

- fenofibrate: a pilot study // *Rheumatol. Int.* – 2013. – Apr. 26 [Epub ahead of print].
45. Van den Akker. Multimorbidity in general practice: prevalence incidence and determinants of cooccurring chronic and recurrent diseases // *J. Clin. Epidemiol.* – 1998. – Vol. 51. – P. 367–375.
46. Van Halm V., Peters M., Voskuyl A. et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-section study, the CARRE Investigation // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1395–1400.
47. Weel G. van. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // *Lancet.* – 2006. – Vol. 367. – P. 550–551.
48. Zhernakova A., van Diemen C.C., Wiyenga C. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune related diseases // *Nat. Rev. Genetic.* – 2009. – Vol. 10. – P. 43–55.

Поступила 02.12.2013

## Сведения об авторах

**Ширинский Валерий Степанович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ishirinsky@mail.ru

**Ширинский Иван Валерьевич**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической иммунофармакологии ФГБУ “НИИКИ” СО РАМН.

Адрес: 630047, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6.

E-mail: ivan.shirinsky@gmail.com

УДК 616.127 005.4 085.357

## ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ПАТОГЕНЕЗА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА С УЧАСТИЕМ ЭРИТРОПОЭТИНА

**Н.А. Макарова**

ГБОУ ВПО “Южно-Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, Челябинск

E-mail: zhele@list.ru

## FUNCTIONAL MODEL OF ISHEMIC HEART DISEASE PATHOGENESIS INVOLVING ERYTHROPOIETIN

**N.A. Makarova**

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

В статье представлены этапы построения модели многоуровневой регуляции транспорта кислорода к тканям в условиях ишемической болезни сердца (ИБС). Произведено ранжирование механизмов, участвующих в компенсации нарушенной сердечной функции. При различных вариантах течения заболевания определено место эритропоэтина, а также факторы, влияющие на его эффективность.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, эритропоэтин, патогенез.

The article presents the stages of generating the model of multi-level regulation of oxygen delivery in the presence of ischemic heart disease. Ranking of the mechanisms involved in the compensation of abnormal cardiac function was performed. Significance of erythropoietin and the factors modulating its effectiveness was determined for different types of disease.

**Key words:** ischemic heart disease, erythropoietin, pathogenesis.

Позитивные изменения сердечной функции на фоне применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО) для коррекции анемии при хронической почечной недостаточности (ХПН) вызвали интерес к биологическим свойствам эндогенного ЭПО. Исследование его эффектов *in vivo* и в культурах тканей привели к появлению концепции об использовании рч-ЭПО для улучшения тканевой регенерации и восстановления [21]. В ряде клинических исследований на малочисленных группах больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) отмечена эффективность рч-ЭПО в лечении анемии при одновременном применении препаратов железа, что проявлялось уменьшением выраженнос-

ти симптоматики, увеличением переносимости физических нагрузок, повышением качества жизни, снижением числа госпитализаций [28]. Этот благоприятный, но кратковременный эффект подтвержден также двумя крупными метаанализами [19, 30, 33]. Однако в ходе исследования STAMINA-HeFT получены совершенно противоположные данные [25]. Кроме того, зарегистрировано возрастание риска венозных тромбозов и эмболий с повышением уровня гематокрита у больных с систолической сердечной недостаточностью и анемией [31].

Наряду с применением препаратов рч-ЭПО для лечения ХСН, предпринимались аналогичные попытки и в отношении инфаркта миокарда (ИМ). Однако исследо-

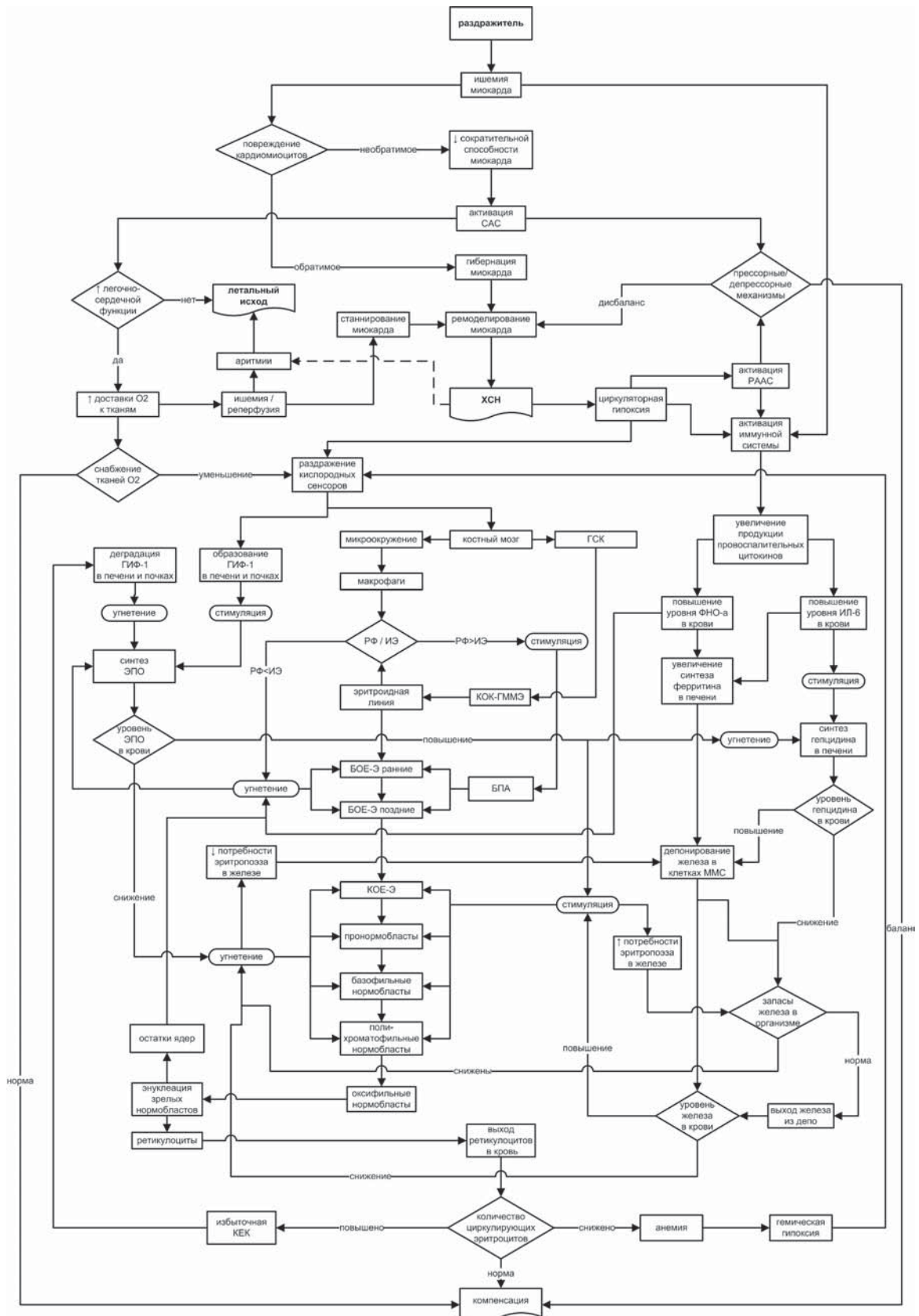


Рис. 1. Схема патогенеза ИБС с участием ЭПО: САС - симпатoadреналаовая система, РААС - ренин-ангиотензин-альдостероноовая система, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ГИФ-1 – фактор, индуцируемый гипоксией-1, РФ – ростовые факторы, ИЭ – ингибиторы эритропоза, ГСК – гемопоэтическая стволовая клетка, КОК-ГММЭ – колониеобразующая клетка гранулоцитарно-мегакариоцитарно-моноцитарно-эритроидная, БОЕ-Э – бурстобразующая единица эритроцитарная, БПА – бурстпромоторная активность (интерлейкины 3, 6, 9 и 11, фактор стволовой клетки, колониестимулирующий фактор гранулоцитарно-моноцитарный), КОЕ-Э – колониеобразующая единица эритроцитарная, ЭПО - эритропозетин, ФНО-α – фактор некроза опухоли, ИЛ-6 - интерлейкин-6, ММС - моноцитарно-макрофагальная система, КЕК – кислородная емкость крови

вание НЕВЕ III продемонстрировало, что однократное введение рч-ЭПО после реперфузии не позволяет повысить фракцию выброса левого желудочка у больных с ИМ и элевацией сегмента ST [34]. Неоправданные надежды на эффективность ЭПО-терапии имеют свои объективные и субъективные причины.

Цель работы: проанализировать возможные причины противоречивых результатов ЭПО-терапии на основе функциональной модели патогенеза ИБС.

ИБС способна манифестировать острой формой или исходно принимать хроническое течение, осложняясь периодически острыми коронарными процессами. В условиях возникшей эндогенной гипоксии основной задачей организма становится компенсация нарушенного транспорта кислорода к тканям. Функциональная система, определяющая газовый состав крови, ключевыми исполнительными механизмами которой являются аппарат внешнего дыхания, сердечно-сосудистая система и периферический отдел эритрона, представляет собой циклическую, замкнутую, саморегулирующуюся организацию [13]. Регуляция содержания кислорода в крови и тканях осуществляется на трех уровнях: первый – внутриклеточные функционально-метаболические системы, второй – низшие вегетативные центры спинного мозга и стволовых структур, третий – гипоталамус, лимбическая система и кора больших полушарий [8].

Участие ЭПО в механизмах регуляции может проявлять себя еще на первом уровне [3, 5]. Вместе с тем заявленные кардиопротективные механизмы (активация внутриклеточных антиоксидантных систем, нейтрализация действия свободных радикалов, ингибирование апоптоза за счет активации JAK/STAT, Ras/MAPK сигнальных путей и увеличения экспрессии ингибиторов апоптоза белков Bcl-2 и Bcl-X) объективно доказать на практике достаточно сложно. Механизмы второго уровня регуляции не предусматривают повышенной продукции ЭПО для дополнительной стимуляции эритропоэза. Полноправным участником процесса компенсации ЭПО становится, когда мобилизации функций дыхания и кровообращения оказывается недостаточно для адекватного обеспечения кислородом тканей [8, 17]. Графическая форма взаимодействия межсистемных механизмов компенсации нарушенной сердечной деятельности третьего уровня регуляции представлена на рисунке 1.

Острое необратимое повреждение миокарда (ИМ) вызывает развитие локальной воспалительной реакции. Резкое снижение сократительной способности миокарда закономерно приводит к изменению механизмов регуляции. Однако основную нагрузку в компенсации гемодинамических нарушений выполняют сердечная гиперфункция, находящаяся под контролем гипоталамуса (третий уровень регуляции), и неспецифические общие адаптивные реакции. Связанный с системной стресс-реакцией высокий уровень метаболизма увеличивает потребности тканей в кислороде и энергозатраты, что активизирует работу систем транспорта кислорода. В условиях гипоксического стресса почечная иннервация и симпатические нервные импульсы, а также повышенное образование ангиотензина в почках способствуют дополнительной секреции ЭПО [17], которая, возможно, явля-

ется стимулом для продукции ЭПО эритроидными клетками [4]. У больных ИМ с зубцом Q отмечено гемоглобин-независимое повышение уровня ЭПО в крови уже через 24 ч от момента развития болевого синдрома, сохраняющееся в течение 7 суток [23]. Стимуляция ЭПО эритроидных коммитированных предшественников (ЭКП) к пролиферации и дифференциации приводит к повышению кислородной емкости крови за счет увеличения массы циркулирующих эритроцитов, что негативно скажется на реологических свойствах крови, затрудняя работу сердца.

Параллельно нейрогуморальные механизмы способствуют смене локального характера воспалительной реакции на системный. Повышенные концентрации фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ) поддерживают не только дальнейшее течение острого воспаления в миокарде. Поступая в системный кровоток и угнетая синтез ЭПО почками, они создают условия для отрицательного баланса между стимулирующими (ростовыми) и угнетающими эритропоэз факторами. [14, 16]. По результатам собственных наблюдений, при ИМ повышенные уровни ЭПО в крови относительно контроля были зарегистрированы лишь в 20–25% случаев, где они составили от 11,63 до 43,02 мЕ/мл. Однако в ходе исследований не удалось получить статистически значимых различий по концентрациям ФНО- $\alpha$  между группами ИМ и контроля, хотя отмечен некоторый рост уровня цитокина в крови до 35 пг/мл у части кардиологических больных [7, 10]. Возможно, это объясняется тем, что ранее доказана корреляция уровня цитокина с размером очага некроза в миокарде, и проводимая больным патогенетическая терапия могла стать причиной его относительно низких значений [14]. Встречаются исследования, демонстрирующие снижение уровня цитокина на 10-е сутки у больных ИМ с проведенным тромболитизмом [27], а забор крови при собственных наблюдениях в остром периоде ИМ проводился на разные сутки. Анализ соотношения уровней ЭПО и ФНО- $\alpha$  позволил выявить между ними обратную зависимость и связать низкую продукцию ЭПО в организме больных ИМ с системной воспалительной реакцией [7, 10, 11]. Самые высокие уровни ЭПО (30,31 мЕ/мл и 60,68 мЕ/мл) в крови регистрировались при концентрациях ФНО- $\alpha$  ниже 10 пг/мл [7].

Рост уровня ФНО- $\alpha$  вызывает повышение концентраций интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови, совместно с которым он запускает механизмы перераспределения железа в организме. ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, индуцируя синтез ферритина в печени, усиливая депонирование железа в фагоцитирующих макрофагах. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует экспрессию гепцидина в печени, тормозящую выход железа из депонирующих его клеток [18, 20]. Итогом является снижение содержания железа в крови. Повышенные уровни ферритина и прогепцидина наряду с гипоферремией зарегистрированы нами у 7 из 20 больных ИМ [10]. На повышение этих острофазовых белков при ИМ и нестабильной стенокардии указывают и другие работы [15, 31]. Вместе с тем отметим, что исследователями использовался разный набор параметров, характеризующих обмен железа. Некоторые из них не выявили взаимосвязи между уровнями ферритина и железа, а также

общей железосвязывающей способностью сыворотки [15].

Согласно представленным взаимодействиям (рис. 1), при концентрациях ЭПО в крови, достаточных для преодоления тормозного влияния провоспалительных цитокинов, должен активироваться эритропоэз. Повышенная эритропоэтическая активность костного мозга и его потребность в железе подавляют продукцию гепцидина. Такой же эффект может оказывать и сам ЭПО [18, 26]. Все это вместе ведет к усилению всасывания железа в кишечнике и быстрой его мобилизации из внутриклеточных запасов организма для синтеза гемоглобина. В результате должен ускоряться процесс пролиферации и созревания эритроидных клеток.

Поскольку понятие “достаточный” для концентрации ЭПО является условным, нами был использован расчетный коэффициент  $K_{\text{эпо/фно-}\alpha}$ . Рост значений данного коэффициента должен был сопровождаться увеличением интенсивности эритропоэза и, как следствие, уровня гемоглобина в крови. Однако значения гемоглобина оставались стабильными. При этом динамика значений фракции выброса (ФВ) левого желудочка совпадала с динамикой  $K_{\text{эпо/фно-}\alpha}$ , что могло косвенно свидетельствовать о проявлении кардиопротективных свойств ЭПО [7, 11]. Повышение уровня гормона (до 25,6 мЕ/мл), очевидно, обеспечивало нивелирование негативного влияния ФНО- $\alpha$  на эритропоэз, сохраняя его устойчивость. Это способствовало также и подавлению продукции прогепцидина в печени (до 50,0–58,1 нг/мл, в контроле – 85,70±13,99 нг/мл). Далее нами была выявлена обратная зависимость уровней ЭПО и прогепцидина у больных ИМ [10]. Таким образом, возможно, гиперфункция сердца создавала условия для адекватного снабжения тканей кислородом, а роль ЭПО ограничивалась поддержанием стабильности эритропоэза.

При хроническом течении ИБС, в частности стенокардии как наиболее частой форме, повреждение кардиомиоцитов во время отдельных эпизодов региональной ишемии и восстановление кровотока компенсируется регуляторными механизмами первого уровня. Такая регуляция может осуществляться продолжительное время, и теоретически ЭПО способен реализовать свои антиапоптотические и митогенные эффекты в отношении кардиомиоцитов и эндотелиальных клеток капилляров. Дисфункция левого желудочка, вызванная гибелью миокарда, переводит регуляцию сердечной деятельности в стрессовых ситуациях на второй уровень. Вероятно, и при этих условиях кардиопротективное действие ЭПО сохраняет свою актуальность.

Дальнейшее развитие сердечной недостаточности вызывает функциональную перестройку в механизмах, связанную с включением третьего уровня. Возрастает степень активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Гемодинамическая перегрузка сердечной мышцы приводит к ее ремоделированию и, в конечном счете, к стойкому ослаблению сократительной способности гипертрофированного сердца. Хроническая гипоксия (напрямую в связи с накоплением метаболитов) и нейрогуморальная стимуляция продолжают поддерживать возникшую еще на начальных стадиях ИБС активацию иммунной системы. Повышен-

ные концентрации циркулирующих провоспалительных цитокинов в крови лишь усугубляют исходные иммунные сдвиги [1]. В собственных наблюдениях также отмечена повышенная концентрация ФНО- $\alpha$  – 17,29±2,08 пг/мл (контроль – 11,81±2,66 пг/мл) и ИЛ-6 – 8,91±4,59 пг/мл (контроль – 2,09±0,71 пг/мл) в крови больных с ХСН ишемического генеза [7, 10]. При их непосредственном участии создаются предпосылки для преобладания ингибирующих влияний на эритропоэз в костном мозге, в то время как его активированное состояние жизненно необходимо организму. Циркуляторная гипоксия вызывает не только выброс в кровотоке депонированных эритроцитов, но и активацию секреции ЭПО почками. Синтез гормона резко увеличивается при снижении парциального напряжения  $O_2$  в перитубулярных клетках почек до 50–20 мм рт. ст. [17]. В собственных исследованиях уровни ЭПО в крови больных колебались от 2,8 до 237 мЕ/мл [6]. Такой широкий диапазон колебаний подтверждается и другими исследованиями [24]. На основании анализа соотношения уровней ЭПО/ФНО- $\alpha$  и значений ФВ левого желудочка нами было установлено, что при снижении последней до 45% уровень гормона превышал концентрацию ФНО- $\alpha$  в крови в 1,5–3 раза. Резкий рост продукции ЭПО (до 81,79 мЕ/мл) отмечен после снижения ФВ<43% [7].

Однако возрастающий уровень ЭПО в плазме крови, вероятно, будет индуцировать повышенную продукцию ФНО- $\alpha$  эритроидными предшественниками в костном мозге, поскольку возможность такой индукции ФНО- $\alpha$  доказана для КОЕ-Э, проэритробластов и ранних БОЕ-Э отдельными экспериментальными работами. Установлено также, что ФНО- $\alpha$ , ингибирующий размножение БОЕ-Э, постоянно экспрессируется ранними эритроидными предшественниками у здорового человека. Его экспрессия зависит от концентрации ЭПО, воздействующего на эти клетки [4]. Кроме того, хроническое воспаление способствует повышенной продукции ФНО- $\alpha$ . Таким образом, достигается новая ступень баланса содержания в плазме крови ЭПО и ингибиторов эритропоэза. Установившиеся повышенные фоновые концентрации ФНО- $\alpha$  (примерно 14,5 пг/мл) и нарастающий уровень ИЛ-6 в крови (от 1,13 до 89,89 пг/мл) удерживают железо в депонированном состоянии, о чем свидетельствуют его уровни (от 4,34 до 10,3 мкмоль/л) в крови 33 из 52 больных [9]. Это ведет к снижению чувствительности ЭКП к ЭПО и нарушает нормальное течение эритропоэза [18]. Вероятно, повышенные концентрации гепцидина будут также негативно влиять на порог чувствительности эритроидных предшественников к ЭПО [22].

Из-за сохранения сердечной недостаточности включается защитный механизм, имеющий условно-рефлекторную природу. Кортикостероидное подавление двигательной активности снижает скорость обменных процессов, что уменьшает потребность тканей в повышенном кровоснабжении и, соответственно, нагрузку на сердце [2]. А поскольку между скоростью обменных процессов в организме и функционированием эритрона, через клетки которого реализуется доставка кислорода тканям, существует положительная обратная связь, замедляется и эрит-

ропоз. При сниженных возможностях организма естественные физические и психоэмоциональные нагрузки становятся стрессорными и могут сопровождаться активацией секреции гормонов, в том числе ЭПО. Вследствие ингибирующего влияния провоспалительных цитокинов, длительной гипоперфузии и сопутствующей патологии снижается эритропоэтическая функция почек. Наличие гипоферремии также уменьшает интенсивность эритропоэза. Однако даже замедленное воспроизводство эритроцитов сопровождается расходом плазменного железа. Нарастание его дефицита, ограничивая общую эритроидную продукцию, вызывает развитие анемии. По результатам собственных исследований, анемия выявлена в 25% случаев от числа обследованных больных с ХСН [6]. С развитием анемии сокращаются компенсаторные возможности эритропоэза в отношении увеличения кислородной емкости крови. Функциональная недостаточность всей системы доставки кислорода к тканям способствует переходу организма в состояние декомпенсации.

Течение ХСН могут осложнять присоединившиеся острые процессы, включая коронарные. К моменту их появления уже функционируют ранее активированные адаптивные механизмы. На фоне ХСН возросшая активность системного воспаления усиливает негативные влияния на эритропоэз. По результатам собственных наблюдений, концентрации ФНО- $\alpha$  в крови больных колебались от 5,43 до 25,91 пг/мл (контроль – 8,71 $\pm$ 2,08 пг/мл), а уровни ЭПО – от 3,87 до 22,62 мЕ/мл (контроль – 5,38 $\pm$ 2,14 мЕ/мл). При этом у 11 из 28 обследованных больных ФВ левого желудочка составляла  $\leq$ 45%, а у 7 – выявлена анемия [11].

## Заключение

Анализ функциональной модели совместно с результатами исследований показал, что не совсем обоснованно переносить заместительный эффект рч-ЭПО при ХПН на одну из действующих в условиях ХСН компенсаторных реакций. Организм достаточно эффективно реагирует на развивающуюся циркуляторную гипоксию, создавая новый уровень равновесия путем изменения продукции ЭПО. В основе его саморегуляции лежит сложная взаимосвязь антагонистических влияний. Следовательно, искусственное повышение уровня одного из факторов (в частности ЭПО) может вызвать дополнительные негативные сдвиги в механизмах регуляции. Другим отрицательным моментом применения ЭПО является широкий спектр побочных эффектов – повышение вязкости крови, активация РААС, вазоконстрикция и др. Не случайно рч-ЭПО был исключен из Национальных рекомендаций по лечению анемии при ХСН – класс рекомендаций III, уровень доказанности A [12]. К такому же выводу пришла Американская коллегия кардиологов, изучив конечные точки в исследованиях больных с анемией и дефицитом железа за 65-летний период [29]. По-видимому, требуется разработать четкие критерии возможного применения препаратов ЭПО для каждой формы ИБС. Наиболее вероятным представляется их использование при острых коронарных процессах на фоне ХСН. В остальных случаях не следует забывать о существовании пегилирован-

ных форм, которые, к сожалению, на сегодняшний день слишком дороги для широкого применения.

## Литература

1. Беленков Ю.Н., Татенкулова С.Н., Мареев В.Ю. и др. Взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни сердца // Сердеч. недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 137–139.
2. Воложин А.И., Субботин Ю.К. Адаптация и компенсация универсальный биологический механизм приспособления. – М.: Медицина, 1987. – 176 с.
3. Захаров Ю.М. Цитопротекторные функции эритропоэтина // Клинич. нефрология. – 2009. – Т. 1, № 1. – С. 135–139.
4. Захаров Ю.М. Дальнедистантные, межклеточные и внутриклеточные механизмы регуляции эритропоэза // Вестн. Уральск. мед. акад. науки. – 2013. – Т. 44, № 2. – С. 103–106.
5. Зинчук В.В., Шульга Е.В., Гуляй И.Э. Влияние эритропоэтина на кислородтранспортную функцию крови и прооксидантно-антиоксидантное состояние у кроликов при введении липополисахарида // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 1. – С. 43–49.
6. Макарова Н.А., Шапошник И.И., Захаров Ю.М. Эритропоэтин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Клинич. медицина. – 2009. – Т. 87, № 1. – С. 28–31.
7. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Соотношения структурно-функционального состояния миокарда и уровней эритропоэтина, опухольнекротизирующего фактора- $\alpha$  в крови при сердечной недостаточности // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2011. – Т. 97, № 8. – С. 877–884.
8. Макарова Н.А. Принципы регуляции кислородтранспортной функции крови // Вестн. ЮУрГУ (Сер. "Образование, здравоохранение, физическая культура"). – 2013. – Т. 13, № 1. – С. 148–154.
9. Макарова Н.А., Шапошник И.И. Прогепсидин в диагностике дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью и анемией // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2013. – № 1. – С. 42–44.
10. Макарова Н.А. Пути коррекции дизрегуляции эритропоэза при ишемической болезни сердца // Клинич. медицина. – 2013. – Т. 91, № 1. – С. 28–31.
11. Макарова Н.А., Захаров Ю.М. Эффекты эритропоэтина и опухольнекротизирующего фактора у больных с ишемической болезнью сердца // Рос. иммунол. журн. – 2013. – Т. 7, № 2–3. – С. 66–68.
12. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РН МОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердеч. недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7. – С. 379–472.
13. Основы физиологии функциональных систем / под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 1983. – 272 с.
14. Павликова Е.П., Мерай И.А. Клиническое значение интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 8. – С. 66–73.
15. Парамонов А.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. Ферритин и другие белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца // Клинич. медицина. – 2005. – Т. 83, № 2. – С. 25–29.
16. Пономарь Е.Г., Сыркин А.Л., Гусев Д.Е. и др. Маркеры воспаления и долгосрочный прогноз у больных с острым коронарным синдромом и стабильной формой ишемической болезни сердца // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 10–15.
17. Руководство по реабилитации лиц, подвергшихся стрессор-

- ным нагрузкам / под ред. В.И. Покровского. – М. : Медицина, 2004. – 400 с.
18. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин: диагностика, профилактика и лечение анемий. – М. : ГЭО-ТАР-Медиа, 2003. – 448 с.
  19. Эттингер О.А., Ускова О.В., Гендлин Г.Е. и др. Современные подходы к диагностике и лечению дефицита железа у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. – 2012. – Т. 14, № 10. – С. 73–80.
  20. Andrews N.C. Anemia of inflammation the cytokine-hepcidin link // J. Clin. Invest. – 2004. – Vol. 113, No. 9. – P. 1251–1253.
  21. Arcasoy M.O. The non-haematopoietic biological effect of erythropoietin // Br. J. of Haematolog. – 2008. – Vol. 141, No. 1. – P. 14–31.
  22. Dallalio G., Law E., Meanst R.T. Hepsidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations // Blood. – 2006. – Vol. 107, No. 7. – P. 2702–2704.
  23. Ferrario M., Massa M., Rosti et al. Ealy haemoglobin-independent increase of plasma erythropoietin levels in patients with acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 15. – P. 1805–1813.
  24. George J., Patal S., Wexler D. et al. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure. Comparison with neurohormonal and inflammatory markers // Arch. Intern. Med. – 2005. – Vol. 165, No. 11. – P. 1304–1309.
  25. Ghali J.K., Anand I.S., Abraham W.T. et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia // Circulation. – 2008. – Vol. 117, No. 4. – P. 526–535.
  26. Kong W.-N., Chang Y.-Z., Wang S.-M. et al. Effect of erythropoietin on hepcidin, DMT1 with IRE and hephaestin gene expression in duodenum of rats // J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 43. – P. 136–143.
  27. Kosmala W., Spring A. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction relation to the presence of myocardial stunning // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – Suppl: P. 665.
  28. Palazzuoli A., Silverberg D.S., Calabro A. et al. Beta-erythropoietin effect on ventricular remodeling, left and right systolic function, pulmonary pressure, and hospitalizations in patients affected with heart failure and anemia // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2009. – Vol. 53, No. 6. – P. 462–467.
  29. Qaseem A., Humphrey L.L., Fitterman N. et al. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of physicians // Ann. Inter. Med. – 2013. – Vol. 159, No. 11. – P. 770–779.
  30. Silverberg, D.S., Wexler D., Iaina A., Schwartz D. Anaemia management in cardio-renal disease // J. Ren. Care. – 2010. – Vol. 36 (Suppl 1). – P. 86–96.
  31. Suzuki H., Toba K., Kato K. et al. Serum hepcidin-20 in elevated during the acute phase of myocardial infarction // Tohoku J. Exp. Med. – 2009. – Vol. 218, No. 2. – P. 93–98.
  32. Swedberg K., Young J.B., Anand I.S. et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368. – P. 1210–1219.
  33. Van der Meer P., Lipsic E., van Gilst W.H., van Veldhuisen D.J. Anemia and erythropoietin in heart failure // Heart Fail. Monit. – 2008. – Vol. 6, No. 1. – P. 28–33.
  34. Voors A.A., van Veldhuisen D.J., Zijlstra F. et al. A single dose of erythropoietin in ST-elevation myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31, No. 21. – P. 2593–2600.

Поступила 03.10.2013

#### Сведения об авторе

**Макарова Надежда Александровна**, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ЮУТ-МУ Минздрава России.

Адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
E-mail: zhele@list.ru

УДК 616-073.756.3:616.13

## РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСТАБИЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК

Д.А. Павлова<sup>1</sup>, Н.Ю. Ефимова<sup>2,3</sup>, Д.В. Рыжкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ "Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск

<sup>3</sup>ФГБОУ ВПО "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: pavlova.diana.alm@gmail.com

## THE RADIONUCLIDE DIAGNOSIS OF THE VULNERABLE ATHEROSCLEROTIC PLAQUES

D.A. Pavlova<sup>1</sup>, N.Yu. Efimova<sup>2,3</sup>, D.V. Ryzhkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Medical Research Centre n.a. Almazov, Saint Petersburg

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>3</sup>Tomsk Polytechnic University

В работе обобщены литературные данные о радионуклидной диагностике атеросклеротического поражения сосудов. Особое внимание уделено характеристике гамма- и позитрон-излучающих радиофармацевтических пре-