048-6055.
 63. Campbell L.A., O'Brien E.R., Cappuccio A.L. et al. Detection of Chlamidia pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissue. *J. Infect. Dis.* 1995; 172: 585-588.
 64. Elkind M.S., Lin J.F., Grayston J.T. et al. Chlamidia pneumoniae and the risk of first ischemic stroke: the Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 1521-1525.
 65. Kalayoglu M.V., Indrawati, Morrison R.P. et al. Chlamidia virulence determinants in atherogenesis the role of Chlamidia lipopolysaccharide and heat shock protein 60 in macrophage-lipoprotein interactions. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl.3): 483-489.
 66. Kalvegren H., Majeed M., Bengtsson T. Chlamidia pneumoniae binds to platelets and triggers P-selectin expression and aggregation: A causal role in cardiovascular disease? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 1677-1683.
 67. Kuo C.C., Shor A., Campbell L.A., et al. Demonstration of Chlamidia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J. Infect. Dis.* 1993; 167: 841-849.
 68. Maass M., Bartels C., Engel P.M. et al. Endovascular presence of viable Chlamidia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 1998; 31: 827-832.
 69. Maass M., Jahn J., Gieffers J. et al. Detection of Chlamidia pneumoniae within peripheral blood monocytes of patients with unstable angina or myocardial infarction. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (Suppl. 3): 449-451.
 70. Moazed T.C., Kuo C., Grayston J.T. et al. Murine models of Chlamidia pneumoniae infection and atherosclerosis. *J. Infect. Dis.* 1997; 175: 883-890.
 71. Molestina R.E., Miller R.D., Ramirez J.A. et al. Infection of human endothelial cells with Chlamidia pneumoniae stimulates transendothelial migration of neutrophils and monocytes. *Infect. Immun.* 1999; 67: 1323-1330.
 72. Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Edit. H. Akan, C. Boga, Ankara, 2005. 320.
 73. Fong J.W., Chiu B., Viira E. et al. Influence of clarithromycin on early atherosclerotic lesions after Chlamidia pneumoniae infection in a rabbit model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 2321-2326.
 74. Zahn R., Schneider S., Frilling B. et al. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: a prospective randomized study. *Circulation* 2003; 107: 1253-1259.
 75. O'Connor C.M., Dunne M.W., Pfeffer M.A., et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WJZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1456-1466.
 76. Zielinski T., Wachowicz B., Saluk-Yuszczak J. et al. The generation of superoxide anion in blood platelets in response to different forms of Proteus mirabilis lipopolysaccharide: effects of staurosporin, wormanin, and indomethacin. *Thromb. Res.* 2001; 103: 149-155.
 77. Muhlestein J.B., Anderson J.L., Hammond E.H. et al. Infection with Chlamidia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633-636.
 78. Cercek B., Shan P.K., Nok M. et al. Effect of shortterm treatment with azithromycin on recurrent ischaemic events in patients with acute coronary syndrome (AZACS) trial: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 809-813.
 79. Gelfand E.V., Cannon C.P. Antibiotics for secondary prevention of coronary artery disease: an ACES hypothesis but we need to PROVE IT. *Heart J.* 2004; 147: 202-209.
 80. Grayston J.T. Antibiotic treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1228-1230.
 81. Gurfinkel E., Bozovich G., daroca A. Et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
 82. Muhlestein J.B. Antibiotic treatment of atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 2003; 14: 605-614.
 83. The failure of antibiotics to prevent heart attacks. *Brit. Med. J.* 2005; 39(13 august): 362-363.

Поступила 05.02.2007

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

УДК 616.419⇒616.71–018.46

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ИХ УЧАСТИЕ В АТЕРОГЕНЕЗЕ СОСУДОВ ЧЕЛОВЕКА

З.А. Габбасов, О.С. Сабурова, А.А. Агапов, Э.Л. Соболева

*Лаборатория стволовых клеток человека,
Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗСР РФ,
Москва*

*Ключевые слова: стволовые клетки костного мозга, атерогенез
Key words: medulla, stem cell, atherogenesis*

Стволовые клетки – это малочисленная популяция примитивных клеток, стоящих на вершине иерархии клеток-предшественников, способных к неограниченному самоподдержанию. Стволовые клетки обладают высоким пролиферативным потенциалом, плюрипотентны, т. е. способны к дифференцировке в нескольких направлениях с формированием различных типов клеток и при этом сами остаются клетками того же типа, сохраняя способность к воспроизводству. Различают гемопоэтические (дают начало клеткам крови) и стромальные мезенхимальные (дают начало всем тканям клеток стромальной линии дифференцировки – костной, хрящевой, мышечной, жировой и др.) стволовые клетки.

Гемопоэтические стволовые клетки

В 60-е годы прошлого века Till и McCulloch [25], а также Metcalf и его сотрудники [16] впервые показали, что внутривенное введение костномозговых клеток от здоровой сингенной к летально облученной мыши приводит к образованию в селезенке колоний из клеток всех направлений гемопоэтической дифференцировки. С разработкой клонального метода для выявления в опытах *in-vitro* клеток-предшественников, так называемых колониеобразующих единиц (КОЕ), стало возможным проследить за

дифференцировкой всех миелоидных ростков. На вершине иерархии клеток-предшественников находится чрезвычайно редко встречающаяся клетка – плюрипотентная стволовая клетка. Хотя число таких клеток невелико, их пролиферативной способности достаточно для обеспечения потребностей организма. Трансплантация одной единственной полипотентной стволовой клетки способна восстановить гемопоэз смертельно облученной мыши. С этого момента трансплантация ауто- или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток стала реальностью при лечении лейкозов, различных нарушений метаболизма или иммунодефицитов.

Стромальные стволовые клетки

А.Я. Фриденштейн и его сотрудники впервые показали, что в костном мозге помимо гемопоэтических имеются стромальные стволовые колониеобразующие клетки, которые при культивировании формировали колонии фибробластоподобных клеток. Пересадка таких колоний под капсулу почки мыши в диффузионной камере приводила к формированию костной или адипозной ткани [7]. А.Я. Фриденштейн назвал эти клетки колониеобразующими единицами фибробластов (КОЕ-Ф). Они способны *in vitro* трансформироваться в истинные фибробласты и

в то же время сохраняют полипотентность в хондрогенном, остеогенном и адипогенном направлениях дифференцировки.

Согласно современным представлениям, можно различать стволовые клетки, стволовые колониеобразующие единицы (клетки) и клетки-предшественники. Стволовые клетки морфологически и, вероятно, иммунофенотипически неразличимы. Это чрезвычайно малочисленная популяция примитивных клеток, стоящих на вершине иерархии стволовых колониеобразующих клеток и клеток-предшественников. Они способны к неограниченному самоподдержанию, т. е. после деления остаются клетками того же типа, сохраняя способность к последующему воспроизводству, обладают высоким пролиферативным потенциалом и могут дифференцироваться в различных направлениях. За «истинно» стволовыми клетками следуют стволовые колониеобразующие единицы (клетки) и клетки-предшественники. По мере дифференцировки клеток падают как их пролиферативный потенциал, так и способность к самоподдержанию. Наименее зрелыми клетками, изученными *in vitro*, являются колониеобразующие единицы. При создании условий к развитию КОЕ интенсивно репопулируют и образуют колонии. Количество и тип образующихся колоний позволяют судить о численности и составе исходных стволовых КОЕ.

Имунофенотипирование и клональный анализ стволовых колониеобразующих клеток

Характеристика стволовых колониеобразующих клеток в основном базируется на изучении их способности *in-vitro* создавать колонии-клоны. Именно этот метод дал возможность охарактеризовать главную способность стволовых колониеобразующих клеток формировать клоны гранулоцитов, макрофагов, гранулоцитов-макрофагов, мегакариоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, а также клоны стромальных клеток.

В настоящее время интенсивно развиваются методы иммунологического фенотипирования клеток с помощью моноклональных антител. В процессе созревания на мембранах стволовых клеток последовательно появляются и исчезают различные белковые молекулы, которые можно количественно определять с их помощью. Например, на гемопоэтических стволовых клетках сначала появляется антиген CD133, несколько

позднее — CD34, а далее признаки линейной дифференцировки Lin⁺.

Основные источники стволовых клеток

Наиболее богата стволовыми клетками костномозговая ткань. Зрелый костный мозг содержит как гемопоэтические, так и стромальные стволовые клетки. Причем по литературным данным, обе эти линии имеют общего предшественника, способного дифференцироваться как в гемопоэтическую, так и в стромальную линию [5,9,10].

В костном мозге человека продуцируется до 10 терминальных клеток в день. Считается, что эту потребность обеспечивает небольшая доля полипотентных стволовых клеток, находящихся в митотическом цикле, в то время как остальные полипотентные стволовые клетки находятся в фазе покоя. Полипотентные стволовые клетки обеспечивают две потребности взрослого организма: поддержание исходного пула и уход из него части клеток в дифференцирующуюся фракцию. Костномозговую ткань наиболее часто используют как источник полипотентных стволовых клеток для ауто- или аллогенной трансплантации.

Кровь пуповины также богата стволовыми клетками. Гемопоэз в процессе эмбриогенеза во времени формирования скелета перемещается из печени в кости. При этом стволовые клетки уже циркулируют в кровотоке плода. В крови пуповины содержатся гемопоэтические стволовые клетки в значительном количестве. К преимуществам использования пуповинной крови можно отнести то, что ее можно получить во время родов без воздействия на плод и мать. Кроме того, эти клетки могут использоваться для успешной трансплантации даже после длительного криоконсервирования.

В периферической крови значительно меньше стволовых клеток, однако с появлением стимуляции (стимуляция гранулоцитарным и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим факторами и химиотерапия) периферическая кровь во многих случаях становится предпочтительным источником стволовых клеток для пересадки. В первую очередь это касается пересадки CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток.

Соматические стволовые клетки (стволовые клетки взрослого организма)

Стромальные стволовые клетки взрослого организма обладают значительно большим дифференцировочным потенциалом, чем это считалось ранее. Полипотентность стромальных стволовых клеток не ограничивается ретикулярной, хондрогенно/остеогенной и адипозной дифференцировкой. В модельных опытах на животных показано, что ткани — производные экто-, мезо- и эндодермы можно получить из клеток костного мозга взрослого организма. В опытах на животных из стволовых клеток костного мозга были выращены мышечные клетки, гепатоциты, нервные клетки [3], эндотелиальные клетки [8], эпителий кожи и различных внутренних органов [13]. В одной из работ для того, чтобы показать возможность внедрения стволовых клеток донора в различные ткани реципиента, была создана химера из мужской и женской особи мышей. Одна-единственная соматическая костномозговая стволовая клетка от мужской особи была внутривенно введена смертельно облученной взрослой мыши [13]. У последней были обнаружены Y-положительные производные донорской клетки в печени, почках, коже и эпителии различных внутренних органов.

Соматические стволовые клетки и регенерация поврежденных тканей

Накоплен большой фактический материал по использованию стволовых клеток для репарации поврежденных тканей в различных моделях на животных. Имплантация стволовых клеток при повреждении ткани в эксперименте приводит к восстановлению этих тканей. Например, в некоторых исследованиях показана возможность стромальных стволовых клеток человека при введении их в сердечную мышцу овцы к специфической дифференцировке в миоциты функционирующего миокарда [14]. По-видимому, стромальные стволовые клетки способны избежать конфликта с иммунной системой организма реципиента и могут иметь значительную перспективу для аллогенной пересадки. Многие современные исследования показали способность стромальных стволовых клеток костного мозга восстанавливать нервные клетки, кардиомиоциты, эндотелий, гепатоциты [12].

Таким образом, в свете современных данных костный мозг взрослого организма может рассматриваться как депозитарий гемопоэтических и стромальных стволовых клеток, способных участвовать в репарации тканей. Стволовые клетки костного мозга взрослого организма могут транспортироваться через кровоток в другие органы и ткани и давать рост клеткам необходимого фенотипа.

Циркуляция стромальных стволовых клеток в кровотоке

До середины 80-х годов XX в. экспериментального подтверждения возможности циркуляции костномозговых стромальных предшественников практически не существовало. Преобладало мнение о локальной тканевой оседлости КОЕ-фибробластов в постэмбриональном периоде. Первой в ряду доказывающих существование костномозговых циркулирующих КОЕ-Ф можно назвать работу, вышедшую в 1971 г., в которой было показано, что в монослойных культурах клеток крови морской свинки происходит формирование колоний фибробластов [15]. Только с 1984 г. данные новых исследований свидетельствовали о возможности циркуляции стромальных предшественников. Так, при трансплантации костного мозга в исследованиях на животных [17] и у человека [11] было косвенно доказано присутствие стромальных предшественников в кровотоке. Дальнейшие работы косвенно или прямо свидетельствовали о циркуляции в кровотоке костномозговых клоногенных КОЕ-Ф, способных оставаться в местах воспаления, повреждения и ремоделировать различные ткани организма. Было доказано, что именно циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток формируют эндотелиальную выстилку участков протезированных сосудов [20]. У мышей костномозговые предшественники мышечных клеток, попадающие в кровоток, преодолевают сосудистый барьер и появляются в местах повреждения мышц, где формируют новые мышцы [6]. Сегодня не вызывают сомнения факты о циркуляции костномозговых клеток-предшественников фибробластов и благодаря этому их способности попадать в различные ткани и органы через кровоток как в норме, так и при патологии.

**Костномозговые стволовые клетки
в атерогенезе человека**

Атеросклероз — сложное комплексное заболевание и наше современное представление о нем — не что иное, как совокупность различных гипотез, сформировавшихся за последние десятилетия. Эти гипотезы постоянно дополняются и модифицируются в соответствии с новыми клиническими и экспериментальными данными. В настоящее время наиболее распространена гипотеза, согласно которой патогенез атеросклероза включает последовательность биологических событий внутри интимы стенки сосуда, которые происходят в результате повреждения эндотелия сосуда, проникновения в субэндотелиальное пространство моноцитов с последующим образованием макрофагов, накоплением липидов, дегрануляцией тромбоцитов и тромбозом, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток, синтезом экстрацеллюлярного матрикса [18].

В научной литературе последних лет появляются новые данные об участии в атерогенезе клеток костномозгового происхождения [4,19]. Эти работы зарубежных авторов подтверждают данные наших исследований 1986–2005 гг. [2,21–24], которые стали основой концепции об участии стволовых колониеобразующих клеток костного мозга в атерогенезе сосудов человека. С помощью классических колониеобразующих тестов в культуре интимальных клеток атероматозной аорты человека нам впервые удалось обнаружить кроме терминальных моноцитов/макрофагов, тучных клеток и Т-лимфоцитов также костномозговые стволовые колониеобразующие клетки гемопоэтической (КОЕ-ГМ, КОЕ-М, КОЕ-БТ) и стромальной (КОЕ-Ф) линий дифференцировки [2,23]. Позже также с помощью клонального метода КОЕ-Ф выявлены в крови пациентов с первичной гиперлипидемией и ИБС [24]. Эти данные позволили предположить, что пролиферирующие в интими клетки, скорее всего, имеют костномозговую природу, а ключевым моментом в развитии атеросклероза является проникновение костномозговых стволовых клеток гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки в интиму в места концентрации липидов. В результате в интими создаются локусы активно пролиферирующих КОЕ, формирующих моноклональные клеточные скоп-

ления/клоны из гемопоэтических и стромальных клеток. В частности, это указывает на клональный механизм увеличения в интими количества макрофагов, которые присутствуют на всех стадиях атерогенеза сосудистой стенки.

Как мы отмечали, долгое время считалось, что стромальные стволовые клетки не циркулируют в крови, и преобладало мнение о локальной тканевой оседлости КОЕ-фибробластов, когда так называемые региональные, или тканеспецифичные, стволовые клетки обеспечивают потребности отдельных тканей в материале для их восстановления. Обнаружение гемопоэтических и стромальных стволовых клеток-предшественников в интими атероматозной аорты человека и последних в периферической крови пациентов с ИБС показало возможность их циркуляции в кровотоке [2,23,24]. Позднее мы подтвердили возможность циркуляции стромальных клеток-предшественников методом проточной цитометрии [1,21]. Исследовали кровь пациентов с ИБС и практически здоровых добровольцев. В качестве маркера стромальных клеток-предшественников с остеогенной потенцией были использованы антитела к неколлагеновому белку костной ткани — остеоонектину. По результатам проточной цитофлуориметрии в периферической крови у пациентов с ИБС обнаружено наличие в циркуляции значительного количества клеток стромальной линии дифференцировки, экспрессирующих антиген к остеоонектину (табл. 1). На фоне изотипического контроля мы не обнаружили остеоонектин-положительных клеток у здоровых людей (n = 10), в то время как у всех обследованных пациентов с ИБС их количество было значительным и варьировало в широких пределах — от 83 до 1670 на 100000 событий (n = 29).

Приводим пример сравнения данных обследования двух пациентов С. и Я. У пациента С. выявлены почти все основные факторы риска

Таблица 1
Количество ON+ клеток у здоровых добровольцев и больных ИБС

Количество ON+ клеток на 100 000 лейкоцитов		
Изотипический контроль	Здоровые добровольцы n = 10	Больные ИБС n = 29
0–10	0–10	83–1670

Таблица 2

Факторы риска у пациентов С. и Я.

Пациент	С.	Я.
Пол	М	М
Малоподвижный образ жизни	+	–
Избыточная масса тела	+	–
Психоэмоциональный дисбаланс	+	–
Курение	+	–
Гипертоническая болезнь	+	–
Гипергликемия	+	–
Гиперлипидемия	+	–
Уровень мочевой кислоты	Высокий	Нормальный

возникновения ИБС (гипертоническая болезнь, гипергликемия, гиперлипидемия, повышенный уровень мочевой кислоты и др.) при отсутствии таковых у пациента Я. (табл. 2.). В то же время, по данным коронароангиографии, у пациента С. были совершенно интактные левая и правая коронарные артерии. У пациента Я. выявлено начальное сужение ствола левой коронарной артерии, окклюзия передней нисходящей ветви, неровности контуров огибающей ветви и стеноз ветви тупого края на 70%, правая коронарная артерия окклюзирована. Из 5 ранее имплантированных шунтов 3 окклюзированы. По данным проточной цитометрии, мы не обнаружили остеонектин-положительных стромальных клеток у пациента С., при их очень большом количестве (1670 клеток на 100 000 лейкоцитов) у пациента Я.

Определение количества остеонектин-положительных клеток в крови двух пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования 10 лет назад, показало, что у пациента с критическим стенозом шунтов многократно увеличено количество стромальных остеонектин-положительных клеток (1550 на 10^5 лейкоцитов) по сравнению со вторым пациентом (126 на 10^5 лейкоцитов) без окклюзии шунтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует тесная взаимосвязь между развитием атеросклероза и присутствием в крови стромальных стволовых клеток. Они способны проникать в интиму и реализовывать свою полипотентность, вызывая склерозирование сосудистой стенки различного типа (фиброз, хондро-остеогенез с последующей кальцификацией) и формирование бляшек разного генеза.

Прогресс последних лет в исследовании стромальных стволовых клеток, для которых часто используют термин «мезенхимальные стволовые клетки», показал, что они принимают участие в репарации повреждения большинства тканей и через кровоток транспортируются из костного мозга в другие органы, где реализуют свою полипотентность, давая рост клеткам различного стромального фенотипа. Как показали наши данные, интима сосудов человека не является исключением для репопуляции циркулирующими стромальными стволовыми клетками, что подтверждено исследованиями американских ученых, опубликованными в 2003 г. Изучение тканей умерших больных женщин, перенесших пересадку костного мозга мужчин, позволило установить, что поражение стенки артерий при атеросклерозе происходит за счет клеток костного мозга [4]. У-положительные производные донорских клеток обнаружены в интима атероматозной аорты при их отсутствии в нативной.

Полученные данные позволяют считать, что атерогенез опосредуется в первую очередь через стволовые коммитированные клетки, так называемые гемопоэтические и стромальные колониеобразующие единицы. Присутствие в интима атероматозных сосудов человека и в крови больных ИБС костномозговых КОЕ гемопоэтической и стромальной линий дифференцировки позволяет сформулировать концепцию атеросклеротического процесса как системной патологии тканей мезенхимального происхождения, затрагивающего костный мозг, кровь и интиму сосудистой стенки. При этом атерогенез может опосредоваться через костномозговые стволовые клетки, которые мобилизуются в ответ на воспаление и/или повреждение сосудистой стенки и транспортируются через кровоток к месту повреждения.

Накопление костномозговых стволовых клеток и их пролиферацию в интима можно рассматривать как стандартную реакцию костного мозга на очаги воспаления и/или липоидоза в сосудистой стенке. Фиброз интимы и последующий стеноз сосуда есть, вероятно, неизбежное следствие изоляции этих очагов стромальными стволовыми клетками костного мозга. Финал атеросклеротического процесса — формирование бляшки — есть результат попытки ликвидации воспалительного процесса в сосудистой стенке, при котором используется основной ме-

ханизм тканевой регенерации путем мобилизации стволовых стромальных клеток из костного мозга и их транспорта в стенку сосудов к месту воспаления, которое они стремятся локализовать и изолировать.

ЛИТЕРАТУРА

1. Габбасов З.А., Агапов А.А., Сабурова О.С. и соавт. Определение циркулирующих стромальных стволовых клеток с остеогенной потенцией в крови пациентов с ишемической болезнью сердца методом лазерной точечной цитометрии. Бюл. эксп. биол. мед. 2005; 139 (2): 237-240.
2. Соболева Э.Л., Попкова В.М. Гемопоэтические клетки предшественники в интима атероматозной бляшки человека. Бюл. эксп. биол. мед. 1989; 107 (5): 600-604.
3. Brazelton T.R., Rossi F.M., Keshet G.I., Blau H.M. From marrow to brain: expression of neuronal phenotypes in adult mice. Science. 2000; 290: 1775-1779.
4. Caplice N.M., Bunch T.J., Stalboerger P.G. et al. Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation. Proc Natl AcadSci USA. 2003 Apr. 15; 100 (8): 4754-4759.
5. Dominici M., Pritchard C., Garlits J.E., Hofmann T.J., Persons D.A., Horwitz E.M. Hematopoietic cells and osteoblasts are derived from a common marrow progenitor after bone marrow transplantation. PNAS. 2004; 101 (32): 11761-11766.
6. Ferrari C., Mavilio F. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. Science. 1998; 279 (5356): 1528-1530.
7. Friedenstein A.J., Chailakhjan R.K., Lalykina K.S. The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. Cell Tissue Kinet 1970; 3: 393-403.
8. Grant M.B., May W.S., Caballero S., Brown G.A., Guthrie S.M., Mames R.N., Byrne B.J., Vaught T., Spoenri P.E., Peck A.B., Scott E.W. Adult hematopoietic stem cells provide functional hemangioblast activity during retinal neovascularization. Nat. Med. 2002; 8: 607-612.
9. Hall F., Han B., Kundu R., Yee A., Nimni M. and Gordon E. Phenotypic differentiation of tgfbetal- responsive pluripotent premesenchymal prehematopoietic progenitor (p4 stem) cells from murine bone marrow. Hematother. Stem. Cell Res. 2001; 10: 261-271.
10. Huss R., Hong D.S., McSweeney P.A., Hoy C.A., Deeg H.J. (Seattle, USA): Differentiation of canine bone marrow cells with hemopoietic characteristics from an adherent stromal cell precursor. PNAS. 1995; 92 (3): 748-752.
11. Keating A., Singer J.W., Killen P.D., Striker G.A., Salo A.C., Sanders J., Thomas E.D., Topping D., Fialkov P.J. Donor origin of the in vitro haematopoietic microenvironment after marrow transplantation in man. Nature 1982; 298: 280-283.
12. Krause D.S. Plasticity of marrow-derived stem cells. Gene Ther. 2002; 9: 754-758.
13. Krause D.S., Theise N.D., Collector M.I., Henegariu O., Hwang S., Gardner R., Neutzel S., Sharkis S.J. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. Cell. 2001; 105: 369-377.
14. Liechty K.W., MacKenzie T.C., Shaaban A.F., Radu A., Moseley A.M., Deans R., Marshak D.R., Flake A.W. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep. Nat. Med. 2000; 6: 1282-1286.
15. Luria E.A., Samoylina N.L., Gerasimov Y.V., Chertkov J.L. Proliferation of hemopoietic stem cells in culture of embryonal liver of mice. Cell. Physiol. 1971; 78 (3): 461-464.
16. Metcalf D, Moor MA. Haemopoietic cells. London, 1971.
17. Piersma A.H., Ploemacher R.E., Brockbank K.G.M., Nikkels P.J., Ottenheim C.P.E. Migration of fibroblastoid stromal cells in murine blood. Cell. Tissue Kinet. 1985; 8: 589-595.
18. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature. 1993; 362: 801-808.
19. Sata M. Circulating vascular progenitor cells contribute to vascular repair, remodeling, and lesion formation. Trends Cardiovasc Med, 2003 Aug; 13 (6):249-53.
20. Shi Q., Raffi S., Hong-De Wu M., Wijelath E.S., Yu C., Ishida A., Fujita Y., Kothari S., Mohle R., Sauvage L.R., Moore M.A.S., Storb R.F., Hammond W.P. Evidence for Circulating bone marrow-derived endothelial cells. Blood 1998; 92: 362-367.
21. Soboлева E.L., Gabbasov Z.A., Agapov A.A., Akchurin R.S., Saburova O.S., Romanov Y.A., and Smirnov V.N. Circulating bone marrow stem/progenitor cells in vascular atherogenesis and in non-invasive diagnosis of coronary stenosis. Experimental and Clinical Cardiology. 2005; 10 (3): 184-188.
22. Soboлева E.L., Popkova V.M., Saburova O.S., Tararak E.M., Tvorogova M.G., Smirnov V.N.: Colony-forming units and atherosclerosis. Atherosclerosis X, Elsevier. Scienc, 1994; 919-925.
23. Soboлева E.L., Saburova O.S., Rozhkova T.A., Tvorogova M.G.: Stem cells of hemopoietic and stromal differentiation lineages and human atherosclerosis. Angiology and vascular surgery. 1999; 5 (suppl.): 190-203.
24. Soboлева E.L., Shindler E.M., Saburova O.S., et al. In: New pathogenic aspects of atherosclerosis. Nordrhein-Westfälische Akademie der Wissenschaften, Westdeutscher Verlag. 1994; 79-93.
25. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. Rad. Res. 1961; 14: 213-222.

Поступила 17.01.2007

ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

**З.С. БАРКАГАН**

Ушел из жизни Зиновий Соломонович Баркаган — врач, ученый и человек, подтвердивший, что «не место красит человека, а человек — место». Он никогда не жил в Москве, в Петербурге. Он родился и вырос в Одессе, жил в Душанбе. Но местом жизни, работы, творчества и всемирной известности стал далекий Барнаул на Алтае. Город Барнаул стал научной столицей. К нему для спасения ехали со всего мира. Ехали, однако, не только лечиться, но и учиться. Вся московская гемостазиология — это его ученики или его последователи. Он создал всемирно известную школу гемостазиологии. Популярность его была безгранична. Еще при советской власти в Москве в парке Сокольники проходила международная выставка медицинского оборудования. На этой выставке была представлена фирма (большой капиталистической англоязычной страны), изготавливавшая оборудование для исследования гемостаза. Зиновий Соломонович, будучи в Москве, пошел на эту выставку. Его сразу же узнали, в том числе и представители этой фирмы. Они предложили, не сходя с места, провести исследование на своем оборудовании. Оно было автоматическое и через несколько минут все было готово и распечатано на компьютере. Представитель фирмы преподнес Зиновию Соломоновичу эти распечатки и спросил, как ему это нравится. З.С. сказал, что все очень хорошо. Его попросили написать свое мнение. Он написал и в свою очередь спросил, сколько та-

кое исследование стоит. Ответ был интересный: «До сих пор это стоило 50, а теперь, после Вашей высокой оценки будет стоить 100!». Вот так была цена его одобрения.

Начало его врачебной и научной деятельности относится к концу сороковых, началу пятидесятых годов прошлого столетия. Он окончил Одесский медицинский институт, и остался работать на кафедре терапии очень известного тогда терапевта В.А. Ясиновского. В те времена одной из актуальных проблем внутренней медицины была проблема ревматизма и его фармакотерапия. Кортикостероидных гормонов еще не было. Лечили салицилатами. Это требовало специального навыка. В соавторстве с В.А. Ясиновским Баркаган написал книгу «Салицилаты».

Новый этап жизни З.С. Баркагана, определивший весь его дальнейший путь врачебной, научной и педагогической деятельности, стала жизнь и работа в Средней Азии в столице Таджикистана — г. Душанбе. Здесь в связи с актуальной проблемой спасения человеческих жизней от укусов змей и ядовитых насекомых З.С. Баркаган изучал танатогенез и столкнулся с проблемой диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови — отсюда гемостаз во всех его ипостасях. Став высокообразованным специалистом и доктором медицинских наук, Зиновий Соломонович участвует в конкурсе на замещение вакантной должности зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Алтайс-

кого мединститута в г. Барнауле и, заняв эту должность, остается работать в Барнауле до конца жизни.

При кафедре он организовал научно-практическую лабораторию по исследованию гемостаза, которая вскоре стала центром обучения врачей и лаборантов всестороннему исследованию этого жизненно важного процесса.

Зиновий Соломонович работал в тесном контакте с хирургами, педиатрами, акушерами и инфекционистами. Как врач он был совершенно безотказный. Его советами по телефону можно было пользоваться круглые сутки. А «элитные» медицинские учреждения, например ЦКБ 4-го управления МЗ СССР, вызывали его для спасения жизни своих больных во многих случаях. Однажды акушерский ДВС — маточное кровотечение случилось у внучки известного маршала в ночь на Новый год. Зиновия Соломоновича срочно привезли в Москву, где врачи собирались уже совершить роковую стандартную ошибку — удалить у роженицы матку. Это привело бы только к тому, что «счастливая» мать стала бы кровить из другого места — носа, десен или кишечника. Гемотрансфузии только усугубили бы операцию и, как часто бывает в таких ситуациях, молодая женщина погибла бы. Зиновий Соломонович всего этого не допустил. Консервативными методами он купировал кровотечение. Матка сократилась. Роженица поправилась. Баркаган вернулся в Барнаул после весьма своеобразной встречи нового года.

Благодаря тому, что Зиновий Соломонович был великим просветителем и читал замечательные лекции по всей стране, в том числе и в Москве, его знания и опыт спасали жизни больных не только у нас, но и за пределами страны.

С начала 70-х годов XX столетия на кафедре гематологии, которой руководит академик А.И. Воробьев, ежегодно проводились декадни «Новое в гематологии», на которых неизменно читал лекции З.С. Баркаган. Каждый раз он рассказывал обо всем новом, что было сделано в области диагностики и лечения нарушений гемостаза.

Возникший еще в Душанбе научный интерес к ядовитым змеям и насекомым не покидал его всю жизнь. В молодые годы змеи и пауки жили у него дома. Разумеется, это вызывало отнюдь не положительную реакцию у его жены — милейшей и добрейшей Иды Михайловны. У них было уже двое детей, и мать справедливо опасалась за их жизнь. Но Зиновий Соломонович

утверждал, что гадюка, если ее не трогать, совершенно безопасна. Он не только изучал механизм укуса ядовитых змей и насекомых. Он разработал специальные технологии и создал тест-систему со змеиными ядами для изучения гемостаза и диагностики его патологии. Змеиные яды вошли в обиход изучения системы свертывания крови. Тест-системы Зиновия Соломоновича оказались наиболее достоверными и наиболее доступными материально.

Однако научное, практическое и педагогическое направление работ Баркагана никак не ограничивались только гемостазиологией. Он был терапевтом самого широкого профиля. Одно из его замечательных достижений — это разработка и внедрение в практику метода предупреждения повторных выкидышей у женщин с антифосфолипидным синдромом. Метод оказался не слишком сложным. Это был плазмаферез, с помощью которого удаляются антитела к сосудам плаценты. Леченые у него женщины стали благополучно рожать.

Зиновий Соломонович был непревзойденным организатором. Уже в последние годы жизни благодаря его активному участию на Алтае было налажено производство препарата ангиовит — комплекс витаминов, с помощью которого предупреждается развитие инфаркта миокарда у людей, страдающих гомоцистеинемией.

Еще одна патология отступала, если больной попадал в сферу внимания Баркагана — склероз сосудов нижних конечностей — перемежающаяся хромота, синдром Лариша, болезнь, которая без Зиновия Соломоновича обрекала больного на хирургическое лечение у сосудистых хирургов.

Врач и человек, широко образованный, с неисчерпаемым кругом интересов, необыкновенно простой, доброжелательный, не амбициозный — он был неразрывно связан с отечественной практической медициной. Никогда не стремился к формальным почестям. Он поздно был избран в РАМН и до конца жизни оставался членом-корреспондентом. Однако его авторитет в науке и в практической медицине был реально намного выше «полных» академиков. Он был сыном, отцом, мужем и дедом врачей. У него остались замечательные ученики. Надо надеяться, что они никогда не снизят научную и практическую планку в медицине и в жизни, подняться на которую им помог Зиновий Соломонович.

Л.Д. Гриншпун

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

УДК 615.036.8

УДЛИНЕНИЕ ПЕРИОДА БЕЗ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА VIII (КОГЕНЭЙТ-ФС), ВОССТАНОВЛЕННОГО ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ЛИПОСОМАМИДжек Спир¹, О.П. Плющ², Т.А. Андреева³, Ю.Н. Андреев⁴¹ *Recofy N.V., Кюрасао, Нидерланды, Антильские острова*² *Центр гемофилии, ГНЦ РАМН, Москва*³ *Республиканский Центр, С.-Петербург*⁴ *Отделение реконструктивно-восстановительной хирургии ГНЦ РАМН, Москва*

Профилактическое лечение гемофилии А включает в себя инфузии концентратов фактора VIII каждые 2–3 дня. Липосомы являются эффективным переносчиком лекарственных средств, а поверхностная модификация пегилированием может удлинять время циркуляции липосом. Восстановленный пегилированными липосомами (ПЕГЛип) рекомбинантный фактор VIII (Когенэйт-ФС, рФ VIII-ФС) связывается с ними нековалентной связью, но с высокой аффинностью к внешней поверхности липосом. Данный препарат удлиняет период полужизни фактора VIII и повышает защиту от кровотечений на стадии доклинических испытаний. В данной работе мы докладываем о результатах слепого, контролируемого, перекрестного мультицентрового клинического исследования, посвященного оценке продолжительности свободного от кровотечений периода у пациентов с гемофилией А после профилактического введения стандартного рекомбинантного ФVIII-ФС (без липосом) и рекомбинантного фактора VIII (Когенэйт-ФС), восстановленного пегилированными липосомами, в дозе 35 и 25 МЕ/кг. Из 24 включенных пациентов, 23 были подвергнуты анализу эффективности. Средний период без кровотечений составил $7,2 \pm 1,7$ дня после инфузии без липосом и $13,3 \pm 4,8$ дня после введения ПЕГЛип рФVIII-ФС в дозе 35 МЕ/кг и $5,9 \pm 1,7$ дня при введении стандартного рФVIII-ФС против $13,3 \pm 4,8$ дня с ПЕГЛип рФVIII-ФС в дозе 25 МЕ/кг ($p < 0,05$ между лечебными группами для каждой дозы). ПЕГЛип рФVIII-ФС хорошо переносился. Полученные данные позволяют предположить, что восстановленный пегилированными липосомами (ПЕГЛип) рекомбинантный фактор VIII может уменьшать частоту кровотечений при проведении профилактического лечения путем удлинения периода, свободного от кровотечений.

Ключевые слова: введение рекомбинантного фактора VIII, пегилированные липосомы

Key words: prophylaxis using rFVIII with pegylated liposomes

Профилактическая заместительная терапия гемофилии базируется на внутривенных инъекциях очищенных концентратов фактора VIII (ФVIII) [1–10]. Так как период полужизни человеческого ФVIII составляет 10–12 ч, для достижения уровня ФVIII более 1% у пациентов, получающих лечение по фармакокинетической модели (ФМ), обычно требуется 11 повторяющихся инфузии каждые 2–3 дня [1,12–15]. Профилактика эпизодов кровоточивости, особенно у молодых пациентов, жизненно необходима для предотвращения формирования гемофилической артропатии, развивающейся после повторных кровоизлияний в суставы [3,4,6,7,16–21]. Профилактический метод лечения был предложен с целью предупреждения эпизодов кровоточивости, уменьшения повреждения суставов, боли и развития осложнений.

Пациенты, получающие лечение по ФМ, обычно имеют низкую частоту кровотечений и низкую заболеваемость [22].

Регулярные повторные внутривенные введения, проводимые каждые 2–3 дня в домашних условиях в течение десятилетий, накладывают определенные обязательства и являются большой нагрузкой для пациентов.

Соответствие с правилами лечения непосредственно связано с количеством инфузий, причем соответствие увеличивается по мере уменьшения числа инфузий [23].

Молекула ФVIII и предложенная формула демонстрируют увеличение времени циркуляции, что может значительно улучшить эффективность лечения и качество жизни, связанной с профилактическим лечением гемофилии А.

Метод, наиболее часто используемый для удлинения периода полужизни рекомбинантных белков, основан на ковалентном связывании с полиэтиленгликолем (ПЕГ; пегилирование [24]) и еще не использовался для ФVIII.

Альтернативный подход состоит в объединении белка ФVIII с молекулами-переносчиками методом пегилирования, что приводит к удлинению времени, в течение которого молекула обеспечивает гемостатическую функцию. Преимущество данного подхода в том, что не про-

исходит изменения молекулы ФVIII, так как молекула-переносчик не меняет ее пространственной структуры и не влияет на иммунную систему, поэтому риск развития ингибитора к ФVIII не должен увеличиваться по сравнению со стандартным лечением.

Кроме того, низкие уровни ФVIII показали свою эффективность при проведении профилактики, следовательно, исчезает необходимость в поддержании уровня ФVIII >1%, что необходимо при использовании ФМ метода [25–28].

Baru et al. доложили об использовании пегилированных липосом в качестве переносчиков рекомбинантного ФVIII (Когенэйт® ФС; рФVIII-ФС) [29]. Синтетические пегилированные липосомы состояли из 90% (w/w)

Пальмитил-олеил-фосфатидилхолина (ПОФХ) и 1,2-дистеарол-sn-амино-N-[поли-(этиленгликоль)-2000] (DSPE-ПЕГ-2000), в отношении 97 : 3, соответственно, в 50 mM буфера цитрата натрия (9% w/v раствор).

ФVIII связывается нековалентно, с определенной последовательностью к внешней поверхности пегилированных липосом и становится постоянно доступным для формирования сгустка.

Период полужизни ФVIII, связанного с пегилированными липосомами, значительно продлен у мышей [29], хотя определение периода полужизни у людей еще не проводилось.

Кроме того, результаты на модели бесхвостых мышей с гемофилией показали, что профилактическое введение ФVIII, восстановленного пегилированными липосомами, увеличило гемостатическую эффективность ФVIII по сравнению с введением стандартного ФVIII [29]. Токсикологические исследования показали хорошую переносимость пегилированных липосом (что было опубликовано ранее).

В данной работе мы хотим доложить о результатах клинических испытаний по оценке клинической эффективности и безопасности рекомбинантного фактора VIII, восстановленного пегилированными липосомами, с целью продления периода без кровотечений после профилактического введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в соответствии со стандартами ICH GCP. Было получено одобрение Этических Комитетов и Министерства здравоохранения. Все пациенты дали письменное согласие, получив полную информацию до участия в исследовании. Исследование было разработано как контролируемое, перекрестное, слепое для пациентов (только для профилактических инфузий).

После выполнения всех критериев включения каждому пациенту проведены инфузии стандартным рФVIII-фс (Kogenate® OC; Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Беркли, Калифорния, США) по поводу трех геморрагических эпизодов. Сразу за отмывочным периодом каждый пациент получал лечение в трех одинаковых лечебных блоках. Каждый блок включал в себя профилактическое введение, следующее за тремя последовательными эпизодами кровоточивости.

Профилактическая инфузия проводилась на фоне отсутствия кровотечений после четырехдневного отмывочного периода без введения концентратов факторов свертывания. Первое профилактическое введение (исследовательский блок 1) проводилось стандартным рФVIII-фс, профилактические инфузии в блоках 2 и 3 – рФVIII-фс восстановленным пепилированными липосомами (ПЕГЛип рФVIII-фс). Все инфузии рФVIII-фс проводились в одинаковых дозах для каждой группы пациентов (то есть 35 кг МЕ/кг или 25 кг МЕ/кг).

Группа пациентов, получавших более высокую дозу, использовала приблизительно 150 МЕ ФVIII на 1 мл липосом, а группа с более низкой дозой – 100 МЕ на 1 мл липосом.

Введения осуществлялись с помощью инфузомата с управляемой скоростью. Скорость введения была следующей: 22 мл/ч для первых 5 мл, 44 мл/ч для вторых 5 мл, и 60 мл/ч для оставшегося объема.

Каждое введение длилось приблизительно 20–30 мин, в зависимости от объема. Все инфузии (и профилактические, и по требованию) проводились в Центре гемофилии. После каждой профилактической инъекции оценивалось *in vivo* recovery.

Образцы крови брали перед началом, через 10, 30 и 60 мин после введения. Образцы крови для биохимического анализа и гемограммы были набраны до начала и спустя один час после каждой профилактической инфузий. Параметры жизнедеятельности (артериальное давление и пульс) измерялись до начала, во время проведения и через 1 ч после окончания каждого профилактического введения. Первичным параметром было количество дней между профилактикой и первым спонтанным ге-

моррагическим эпизодом. С целью не нарушать обычную ежедневную активность пациентов посещений, связанных с проводимым исследованием, между профилактической инъекцией и спонтанным эпизодом кровоточивости назначено не было.

Измерение уровня ФVIII проводили методом хромогенного субстрата в центральной лаборатории [30,31]. Ингибиторы к ФVIII определялись методом Bethesda (модификация Nijmegen [32]) в образцах плазмы, взятых до начала и после окончания исследования.

Липосомы

Липосомы, состоявшие из 90% (w/w) Пальмитил-олеил-фосфатидилхолина (ПОФХ) и 1,2-дистеарол-sn-амино-N-[поли-(этиленгликоль)-2000] (DSPC-ПЕГ-2000) (Genzyme Pharmaceuticals, Liestal, Швейцария) (97 : 3 mM соответственно), получены следующим образом: липиды были растворены в 15% w/v третбутаноле (Reidel-de Haen, Seelze, Германия) и лиофилизированы. Сухой липидный порошок подвергся ресуспендированию в 100 г/мл фосфолипидов (ФЛ), в 50 mM цитратного буфера (pH 7,0) до формирования липосом. Далее липосомы были уменьшены до размера 80–110 нанометров последовательным вытеснением с использованием поликарбонатных фильтров (Whatman, США).

Дозы

Для группы пациентов, получавших 35 МЕ/кг, использовались 7 мл липосом на 1000 МЕ рФVIII-фс; для группы на 25 МЕ/кг – 10 мл липосом на 1000 МЕ рФVIII-фс.

Группа на дозе 35 МЕ рФVIII-фс получала рФVIII-фс, восстановленный ПЕГЛип в концентрации около 150 МЕ рФVIII на 1 мл липосомного раствора.

Группа на дозе 25 МЕ/кг рФVIII-фс, получала рФVIII-фс, восстановленный ПЕГЛип в концентрации около 100 МЕ рФVIII на 1 мл липосомной водной дисперсии. Таким образом, обе группы на разных дозах ФVIII (25 и 35 МЕ/кг) получили приблизительно одинаковое количество липосом (около 22 мг/кг массы тела).

Включение пациентов и критерии исключения

Включенные пациенты были взрослыми мужчинами в возрасте от 18 до 60 лет, с массой тела 50–100 кг и тяжелой формой гемофилии (ФVIII: C < 1%). Пациенты получали лечение концентратами фактора крови VIII по требованию и имели, по меньшей мере, 150 общих дней введения (ОДВ)

препаратов, содержащих ФVIII, или как минимум 25 ОДВ препаратов, содержащих ФVIII, в течение года до начала исследования.

В течение предыдущего года пациенты получили, по меньшей мере, 15 инъекций.

Частота обострений у включаемых пациентов в течение 3 мес до начала исследований, составляла не менее 4 раз в месяц, равномерно распределенных в течение каждого месяца. ВИЧ-положительные пациенты имели право на включение при уровне CD4 лимфоцитов >400 на 1 мкл. Критериями исключения были: наличие или семейная история ингибиторов, аллергические реакции на введение ФVIII или известная чувствительность к препаратам крови, количество тромбоцитов <90 000 на 1 мкл, тяжелые сопутствующие заболевания или продолжающаяся симптоматическая инфекция. Пациенты также исключались при наличии положительной активации комплемента в скрининговых образцах. Тест активации комплемента проводился путем определения сывороточного уровня протеина S (витронектин) – связанного терминального комплекса (SC5b-9) с использованием комплекта ELISA (Quidel Corp., Сан-Диего, Калифорния, США). Пациенты не должны были участвовать в других клинических испытаниях, одобренных Этическим Комитетом, в течение предыдущих 30 дней, должны были понимать и исполнять все требования протокола исследования. На основании полной полученной информации все пациенты подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование были включены 24 пациента с тяжелой формой гемофилии, которые получали лечение рФVIII-фс, восстановленным в пегилированных липосомах, в 2 группах с различными дозами. Первые 12 пациентов получали

рФVIII-фс, восстановленный в пегилированных липосомах, в дозе 35 ЕД/кг. Вторая группа из 12 пациентов получала рФVIII-фс, восстановленный в пегилированных липосомах, в дозе 25 ЕД/кг.

Демографическая характеристика двух групп представлена в табл. 1. Между этими двумя группами статистически достоверных различий не выявлено.

Группа 35 ЕД/кг имела более высокую среднюю анамнестическую дозу, возможно, из-за небольшого количества пациентов, которые получали лечение в дозе около 1000 МЕ на кровоизлияние, в сравнении с большинством пациентов, получавших 500–600 МЕ на обострение (главным образом гемартрозы). У всех пациентов была тяжелая артропатия по меньшей мере одного сустава. До начала исследования все пациенты получали лечение при возникновении кровотечения. Все пациенты были ВИЧ-негативны.

Один из 24 пациентов во время проведения исследования получал другую заместительную терапию и поэтому был исключен при анализе эффективности.

Данный пациент не получил ни одной инфузий рФVIII-фс, восстановленного в пегилированных липосомах. Оценка эффективности проводилась в группе из 11 пациентов группы 35 ЕД/кг и в группе 25 ЕД/кг из 12 пациентов. 3 пациента из группы 25 ЕД/кг получили 1 инфузию ПЕГЛип рФVIII-фс из-за нехватки липосом.

In Vivo Recovery (уровень восстановления)

In vivo recovery определялось для всех 3 профилактических инфузий (табл. 2). В группе 35 ЕД/кг in vivo recovery для стандартной инфузии рФVIII-фс составило $2,7 \pm 0,6$ МЕ/дл, для 1-й и 2-й профилактической инфузии с пегилированными липосомами – $3,1 \pm 0,7$ и $3,0 \pm 0,6$ МЕ/дл на 1 МЕ/кг соответственно. В группе 25 ЕД/кг среднее in vivo recovery находилось в пределах $2,1 \pm 0,7$ МЕ/дл на 1 МЕ/кг для стандартной инфузии и $2,1 \pm 0,3$ и $2,2 \pm 0,6$ МЕ/дл для двух профилактических инфузий ПЕГЛип рФVIII-фс соответственно. Разница между значениями recovery стандартного препарата рФVIII-фс и рФVIII-фс липо-

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов

Параметры	35 ЕД/кг Среднее значение параметра	25 ЕД/кг Среднее значение параметра
Число пациентов	12	12
Возраст, годы	25,8 (7,3)	26,9 (8,1)
Масса, кг	65,8 (12,1)	65,7 (10,3)
Рост, см	177,3 (6,1)	175,2 (6,3)
Число инфузий в течение 90 предыдущих дней	29,0 (5,4)	31,7 (6,1)
Период между кровотечениями (лечением), дни	3,7 (1,0)	3,4 (0,9)
Доза на кровотечение, МЕ-рФVIII-фс	714 (303)	530 (38)

Таблица 2

In vivo recovery уровень восстановления (методом хромогенного субстрата)

Лечение		In vivo recovery (уровень восстановления) МЕ/дл на МЕ/кг	
		35 МЕ/кг	25 МЕ/кг
Блок 1 Число пациентов 11 рФVIII-фс	Среднее значение	2,7	2,1
	Стандартное отклонение	0,6	0,7
	Медиана	2,7	2,1
Блок 2 Число пациентов 11 ПЕГЛип ФVIII-ФС инфузия 1	Оценка	3,0	2,2
	Стандартное отклонение	0,7	0,3
	Медиана	2,8	2,1
Блок 3 Число пациентов 11 ПЕГЛип ФVIII-ФС Инфузия 2	Оценка	3,0	2,2
	Стандартное отклонение	0,6	0,6
	Медиана	2,9	2,2

Таблица 3

Дни без эпизодов кровоточивости после профилактических инфузий

Лечение	Количество дней без кровотечений					
	Средняя	Медиана	Мин.	Макс.	SD	95% DW
Стандартный рФVIII-ФС 35 МЕ/кг, Число пациентов = 11	7,2	7,0	5	11	1,7	6,1–8,3
ПЕГЛип ФVIII-ФС 35 МЕ/кг, Число пациентов = 11	13,3	13,5	6,0	20,5*	4,8	10,1–16,5
Стандартный рФVIII 25 МЕ/кг, Число пациентов = 12	5,9	6,5	3	8	1,7	4,8–7,0
ПЕГЛип ФVIII-ФС 25 МЕ/кг, Число пациентов = 12	10,9	11,0	5,5*	16	2,9	9,0–12,7

* Среднее значение для двух инфузий.

сомными инфузиями не имела статистически значимых различий в обеих группах.

Период без кровотечений после профилактического введения.

За весь период наблюдения отмечено 279 геморагических эпизодов, из которых 255 (91,4%)

были спонтанными, а (8,6%) были связаны с травмой.

Из спонтанных обострений, 245 (96,1%) составили гемартрозы, наиболее часто встречались кровоизлияния в коленный и локтевой суставы (30 и 27% соответственно). Кровотечения имели различную локализацию в отличие от повторяющихся кровоизлияний в один сустав. В течение исследования воспаления суставов не отмечено. Изменения в картине тяжести обострений также не выявлено.

Для пациентов группы 35 МЕ/кг среднее количество дней без кровотечений после стандартного профилактического введения рФVIII-фс составило $7,2 \pm 1,7$ дня по сравнению с $13,3 \pm 4,8$ дня после введения пегилированного рФVIII-фс (табл. 3; значение 1). Разница между проводимыми типами лечения была статистически достоверна ($P = 0,0009$, парный t-тест). Средняя разница между рФVIII-фс и ПЕГЛип введениями рФVIII-фс составила 6,1 дня (медиана 5,0; 95% 3,2–9,1). После 18 из 22 (82%) ПЕГЛип инфузий рФVIII-фс период, свободный от кровотечений составил 10 дней и больше по сравнению с 1 из 11 (9%) контрольных инфузий стандартным рФVIII-фс.

Среднее количество дней после стандартного профилактического вливания в дозе 25 кг МЕ/кг рФVIII-фс находилось в пределах $5,9 \pm 1,7$ дня, по сравнению с $10,9 \pm 2,9$ дня после ПЕГЛип введения рФVIII-фс (см. табл. 3; значение 1). Разница была статистически достоверна ($P = 0,0016$, парный t-тест). Средняя разница между рФVIII-фс и ПЕГЛип рФVIII-фс введениями составила 5,0 дней (медиана 3,8; 95% 2,3–7,6). Четырнадцать из 21 (67%) ПЕГЛип введений рФVIII-фс имели свободный период без кровотечений 10 дней и более, по сравнению с 0 из 12 контрольных введений рФVIII-фс. Удлинение периода без кровотечений было очень специфично для инфузий пегилированным рФVIII-фс, и отмечено после обеих профилактических инъекций с ПЕГЛип рФVIII-фс, в обеих группах в различных дозах (график).

Период без кровотечений после стандартного введения рФVIII-фс, в целом, был идентичен периоду без кровотечений при лечении по требованию (on demand).

Проведен тест на возможный эффект «переноса» (выражающийся в том, что инфузия, следующая за ПЕГЛип введением, могла бы также

Таблица 4

Анализ эффекта «переноса»

Лечение		Дни без кровотечений после первой инфузии при лечении по требованию	
		35 МЕ/кг	25 МЕ/кг
Блок 1 pOVIII-ФС	Сред. значение	7,2 (7,0)	5,7 (6,0)
	(Медиана)	0,6	0,7
	SD	2,2	2,6
	Число пациентов	11	12
Блок 2 ПЕГЛип ФVIII-ФС инфузия 1	Сред. значение	8,7 (7,0)	6,0 (5,0)
	(Медиана)		
	SD	5,8	2,7
	Число пациентов	11	12
Блок 3 ПЕГЛип ФVIII-ФС инфузия 2	Сред. значение	10 (7,0)	7,7 (9,0)
	(Медиана)		
	SD	7,6	2,7
	Число пациентов	11	9

сопровождаться удлинением периода без кровотечений): был исследован период без кровотечений для первой по требованию инъекции после профилактического введения (табл. 4). Полученные данные выявили тенденцию к небольшому удлинению периода, свободного от кровотечений; однако, разница между первым по требованию введением после профилактической инъекции ПЕГЛип рФVIII-фс и первой по требованию инъекции после профилактической инъекции стандартным рФVIII-фс, была статистически несущественна (t-тест). Выявлена слабая восходящая тенденция к удлинению времени без кровотечений, улучшающая состояние сустава, при большей чем обычно дозе (больше МЕ ФVIII на геморрагический эпизод).

Необходимо также отметить, что эта тенденция выявлена только для первого введения on demand после профилактической инъекции, но нехарактерна для последующих введений.

Безопасность

Проводилось регулярное наблюдение за пациентами на предмет выявления клинических нежелательных явлений. Не было доложено ни об одном клинически значимом лабораторном нежелательном явлении, связанном с препаратом исследования. Образцы крови забирались до и спустя 1 ч после каждого профилактического введения. Небольшое, но значимое снижение уровня гемоглобина были выявлено после

второй липосомной инъекции, по сравнению с показателем до введения. Наиболее вероятной причиной является забор образцов крови (in vivo recovery и запасные образцы), так как подобное снижение отмечено и после стандартного введения рФVIII-фс. При проведении всех инъекций не было никаких признаков гемолиза или снижения количества тромбоцитов. Было отмечено небольшое увеличение уровня общего холестерина (от 4,13 до 4,29 ммоль/л) после второй инфузии ПЕГЛип рФVIII-фс, которое не было статистически значимо, и изменения LDL-фракции холестерина (от 2,64 до 3,03 ммоль/л), которое было статистически значимо.

Так как в липосомах отсутствует холестерин, они становятся резервуаром для холестерина из эритроцитов, липопротеинов и тканей [33], это увеличение представляет собой тканевое перераспределение холестерина, известное как «эффект липосомной инфузии» [34,35]. Кроме этих ожидаемых изменений уровней холестерина, никаких других клинически значимых изменений остальных лабораторных параметров не выявлено.

Не отмечено различий в параметрах жизнедеятельности между инъекциями стандартного рФVIII-фс и пегилированного рФVIII-фс. Имеются сведения об одном клиническом нежелательном явлении, возможно связанном с исследуемым препаратом. Оно описано как «ощущение тепла в горле» при проведении первой профилактической инъекции пегилированного рФVIII-фс.

Этот случай был расценен как нежелательное явление легкой степени тяжести, транзиторное, и не повторялось при проведении последующих ПЕГЛип рФVIII-фс инъекций. Ингибиторы к ФVIII определялись методом Bethesda (модификация Nijmegen [32]) в образцах плазмы, взятых до начала и после окончания исследования. Все результаты были отрицательны (<0,6 BE).

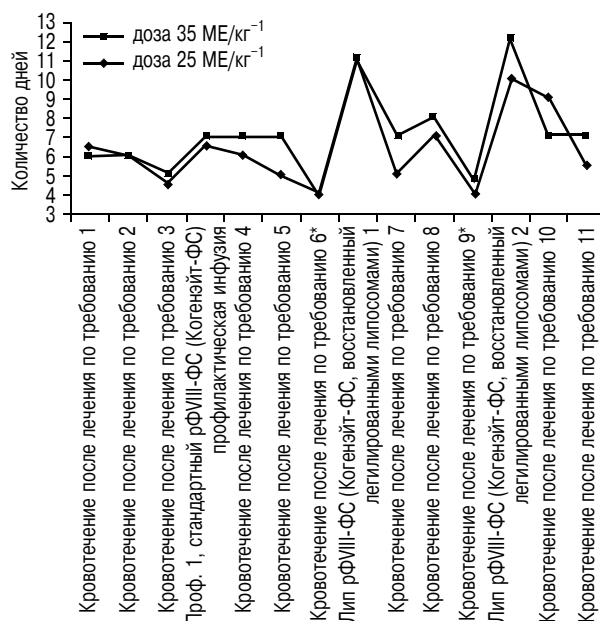
ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование разработано для оценки клинического воздействия лечения путем определения продолжительности периода, свободного от кровотечений, после профилактической инфузии, вместо использования фармакокинетического (ФК) подхода для защиты от кровотечений (то есть поддержания концентрации

FVIII > 1% в плазме). Результаты показали, что профилактическое лечение пациентов с тяжелой формой гемофилии А рFVIII-фс, восстановленного пегилированными липосомами, почти вдвое удлинняет промежуток времени без кровотечений по сравнению со стандартным лечением рFVIII-фс. Результаты исследований на животных, выявившие удлинение периода, свободного от кровотечений, несмотря на низкий уровень FVIII, подтверждают эти данные [29].

Подход, используемый в этом исследовании, принципиально идентичен одному из двух методов, которые применяют для определения интервала между введениями при профилактическом лечении пациентов с гемофилией в клинической практике. ФК метод направлен на постоянное поддержание уровня FVIII более 1–2%. (1,12–15). Схема доз была получена путем разработки индивидуального лечения пациента в соответствии с периодом полужизни FVIII или частыми измерениями плазменного уровня FVIII. Обычно это требует частых введений FVIII, от 2 до 4 раз в неделю. Альтернативный метод состоит в том, чтобы клинически «титровать» пациента, используя стандартную дозу FVIII — 30–50 ЕД/кг и приспособления интервалы между инъекциями до прекращения спонтанных эпизодов кровоточивости [7]. Поскольку окончательной целью лечения является предотвращение эпизодов кровоточивости, последний подход клинически более привлекателен, так как он учитывает множество вариаций в популяции пациентов и не требует как частого забора крови, так и применения ФК метода. «Клинический» подход был использован в данном исследовании рFVIII-фс, восстановленного пегилированными липосомами, поскольку предотвращение обострений происходит даже при концентрации FVIII ниже минимального уровня 1%, определяемого при ФК методе [25–27,36].

Это — первое клиническое испытание на людях, с использованием сравнительного контролируемого подхода, которое показало статистически значимое удлинение эффективности продукта, содержащего FVIII. Хотя многие исследователи сообщали об успешных экспериментах на животных с использованием методов генной терапии FVIII, на людях данный вид исследований не проводился [37–43]. Используемый подход помогает избежать многих проблем,



*Кровотечение после лечения по требованию 6 и 9 были короче, чем предыдущие интервалы, так как профилактическая инфузия проводилась пациентам в период без кровотечений, после 4-х дневного отмывочного периода.

связанных с генной терапией, и служит промежуточным шагом в менеджменте гемофилии на пути к конечной цели лечения.

Поскольку липосомы не специфичны к FVIII, эту технологию, которая показала свою эффективность в лечении гемофилии, можно использовать в других областях медицины. Вероятно, существует несколько механизмов, ответственных за удлинение периода, свободного от кровотечений, что было доказано в данном исследовании. Одним из возможных механизмов, выявленных в экспериментах на животных, может быть следующий: циркулирующие, поддающиеся оценке уровни FVIII находятся в организме в течение более длительного периода времени после вливания ПЕГЛип рFVIII-фс, по сравнению со стандартным рFVIII-фс. С другой стороны, пегилированные липосомы, как известно, более распространены в высоко васкуляризованных тканях [44], возможно, концентрации FVIII повышаются в некоторых ограниченных областях, например, в суставах, и обеспечивают защитный эффект. Третий возможный вариант связан с тем, что липосомы, связываясь с FVIII, усиливают процесс коагуляции.

В группе 25 ЕД/кг период, свободный от кровотечений, короче, по сравнению с группой, получавшей 35 ЕД/кг. Это различие выявлено

для липосомальных инъекций, в виде значительного увеличения количества дней без кровотечений в обеих группах (25 ЕД/кг и 35 ЕД/кг), хотя удлинение в группе на дозе 25 ЕД/кг было не так выражено. Маловероятно, что пациенты обеих групп отреагировали подобным образом и показали систематический ответ на введенную дозу случайно.

Пациенты в данном исследовании получили 7 инъекций стандартного рФVIII-фс до первого введения ПЕГЛип рФVIII-фс (три отмывочных дозы, одна профилактическая, и три дополнительных дозы для лечения кровотечений по требованию). Чтобы минимизировать влияние вмешательств, представленных в протоколе, не было назначено никаких посещений в рамках исследования между профилактической инъекцией и следующим эпизодом кровоточивости. Все профилактические инъекции были слепыми для пациентов. Профилактические введения были не рандомизированы из-за возможного эффекта переноса пегилированного рФVIII-фс и, в случае возникновения, могли представить сложность в определении продолжительности этого периода. Если предположить, что это был ответственный за положительный ответ «освежающий» эффект, маловероятно, что период, свободный от кровотечений, после первого введения пегилированного рФVIII-фс, возвратился к диапазону 6–7 дней и оставался в пределах этого диапазона после дополнительных введений до следующего ПЕГЛип введения рФVIII-фс (см. график). Следовательно, скорее всего, причиной данного эффекта стала последовательность инъекций.

Лечение пациентов с гемофилией продолжается на протяжении всей жизни и долгосрочная безопасность крайне важна.

Пегилированные молекулы были одобрены для постоянного введения при другой патологии, а липиды использовались в различных терапевтических препаратах, одобренных для краткосрочной и долгосрочной терапии. Результаты этого клинического испытания продемонстрировали, что липосомы хорошо переносятся при проведении краткосрочного исследования.

Период полужизни и время циркуляции ПЕГЛип рФVIII-фс в настоящее время не известны; однако, продолжается изучение ФК. Дальнейшие исследования необходимы для всестороннего изучения взаимодействия липосом и

ФVIII, включая оптимизацию интервалов введения и доз, а также чтобы убедиться в отсутствии накопления липосом, или наличия других нежелательных эффектов.

Это исследование было выполнено в популяции пациентов с гемофилией с выраженным гемофилическим повреждением суставов.

Необходимы дальнейшие исследования на других группах пациентов с различными характеристиками (возраст, тяжесть заболевания, степень повреждения суставов соединение), так же как долгосрочные исследования для полной оценки преимуществ и безопасности пегилированных липосом.

Полученные результаты помогут выявить возможность профилактического введения ФVIII с частотой 1 раз в неделю. Такая терапия помогла бы сделать большой шаг в удобстве менеджмента, уменьшить количество геморрагических эпизодов, показатели заболеваемости [29] и улучшить качество жизни пациентов с гемофилией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Berntorp E., Bjorkman S. The pharmacokinetics of clotting factor therapy. *Haemophilia*. 2003; 9: 353-359.
2. Teitel J.M., Barnard D., Israels S., Lillicrap D., Poon M.C., Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10: 118-133.
3. Lofqvist T., Nilsson I.M., Berntorp E., Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients—a longterm follow-up. *J. Intern. Med.* 1997; 241: 395-400. SPIRA et al. PROPHYLAXIS USING rFVIII WITH PEGYLATED LIPOSOMES 17.
4. Manco-Johnson M.J., Blanchette V.S. North American prophylaxis studies for persons with severe haemophilia: background, rationale and design. *Haemophilia*. 2003; 9 Suppl 1: 44-48; discussion 49.
5. Nilsson I.M., Berntorp E., Lofqvist T., Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J. Intern. Med.* 1992; 232: 25-32.
6. Fischer K., Astermark J., van der Bom J.G. et al. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia*. 2002; 8: 753-760.
7. Blanchette V.S., Manco-Johnson M., Santagostino E., Ljung R. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 4: 97-104.
8. Brown S.A., Aledort L.M., Astermark J. et al. Unresolved issues in prophylaxis. *Haemophilia*. 2002; 8: 817-821.
9. Blanchette P., Rivard G., Israels S. et al. A survey of factor prophylaxis in the Canadian haemophilia A population. *Haemophilia*. 2004; 10: 679-683.
10. Berntorp E. Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. *Haemophilia*. 2003; 9 Suppl 1: 5-9; discussion 9.

11. Morfini M. Pharmacokinetics of factor VIII and factor IX. *Haemophilia*. 2003; 9 Suppl. 1: 94-99; discussion 100.
12. Carlsson M., Berntorp E., Bjorkman S., Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia A. *Europ. J. Haematol.* 1993; 51: 247-252.
13. Bjorkman S., Carlsson M., Berntorp E., Stenberg P. Pharmacokinetics of factor VIII in humans. Obtaining clinically relevant data from comparative studies. *Clin. Pharmacokinet.* 1992; 22: 385-395.
14. Bjorkman S., Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin. Pharmacokinet.* 2001; 40: 815-832.
15. Bjorkman S. Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective. *Haemophilia*. 2003; 9 Suppl 1: 101-108; discussion 109-110.
16. Bohn R.L., Schramm W., Bullinger M., van den Berg M., Blanchette V. Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 1: 2-8.
17. Ahnstrom J., Berntorp E., Lindvall K., Bjorkman S. A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia*. 2004; 10: 689-697.
18. Fischer K., Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P., Roosendaal G., Berg H.M. Effects of haemophilic arthropathy on health-related quality of life and socio-economic parameters. *Haemophilia*. 2005; 11: 43-48.
19. Fischer K., van der Bom J.G., Mauser-Bunschoten E.P. et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood*. 2002; 99: 2337-2341.
20. Fischer K., van der Bom J.G., Molho P. et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia*. 2002; 8: 745-752.
21. Petrini P., Chambost H., Nemes L. Towards the goal of prophylaxis: experience and treatment strategies from Sweden, France and Hungary. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 4: 94-96.
22. Carlsson M., Bjorkman S., Lethagen S., Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia*. 1997; 3: 96-101.
23. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296-1310.
24. Bhadra D., Bhadra S., Jain P., Jain N.K. Pegnology: a review of PEG-ylated systems. *Pharmazie*. 2002; 57: 5-29.
25. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia*. 2001; 7: 99-102.
26. Ingerslev J., Poulsen L.H., Sorensen B. Potential role of the dynamic properties of whole blood coagulation in assessment of dosage requirements in haemophilia. *Haemophilia*. 2003; 9: 348-352.
27. Manno C.S., Chew A.J., Hutchison S. et al. AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood* 2003; 101: 2963-2972.
28. Roth D.A., Tawa N.E. Jr., O'Brien J.M., Treco D.A., Selden R.F. Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *New Engl. J. Med.* 2001; 344: 1735-1742.
29. Baru M., Carmel-Goren L., Barenholz Y. et al. Factor VIII efficient and specific non-covalent binding to PEGylated liposomes enables prolongation of its circulation time and haemostatic efficacy. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 1061-1068.
30. Rosen S. Assay of factor VIIIrC with a chromogenic substrate. *Scand J. Haematol. Suppl.* 1984; 40: 139-145.
31. Rosen S. Chromogenic methods in coagulation diagnostics. *Hamostaseologie*. 2005; 25: 259-266.
32. Verbruggen B., Novakova I., Wessels H., Boezeman J., van den Berg M., Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIIIhC inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb. Haemost.* 1995; 73: 247-251.
33. Carpentier Y.A., Richelle M., Bihain B.E., Dahlan W., Haumont D., Deckelbaum R.J. Interactions between exogenous fat and plasma/lipoproteins. *Infusionsther. Klin. Ernahr.* 1987; 14 Suppl 3: 29-32.
34. Doggrel S.A. ETC-588 (Pfizer). *Curr. Opin Investig. Drugs*. 2004; 5: 993-999.
35. Chiesa G., Sirtori C.R. Apolipoprotein A-I (Milano): current perspectives. *Curr. Opin Lipidol.* 2003; 14: 159-163.
36. Sorensen B., Ingerslev J. Whole blood clot formation phenotypes in hemophilia A and rare coagulation disorders. Patterns of response to recombinant factor VIII. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 102-110.
37. Chen C.M., Wang C.H., Wu S.C., Lin C.C., Lin S.H., Cheng W.T. Temporal and spatial expression of biologically active human factor VIII in the milk of transgenic mice driven by mammary-specific bovine alpha-lactalbumin regulation sequences. *Transgenic. Res.* 2002; 11: 257-268.
38. Chao H., Mansfield S.G., Bartel R.C. et al. Phenotype correction of hemophilia A mice by spliceosomemediated RNA trans-splicing. *Nat. Med.* 2003; 9: 1015-1019.
39. Chuah M.K., Schiedner N., Thorrez L et al. Therapeutic factor VIII levels and negligible toxicity in mouse and dog models of hemophilia A following gene therapy with high-capacity adenoviral vectors. *Blood* 2003; 101: 1734-1743.
40. Garcia-Martin C., Chuah M.K., Van Damme A. et al. Therapeutic levels of human factor VIII in mice implanted with encapsulated cells: potential for gene therapy of haemophilia A. *J. Gene Med.* 2002; 4: 215-223.
41. Gnatenko D.V., Wu Y., Jesty J., Damon A.L, Hearing P., Bahou W.F. Expression of therapeutic levels of factor VIII in hemophilia A mice using a novel adeno/adeno-associated hybrid virus. *Thromb. Haemost.* 2004; 92: 317-327.
42. Kang Y., Xie L., Tran D.T. et al. Persistent expression of factor VIII in vivo following nonprimate lentiviral gene transfer. *Blood* 2005; 106: 1552-1558.
43. Chuah M.K., Collen D., Vanden Driessche T. Clinical gene transfer studies for hemophilia A. *Semin Thromb Hemost.* 2004; 30: 249-256.
44. Hofheinz R.D., Gnad-Vogt S.U., Beyer U., Hochhaus A. Liposomal encapsulated anti-cancer drugs. *Anticancer Drugs*. 2005; 16: 691-707.

Поступила 09.04.2007

СРОЧНО В НОМЕР

УДК 615.214

**ВЛИЯНИЕ ВИНПОТРОПИЛА
НА КЛИНИКО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ С НАЧАЛЬНЫМИ
ПРИЗНАКАМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОЗГЕ**

Е.И. Иващенко, В.Ф. Фокин

ГУ НИИ неврологии РАМН, Москва

Ключевые слова: нарушение мозгового кровообращения, винпотропил, уровень постоянного потенциала головного мозга, кислотно-основной баланс, ацидоз
Key words: cerebrovascular disease, vinpotropile, cerebral DC-potential, acid-base balance, acidosis

По данным ВОЗ, в России заболеваемость острыми сосудистыми заболеваниями головного мозга составляет 400 человек на 100 тыс. населения. Инвалидизация вследствие сосудистых заболеваний головного мозга занимает ведущее место среди всех заболеваний, при этом после перенесенного инсульта трудоспособны только 20% пациентов. Для профилактики острого нарушения мозгового кровообращения необходимо выявлять и лечить больных с начальными признаками прогрессирующих расстройств мозгового кровообращения. В эту группу (по МКБ-10) входят больные с начальными признаками недостаточности кровообращения мозга. Для их лечения применяют комбинированные препараты, улучшающие мозговой кровоток и церебральный энергетический метаболизм [3]. Одним из подобных препаратов является винпотропил, который, с одной стороны, обладает ноотропным свойством, а с другой, — оказывает вазоактивное действие на церебральную гемодинамику, поскольку состоит из винпоцетина (5 мг) и пирацетама (400 мг). Винпоцетин непосредственно действует на гладкую мускулатуру сосудов головного мозга, не вызывает фено-

мена «обкрадывания», усиливает кровоснабжение ишемизированной области, улучшает микроциркуляцию, уменьшая агрегацию тромбоцитов, снижая вязкость крови и увеличивая деформируемость эритроцитов. Пирацетам является широко используемым ноотропным препаратом, усиливающим метаболизм глюкозы. В последнее время появились работы, указывающие на эффективность винпотропила при начальной цереброваскулярной недостаточности [5].

Существенным фактором, способствующим нейродегенерации при начальных признаках недостаточности кровообращения мозга, является изменение кислотно-основного баланса в сторону ацидоза, которое усиливает свободно-радикальные и эксайтотоксические процессы. Восстановление кровоснабжения должно также способствовать нормализации кислотно-основного баланса. Кроме того, этому способствует свойство винпотропила повышать устойчивость клеток головного мозга к гипоксии, облегчать транспорт кислорода и субстратов энергетического обеспечения к тканям (вследствие уменьшения сродства эритроцитов к кислороду, усиления

поглощения и метаболизма глюкозы и перехода на аэробные процессы) [1]. Неинвазивным электрофизиологическим методом, дающим относительную оценку кислотно-основному балансу, является регистрация постоянного потенциала головного мозга, который по своему происхождению является сосудистым потенциалом, преимущественно гематоэнцефалического барьера, при этом основным потенциалобразующим ионом является ион водорода. Поэтому по амплитуде уровня постоянного потенциала головного мозга можно судить о степени ацидоза [4].

Целью настоящей работы было исследование динамики уровня постоянного потенциала головного мозга до и после курсового приема винпотропила для оценки состояния кислотно-основного баланса мозговой ткани.

Для оценки особенностей церебрального кровотока у больных до и после применения комплексного церебропротективного препарата винпотропила использовалась регистрация уровня постоянного потенциала головного мозга на компьютерно-аппаратном комплексе «Нейроэнергометр-3». Больные с начальными признаками недостаточности кровообращения мозга – пациенты среднего и пожилого возраста (от 50 до 60 лет, правши, 13 мужчин и 16 женщин) кабинета профилактики мозгового стресса и предупреждения преждевременного старения мозга подмосковного санатория «Удельная». Регистрация уровня потенциала осуществлялась в пяти отведениях: фронтальном, центральном, окципитальном и двух темпоральных – правом и левом (Fz, Cz, Oz, Td, Ts) по схеме 10–20. Проекция областей регистрации соответствуют основным сосудистым системам: передней мозговой, средней мозговой и вертебро-базиллярному бассейну. Кроме того, транскраниальная доплеровская сонография использовалась для оценки скорости мозгового кровотока.

Обследование больных проводилось дважды: до и после монотерапии комбинированным церебропротектором ноотропоподобного ряда винпотропилом в течение одного месяца. Винпотропил принимался ежедневно в дозе 405 мг 2 раза в день утром и в обед, а в вечернее время пациенты принимали 5 мг винпоцетина в качестве профилактики возникновения синдрома пирамидомоторной инсомнии [2,3].

Количественно оценивались выраженность таких клинических симптомов, как головная

боль, шум в ушах, наличие головокружения, ухудшение памяти на текущие события, умственной работоспособности, нарушений сна. Выраженность клинических симптомов оценивалась в баллах (от 1 до 3, где 1 – минимальные клинические проявления, а 3 – максимальные) по субъективным жалобам пациентов и их клинико-неврологическому статусу. Проявления двух и более из этих симптомов, часто повторяющихся или существующих не менее 3 последних месяцев при отсутствии заметных признаков органического поражения нервной системы, свидетельствовало о начальных признаках недостаточности кровообращения.

Статистическая обработка осуществлялась методами вариационной статистики с помощью специализированного пакета «Statistica 6».

Перед лечением уровень постоянного потенциала головного мозга у пациентов был значительно повышен по сравнению с возрастной нормой, тогда как после лечения он достоверно ($p < 0,05$) снизился и статистически не отличался от возрастной нормы (см. нормативные показатели [4]). Средние значения постоянного потенциала в 5 отведениях, а также среднеквадратичное отклонение и средняя ошибка до и после лечения приведены на рис.1.

Поскольку снижение его происходило во всех отведениях примерно на 5–6 мВ, можно говорить о генерализованном действии препарата,

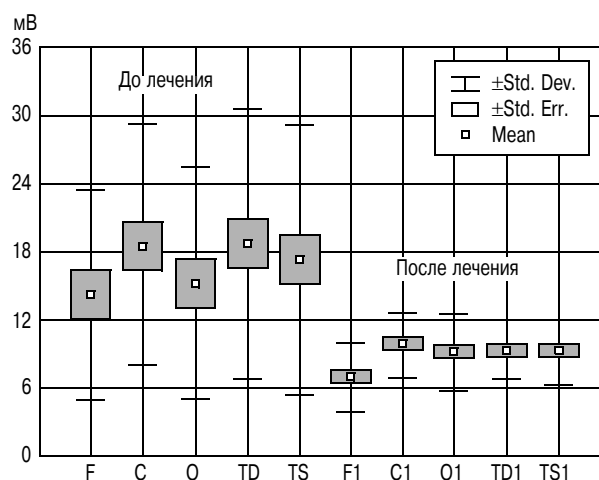


Рис. 1. Уровень постоянного потенциала (УПП) до и после курсового приема винпотропила.

По оси ординат – значения в мВ, по оси абсцисс – различные отведения УПП до (F, C, O, TD, TS) и после (F1, C1, O1, TD1, TS1) лечения винпотропилом.

Mean – среднее арифметическое, Std. Dev. – среднеквадратичное отклонение, Std. Err. – стандартная ошибка средней.

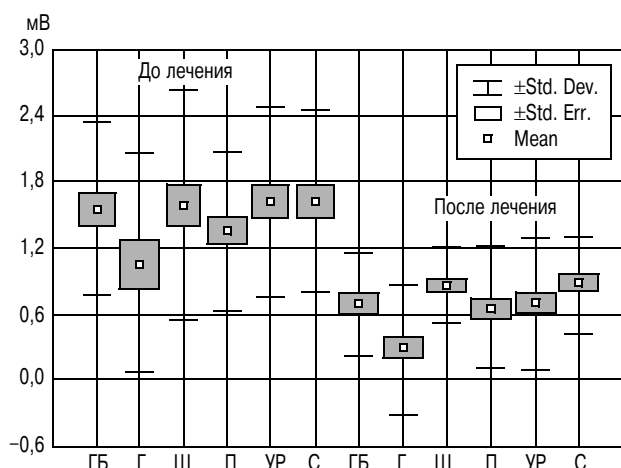


Рис 2. Улучшение клинической симптоматики под влиянием винпопропила.

По оси ординат выраженность клинической симптоматики в баллах. По оси абсцисс — исследованные симптомы. ГБ — головные боли, Г — головокружение, Ш — шум в ушах, П — снижение памяти на текущие события, УР — умственная работоспособность, С — нарушения сна. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

улучшающим церебральный энергетический метаболизм, о чем свидетельствует снижение ацидоза под влиянием винпопропила.

Выраженность клинической симптоматики также статистически достоверно ($p < 0,05$) уменьшилась (рис. 2).

Изменение клинической симптоматики связано с фармакологическим действием препарата, который улучшает интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, облегчает процесс обучения, изменяет скорость распространения возбуждения в головном мозге, усиливает альфа- и бета-активность ЭЭГ, при этом снижает дельта-активность, уменьшает выраженность вестибулярного нистагма, улучшает связи между полушариями и синаптическую проводимость в неокортикальных структурах, повышает в целом умственную активность [1]. Скорость кровотока в магистральных сосудах головы менялась незначительно. Достоверное снижение скорости мозгового кровотока ($p < 0,05$) на $4,1 \pm 1,5$ см/с, по-види-

мому, из-за вазодилатации наблюдалось только в левой средней мозговой артерии как в более пораженном бассейне. Поэтому, вероятно, скорость кровотока по магистральным сосудам головы играет меньшую роль по сравнению с улучшением тканевого метаболизма на уровне микроциркуляции. По данным литературы, винпопропил оказывает положительное воздействие на обменные процессы в клетках мозга, повышает концентрацию АТФ в мозговой ткани, усиливает синтез рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, а также утилизацию глюкозы [1]. Поэтому понятен биохимический механизм нормализации кислотно-основного баланса в мозге, который подтверждается и данными регистрации уровня постоянного потенциала.

ВЫВОДЫ

1. У больных с начальными признаками недостаточности кровообращения мозга наблюдается значительное генерализованное увеличение уровня постоянного потенциала, свидетельствующее о нарушении кислотно-основного баланса мозговой ткани в сторону ацидоза.

2. Курсовое применение винпопропила приводит к улучшению клинической симптоматики и нормализации уровня постоянного потенциала головного мозга до уровня возрастной нормы, что соответствует уменьшению ацидоза мозговой ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видаль. Лекарственные препараты в России. 2006. М.: Астра-Фарм-Сервис. 1408.
2. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград; 1990. 164.
3. Неврология. Учебное пособие под ред. А.М. Вейна. М.; 2002. 423.
4. Фокин В.Ф. и Пономарева Н.В. Энергетическая физиология мозга. — М.: «Антидор»; 2003. 288.
5. Fokin V.F., Ivashchenko E.I. Change of cerebral acid-base balance with chronic brain ischemic disease in response to vinpocetropil therapy / 8th ECNP Regional Meeting. European neuropsychopharmacology. 2005; 15 (suppl. 2): 259.

Поступила 24.01.2007

SUMMARY

E.U. Vasilieva, R.U. Reztsov, V.G. Artamonov, A.V. Shpektor

THROMBOLYTIC THERAPY OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION IN AGED PATIENTS

FPDO Moscow State Medical University

We have observed 521 Acute myocardial infarction aged patients with ST-segment increase, treated in our clinics. 226 patients were treated with thrombolytic therapy with the infusion of 1500000 Units of streptokinase, 50 patients from this group were elder than 75, and 176 patients – younger than 75. As the characteristics of heart blood flow recovery was taken the decrease of ST-segment elevation up to 50%, shown by EKG, fixed in 3 hours after thrombolysis beginning. In 171 of cases we didn't perform reperfusion, 36 from them are elder then 75 and 135 – younger than 75. Frequency of EKG of reperfusion characteristics in cases of patients both younger and elder than 75 was not significantly different, and its rate was 69% and 74% respectively. Thrombolytic therapy allowed to decrease mortality significantly, both in group of acute myocardial infarction and in patients elder and younger than 75 years old. We also show the decrease of hemorrhagic complications in an elder group of patients, though they were not clinically significant. The quantity of serious and clinically significant hemorrhagic complications, that influenced the prognosis of treatment, didn't increase significantly. Thus, thrombolytic therapy in acute myocardial infarction aged patients can be totally defensible if no contra-indication are mentioned.

L.P. Mendeleeva, O.S. Pokrovskaya, E.O. Gribanova, T.V. Gaponova,
E.I. Zhelnova, M.V. Anukhina, E.S. Urnova, E.U. Varlamova, N.N. Klinin,
E.M. Gretsov, V.G. Savchenko

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH SUBSEQUENT AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Hematologic Scientific Research Center RMAS

From August 2001 to February 2006, 20 multiple myeloma patients (age from 35 to 68, mean 52) were treated with intense induction and consolidation according to the program «total therapy». This primary therapy was accompanied by a high percent of remissions and prolonged anti-tumor effect, though it didn't influence the rate of survival probability, among aged, as well.

G.A. Sukhanova, V.E. Rudakova, S.A. Vasiliev

PREVENT THROMBOSIS IN OLD AGE PATIENTS

Moscow, Russia

During examination of 43 patients with recurrent thrombosis occurred in old age was detected different forms the thrombophilia. Vessel-Due-F was used in 43 patients with thrombophilias in the dosage 500 LPL/day for 2 months. The effect of the medicine was observed in 81.4% cases and normalization of clotting tests was in 34.9% patients. Moreover the ristomycin platelet aggregation and the levels of Willebrand factor and factor VIII were decreased too.

ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЗИНОВИЙ СОЛОМОНОВИЧ БАРКАГАН
А.И. Воробьев 3

ЗИНОВИЙ СОЛОМОНОВИЧ БАРКАГАН И ЕГО РОЛЬ
В РАЗВИТИИ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ
П.А. Воробьев 5

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ЛИЦ СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА
Г.А. Суханова, В.Е. Рудакова, С.А. Васильев 10

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ
С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА СТАРЧЕСКОГО
ВОЗРАСТА
Е.Ю. Васильева, Р.Ю. Резцов, В.Г. Артамонов,
А.В. Шпектор 16

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ
У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ
МИЕЛОМОЙ
Л.П. Менделеева, О.С. Покровская, Е.О. Грибанова,
Т.В. Гапонова, Е.И. Желнова, М.В. Анухина, Е.С. Урнова,
Е.Ю. Варламова, Н.Н. Калинин, Е.М. Грецов,
В.Г. Савченко 20

ЛЕКЦИИ

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КОНЦЕПЦИЯ АТЕРОТРОМБОЗА
И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАЗОПРОТЕКТОРНОЙ
ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ПОЖИЛОГО И ПРЕКЛОННОГО ВОЗРАСТА
З.С. Баркаган 25

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ
ЗНАЧЕНИЕ, ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ,
ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ
Г.И. Костюченко 32

EDITORIAL

ZINOVII SOLOMONOVISH BARKAGAN
A.I. Vorobiev 3

ZINOVII SOLOMONOVISH BARKAGAN AND HIS
ROLE IN FUNDAMENTAL MEDICINE DEVELOPMENT
P.A. Vorobiev 5

ORIGINAL ARTICLES

PREVENT THROMBOSIS
IN OLD AGE PATIENTS
G.A. Sukhanova, V.E. Rudakova, S.A. Vasiliev 10

THROMBOLYTIC THERAPY OF ACUTE
MYOCARDIAL INFARCTION
IN AGED PATIENTS
E.U. Vasilieva, R.U. Reztsov, V.G. Artamonov,
A.V. Shpektor 16

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY
WITH SUBSEQUENT AUTOLOGOUS
TRANSPLANTATION IN MULTIPLE
MYELOMA PATIENTS
L.P. Mendeleeva, O.S. Pokrovskaya, E.O. Gribanova,
T.V. Gaponova, E.I. Zhelnova, M.V. Anukhina,
E.S. Urnova, E.U. Varlamova, N.N. Klinin,
E.M. Gretsov, V.G. Savchenko 20

LECTURS

INFLAMMATORY CONCEPTS
OF ATEROTROMBOSIS AND VASOPROTECTOR
PERSPECTIVES OF PREVENTION AND THERAPY
OF AGED
Z.S. Barkagan 25

HYPERHOMOCYSTEINEMIA CLINICAL
SIGNIFICANCE, AGE CHARACTERISTICS,
DIAGNOSIS AND CORRECTION
G.I. Kostuchenko 32

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ДВС-СИНДРОМ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ –
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ
И ТЕРАПИИ

З.С. Баркаган 41

ИССЛЕДОВАНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА: ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ
И МЕТОДЫ

А.П. Момот, З.С. Баркаган 44

ОБЗОР

ЛАБИЛИЗАЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ
АТЕРОТРОМБОЗА: РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО
ФАКТОРА

З.С. Баркаган, Л.П. Цывкина, А.Н. Шилова 50

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА И ИХ
УЧАСТИЕ В АТЕРОГЕНЕЗЕ СОСУДОВ ЧЕЛОВЕКА

З.А. Габбасов, О.С. Сабурова, А.А. Агапов,
Э.Л. Соболева 55

ТВОРЧЕСКОЕ ДОЛГОЛЕТИЕ

З.С. БАРКАГАН

Л.Д. Гриншпун 61

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

УДЛИНЕНИЕ ПЕРИОДА БЕЗ КРОВОТЕЧЕНИЙ
ПОСЛЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ВВЕДЕНИЯ
РЕКОМБИНАНТНОГО ФАКТОРА VIII
(КОГЕНЭЙТ-ФС), ВОССТАНОВЛЕННОГО
ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ЛИПОСОМАМИ

Джек Спира, О.П. Плющ, Т.А. Андреева,
Ю.Н. Андреев 63

СРОЧНО В НОМЕР

ВЛИЯНИЕ ВИНПОТРОПИЛА НА КЛИНИКО-
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ
С НАЧАЛЬНЫМИ ПРИЗНАКАМИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
КРОВООБРАЩЕНИЯ В МОЗГЕ

Е.И. Иващенко, В.Ф. Фокин 72

SUMMARY 75

PRACTITIONERS ASSISTANCE

DIC-SYNDROME OF AGED:
PATHOGENESIS, CLINICS AND THERAPY
PECULIARITIES

Z.S. Barkagan 41

HAEMOSTATIC SYSTEM STUDY OF AGED
PATIENTS: MAIN AIMS AND METHODS
OF TREATMENT

A.P. Momot, Z.S. Barkagan 44

REVIEW

ENDOTHELIUM LABIALIZATION
ATEROTHROMBOSIS PROGRESSION:
THE ROLE OF INFECTION

Z.S. Barkagan, L.P. Cывкина, A.N. Shilova 50

LETTER TO THE EDITOR

BONE MARROW STEM CELLS AND THEIR ROLE
IN ATEROGENESIS

Z.A. Gabbasov, O.S. Saburova, A.A. Agapov,
E.L. Sobolev 55

CREATIVE LONGEVITY

REMEMBRANCE OF Z.S. BARKAGAN

L.D. Greenshpoon 61

DRAGS

PROPHYLAXIS USING RFVIII WITCH
PEGYLATED LIPOSOMES

Jack Spira, O.P. Plusch, T.A. Andreeva,
U.N. Andreev 63

URGENT ISSUE

VINPOTROPIL INFLUENCE ON CLINICAL
AND PHYSIOLOGIC CHARACTERISTICS
OF BRAIN BLOOD FLOW PRIMARY
INSUFFICIENCY PATIENTS

E.I. Ivashenko, V.F. Fokin 72

SUMMARY 75



XII Международная научно-практическая конференция

«ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

1—3 октября 2007 года

Центральный дом ученых РАН, Москва

Web-сайт: www.zdrav.net, www.zdravkniga.net

E-mail: mtpndm@dol.ru

Постоянно действующий Организационный комитет конференции «**ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ**» сообщает о проведении 1—3 октября 2007 года **XII Международной научно-практической конференции**. Среди организаторов: Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования, Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова, Московский государственный медико-стоматологический университет, Научное медицинское общество геронтологов и гериатров, Геронтологическое общество РАН, ООО «МТП Ньюдиамед».

Основные научные направления конференции:

- Организация медицинской и социальной помощи пожилым. Современные геронто-технологии. Сестринский процесс.
- Геронтологические аспекты терапии (кардиология, ревматология, гематология и т. д.), хирургии, офтальмологии, стоматологии, неврологии и психиатрии.
- Теоретические основы геронтологии, старение, геропротекторы.
- Стандартизация, медицина, основанная на доказательствах, и клинико-экономический анализ в гериатрии.
- Геронтофармакология.

Техническое обеспечение: оверхед, мультимедийная установка.

Во время конференции будет проходить выставка ведущих фирм, производящих лекарственные препараты, лечебное и реабилитационное медицинское оборудование, предметы ухода для пожилых.

Важные даты

Предоставление тезисов до 15 июня 2007

Регистрационный взнос с учетом действующих налогов составляет **2000 руб.** и обеспечивает аккредитацию участника конференции, публикацию тезисов, получение опубликованных тезисов, папки с материалами конференции, ежедневный обед. **Для членов Научного медицинского общества геронтологов и гериатров — оплата в размере 50%.** Вопрос о возможности аккредитованных участников выступить с устным сообщением решается Организационным комитетом на основании заявки и тезисов.

Регистрационный взнос следует перечислять на расчетный счет ООО «МТП Ньюдиамед» с указанием фамилии участника конференции.

К/с 301 018 100 000 000 005 05

Р/с 407 028 105 000 000 004 85

в АКБ «СТРАТЕГИЯ» (ОАО)

БИК 044 579 505

Код по ОКОНХ: 91514

Код по ОКПО: 189 440 19

ИНН 770 224 522 0

КПП 770201001

Правила оформления тезисов:

Тезисы объемом до 1 страницы формата А4, шрифт 12, 1,5 интервала в **2-х** экземплярах высылаются в Оргкомитет. К тезисам прилагается дискета с электронным вариантом (Word для Windows). Возможна пересылка материалов по электронной почте (mtpndm@dol.ru) **вложенным файлом**. Воспроизведение с авторского оригинала без редактирования — ответственность за все ошибки лежит на авторе тезисов.

В тезисах должны быть указаны название, авторы, организация, желательно — цели и задачи исследования, описание методов и полученных результатов с приведением цифровых данных, заключение.

Адрес Оргкомитета: Москва, 115446, Коломенский проезд д.4, ГКБ № 7, Кафедра гематологии и гериатрии ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова, Оргкомитет Конференции: «ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

Образец:

**НАИМЕНОВАНИЕ РАБОТЫ
(большими буквами)**

Авторы — Инициалы, Фамилии

**Учреждение, в котором выполнена работа
Текст**

Телефон/факс: (499) 782-31-09.

E-mail: mtpndm@dol.ru

**Web-сайты: www.zdrav.net
www.zdravkniga.net**

**Председатель оргкомитета, профессор
Научный секретарь
Ответственный секретарь**

**Воробьев Павел Андреевич
Некрасова Наталья Игоревна
Рихард Галина Семеновна**

ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ

в Оргкомитет Конференции «ПОЖИЛОЙ БОЛЬНОЙ. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ»

ЗАПОЛНЯТЬ РАЗБОРЧИВО

Фамилия _____

Имя _____

Отчество _____

Место работы и должность:

Адрес для переписки (с указанием индекса):

Телефон/факс (с указанием кода города) _____

E-mail: _____

Форма участия (отметить):

Слушатель , Стендовый доклад , Устное сообщение

Название доклада (указать соавторов) _____

Гостиница:

Не нуждаюсь

Нуждаюсь

Желательно одноместный номер

Место в двухместном номере