



ISSN: 1819-0901
Medicina v Kuzbasse
Med. Kuzbasse

Медицина в Кузбассе Medicine in Kuzbass

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Основан в 2002 году

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Е.Б. БРУСИНА

Учредитель:

НП ИД «Медицина
и просвещение»

Адрес:

650066, Россия, Кемеровская
область, г. Кемерово,
пр. Октябрьский, 22
Тел./факс: 8 (3842) 39-64-85
e-mail: m-i-d@mail.ru
www.medpressa.kuzdrav.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

И.А. Коваленко

Издатели:

ГБОУ ВПО «Кемеровская
государственная медицинская
академия» Минздрава России;
Департамент охраны
здоровья населения
Кемеровской области.

Издание зарегистрировано
в Сибирском окружном
межрегиональном территориальном
управлении Министерства РФ
по делам печати, телерадиовещания и
средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-1626 от 29.01.2003 г.

Подписано в печать: 10.03.2016

Дата выхода в свет: 22.03.2016 г.

Отпечатано: ООО «ТД «Азия-принт»,
650004, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 500 экз.

Распространяется по подписке.
Подписной индекс **60358** в каталоге
русской прессы «Почта России».
Розничная цена договорная.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агаджанян В.В., Барбараш Л.С., Ивойлов В.М., Золотов Г.К.,
Колбаско А.В., Калентьева С.В. – ответственный секретарь, Михайлуц А.П.,
Попонникова Т.В. – зам. главного редактора, Чурляев Ю.А.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ардашев И.П. (Кемерово), Барбараш О.Л. (Кемерово), Баранов А.И.
(Новокузнецк), Баттакова Ж.Е. (Караганда, Казахстан), Брюханов В.М.
(Барнаул), Глушков А.Н. (Кемерово), Ельский В.Н. (Донецк, Украина),
Ефремов А.В. (Новосибирск), Захаренков В.В. (Новокузнецк), Копыло-
ва И.Ф. (Кемерово), Новиков А.И. (Омск), Новицкий В.В. (Томск), По-
долужный В.И. (Кемерово), Рыков В.А. (Новокузнецк), Селедцов А.М.
(Кемерово), Сергеев А.С. (Кемерово), Тё Е.А. (Кемерово), Устьянцева И.М.
(Ленинск-Кузнецкий), Царик Г.Н. (Кемерово), Чеченин Г.И. (Новокузнецк),
Шраер Т.И. (Кемерово), Elgudin Y. (Эльгудин Я.) (Кливленд, США),
Vaks V.V. (Вакс В.В.) (Лондон, Великобритания).

АДРЕС РЕДАКЦИИ

650029, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22А.
Тел. 8(3842)734888; факс 8(3842)734856.
E-mail: kemsma@kemsma.ru

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНТИ РАН

Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных
Издательства "ЛАНЬ" г. Санкт-Петербург: <http://globalf5.com/Zhurnaly/>,
<http://e.lanbook.com/>, <http://globalf5.com/>
и Издательства "ИТЕОС" г. Москва: www.cyberleninka.ru

ОГЛАВЛЕНИЕ:

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	3
-------------------------	---

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Тавлуева Е.В., Барбараш О.Л.

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ. ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?	4
---	---

Чугунова Ю.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г.

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ И ОЖИРЕНИЯ НА ИСХОДЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
---	---

Бернс С.А., Шмидт Е.А., Хомякова Т.А.

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	14
---	----

Максимов С.А., Индукаева Е.В., Данильченко Я.В.,

Табакаев М.В., Кузьмина О.К., Артамонова Г.В. ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ АСПЕКТЫ СРЕДНЕСРОЧНЫХ ИСХОДОВ, СВЯЗАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)	21
--	----

Костенко В.А., Ситникова М.Ю.,

Скородумова Е.А., Федоров А.Н. РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЮ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ	27
--	----

Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Цанова И.А.

АДИПОКИНЫ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОДАГРОЙ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ	33
--	----

Кривошапова К.Е., Алтарев С.С., Поданева Ю.Е.,

Плотников Г.П., Барбараш О.Л. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ	41
---	----

Барбараш О.Л., Каретникова В.Н.,

Кочергина А.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ИХ АССОЦИИАЦИИ С НЕДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В Г. КЕМЕРОВО (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)	47
---	----

Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Жучкова Е.А., Барбараш Л.С.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПРОТЕЗОВ «КЕМАНГИОПРОТЕЗ», МОДИФИЦИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ, В ИНФРАИНГВИНАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ	53
---	----

Давидович И.М., Процык О.М., Воронова Т.А.

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА НА СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО КРОВОТОКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ	58
--	----

Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В.,

Груздева О.В., Шибанова И.А., Коков А.Н. СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ТЯЖЕСТЬЮ И ХАРАКТЕРОМ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА	63
---	----

Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г.

ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ	68
--	----

Кочергина А.М., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)	75
--	----

Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Колмыкова Ю.А.,

Отт М.В., Водопьянова Н.И., Трубникова О.А., Коваленко А.В., Павлова В.Ю., Доронин Б.М. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ	82
--	----

Радивилко А.С., Григорьев Е.В.

ПОЛИОРГААННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ: СТРУКТУРА И ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ	90
---	----

Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Мотина Н.В.,

Яковлев В.А., Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г. СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕФРОЛИТИАЗА У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА	98
--	----

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В.,

Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е. АНТИТЕЛА К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО	102
--	-----

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Верещагин И.Е., Верещагин М.А., Ковалева Ю.В., Фомкин О.Г.

ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТА С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ	106
--	-----

Уважаемые коллеги!

Первый номер 2016 года посвящен проблемам сердечно-сосудистой патологии. И этот факт не случаен. 2015 год правительство РФ провозгласило годом борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку инфаркт миокарда и инсульт по-прежнему являются главными причинами преждевременной смертности, высокой инвалидизации и снижения качества жизни россиян. Несмотря на все сложности ушедшего года многие задачи, поставленные перед кардиологическим врачебным и научным сообществом, удалось выполнить.

По данным главного кардиолога Минздрава И.Е. Чазовой, по России в целом смертность от болезней системы кровообращения уменьшилась. С января по сентябрь 2015 г. этот показатель снизился с 653,5 до 645,4 случаев на 100 тыс. населения. От инфаркта миокарда за этот период в масштабах страны умерло на 1552 человека меньше, чем годом ранее. Причем именно Сибирский федеральный округ стал одной из двух территорий России (вместе с Центральным федеральным округом), обеспечивших снижение данного показателя.

Не удивительно, что статьи, представленные в этом номере журнала «Медицина в Кузбассе», рассматривают самые разнообразные вопросы своевременной диагностики, лечения и профилактики наиболее значимых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ушедший 2015 год еще раз заострил внимание на проблеме поведенческих рисков нашего населения, а ведь

именно они во многом определяют уровень общественного здоровья. Исследования, проводимые в рамках проекта ЭССЕ, представленные в этом номере журнала, демонстрируют, что жители Кемеровской области имеют самый высокий показатель курения и злоупотребления алкоголем, самые высокие уровни артериального давления и нарушений липидного обмена.

Особого внимания заслуживают разработки российских кардиологов по созданию, усовершенствованию и оценке эффективности медицинских изделий. Представленный в этом номере материал кемеровского коллектива, объединяющего химиков и физиков, кардиологов и хирургов, демонстрирует отдаленные результаты использования собственной модели сосудистого протеза «Кемангиопротез».

Большой спектр статей номера посвящен неотложным состояниям: тромбоэмболии легочной артерии, инсультам, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности. Авторы, анализируя большой пласт литературы, представляют собственные наблюдения, обсуждают наиболее сложные вопросы диагностики этих состояний, приводят аргументы в необходимости тщательного соблюдения рекомендаций для достижения эффекта ведения такого рода пациентов.

Первый номер журнала отличает «широкая география» авторов: от Санкт-Петербурга до Хабаровска. Хотим пожелать аудитории наших читателей в 2016 году активных дискуссий, интересных встреч на страницах журнала «Медицина в Кузбассе».

Главный редактор,
доктор медицинских наук,
профессор



Е.Б. Брусина

Директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
доктор медицинских наук, профессор



О.Л. Барбараш

Статья поступила в редакцию 09.09.2015 г.

Тавлужева Е.В., Барбараш О.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЭМБОЛИИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ. ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

В настоящее время доказано, что связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом является двунаправленной. С одной стороны, больные раком имеют более высокий риск развития тромбоза; с другой – активация коагуляции способствует росту и метастатической диссеминации опухолевого процесса. Настоящая статья рассматривает разные варианты формирования тромбоза, возможные пути профилактики тромбообразования у пациентов с уже диагностированным злокачественным новообразованием. В статье демонстрируются клинические примеры развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), как первое проявление злокачественного опухолевого процесса, и ТЭЛА, как осложнение уже существующей онкологической патологии.

Таким образом, с одной стороны, ТЭЛА часто является осложнением уже существующего опухолевого процесса, как показывает первый клинический случай. С другой стороны, диагностика неспровоцированного венозного тромбоза и ТЭЛА заставляют вести активный диагностический поиск в направлении онкологического процесса. И, как демонстрирует второй клинический случай, в ряде случаев это оправдано.

Ключевые слова: венозный тромбоз; злокачественное новообразование; тромбоэмболии легочной артерии.

Tavlujeva E.V., Barbarash O.L.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

VENOUS THROMBOEMBOLISM AND MALIGNANT NEOPLASMS. IS THERE A CONNECTION?

Now it is proved that the relationship between malignancy and thrombosis is bidirectional. On the one hand, cancer patients have a higher risk of thrombosis, on the other hand the activation of coagulation promotes the growth of metastatic tumor dissemination. This article examines the different options for the formation of thrombosis, the possible ways of preventing thrombotic events in patients with malignancy. The article demonstrates the clinical examples of pulmonary embolism (PE) as the first manifestation of a malignant tumor process and PE as a complication of a cancer.

Thus, on the one hand, pulmonary embolism is often a complication of an already existing tumor process. It shows the first clinical case. On the other hand, the diagnosis of unprovoked venous thrombosis and pulmonary embolism are forced to lead an active diagnostic search in the direction of the cancer process. And, as the second clinical case, in some cases it is justified.

Key words: venous thrombosis; cancer; pulmonary embolism.

Впервые связь рака с венозными тромбоэмболиями (ВТЭ) отмечена Bouillard J.B. еще в 1823 г., а в 1865 г. данная закономерность была описана Trousseau A. В дальнейших исследованиях и обширных клинико-статистических сводках эта закономерность не только была подтверждена, но было доказано, что тромбоэмболии занимают второе место среди непосредственных причин смерти онкологических больных [2]. В настоящее время доказано, что связь между злокачественными новообразованиями и тромбозом является двунаправленной. С одной стороны, больные раком имеют более высокий риск развития тромбоза; с другой – активация коагуляции способствует росту и метастатической диссеминации опухолевого процесса. Большие успехи в диагностике и лечении рака привели и к увеличению продолжительности жизни пациентов, что, в свою очередь повысило частоту ВТЭ при злокачественных новообразованиях.

Однако известно, что и лекарственная терапия (химиотерапия, стимуляторы эритропоэза, гормональ-

ная терапия) злокачественных новообразований является фактором риска развития ВТЭ. Например, тамоксифен удваивает риск развития ВТЭ у больных раком [10]. Сравнительно недавно в клинической практике стали применяться ингибиторы рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия. Ингибиторы ангиогенеза являются новым классом противораковых средств, разработанных для предупреждения образования новых сосудов, что должно останавливать рост опухоли или её метастазирование. Однако, мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований с включением 7956 онкологических больных, в том числе с раком почки, показал, что ингибиторы рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия, в частности, бевацизумаб, повышают риск венозных тромбоэмболических осложнений на 33 % [2].

Госпитальные тромбоэмболии у больных раком достигают 5 %. Наиболее высоким риском развития ВТЭ в госпитальный период обладают пациенты, имеющие длительно функционирующий центральный венозный катетер либо находящиеся на строгом постельном режиме. Существующая сегодня шкала Khorana помогает выявить больных с наиболее высоким риском венозных тромбоэмболий [2].

В патогенезе венозного тромбоза у пациентов с онкологической патологией, наряду с триадой Вирхова (повреждение сосудистой стенки, венозный стаз,

Корреспонденцию адресовать:

ТАВЛУЖЕВА Евгения Валерьевна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-34-10; +7-905-962-51-58.
E-mail: tavlev1@mail.ru

гиперкоагуляция), существуют и дополнительные механизмы: вид и стадия злокачественного процесса, активация факторов свертывания и процессов воспаления [12]. У онкологических больных с большей частотой, чем в общей популяции, выявляются и симптоматические формы тромбофилий — резистентность фактора Va к протеину С, дефицит физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, протеинов С и S), плазминогена и его активатора, антифосфолипидный синдром [13]. Этими сдвигами предопределяется и существенно большая предрасположенность онкологических больных не только к тромбозам, но и к другим нарушениям гемостаза — к гиперкоагуляционному и ДВС-синдромам, микроангиопатической гемолитической анемии и др. [3, 12].

К настоящему времени накоплено достаточное количество убедительных данных о том, что свертывающая система крови оказывает существенное влияние на рост опухолей, скорость формирования их стромы и диссеминацию опухолевых клеток. Установлено, что сама опухоль активно экспрессирует прокоагулянты, уровень которых является важным прогностическим показателем, т.е. чем выше прокоагулянтная активность крови больного, тем хуже прогноз. Среди экспрессируемых прокоагулянтов ведущая роль принадлежит тканевому фактору (ТФ), который является триггерным (пусковым) фактором коагуляционного каскада. ТФ широко распространен вне сосудистого русла, но всегда участвует в образовании гемостатической «пробки» при повреждении сосудов. Этот мощный прокоагулянт в норме отсутствует в циркуляции, но может быстро синтезироваться при определенной стимуляции эндотелиальных клеток и моноцитов [5].

Мутации онкогенов *k-ras* и гена угнетения опухоли *p53* приводят к конститутивной экспрессии в раковых клетках ТФ. Его экспрессия может быть в клетках микроокружения опухоли (фибробластах, макрофагах, эндотелиальных клетках). Повышение экспрессии ТФ приводит к ангиогенезу, а он имеет большое значение для роста опухоли и ее метастазов. Повышается образование тромбина, фибрина, активация тромбоцитов и внеклеточного матрикса, богатого ангиогенными факторами роста, выделенными тромбоцитами. Повышение экспрессии ТФ на опухолевых клетках при раке увеличивает риск ВТЭ [12]. В ретроспективном исследовании у 122 пациентов с раком поджелудочной железы ВТЭ регистрировались в 6 раз чаще при повышенной экспрессии ТФ опухолевыми клетками, чем при низкой экспрессии [11].

Активация коагуляции при раке приводит к локальному и системному воспалению, которое реципрочно связано с протромботическим статусом. Тромбин и активные факторы VIIa и Ха модулируют экспрес-

сию генов через активированные протеазой рецепторы, повышая продукцию провоспалительных цитокинов — интерлейкины (ИЛ) 6, 8, 10. Активированные тромбоциты далее повышают воспаление через экспрессию Р-селектина и лиганда CD40. Факторы воспаления усиливают тромбоз через экспрессию адгезина и прокоагулянтных молекул на поверхности эндотелиальных клеток и моноцитов. Экспрессия цитокинов, в том числе фактор некроза опухоли (TNF α) и ИЛ-1 β , приводит к экспрессии модулина, поддерживая протромботическое состояние сосудистой стенки [12, 13].

Экспериментальные и клинические наблюдения подтвердили высказанное ранее предположение о том, что на месте возникновения опухоли происходит усиленное локальное тромбинообразование, ускоряющее как пролиферацию опухолевых клеток, так и последующую их диссеминацию. Однако было не совсем ясно, какой из субстратов тромбинообразования является ведущим медиатором указанного патологического процесса. Несложно доказать, что дефицит фибриногена заметно снижает метастатический потенциал раковых клеток. Такой же эффект наблюдается при избирательной ингибции антителами тромбина, который, как известно, усиливает локальную или общую активацию тромбоцитов [6, 17]. После дополнительных экспериментальных исследований удалось установить, что именно такие активированные тромбоциты включаются в различные процессы опухолевого роста. Простая элиминация циркулирующих тромбоцитов в несколько раз снижает приживаемость трансплантированных раковых клеток при использовании различных моделей мышиных опухолей (using severe transplantable murine tumor models). Подобный эффект наблюдается при ингибции интегрина $\alpha\text{IIb}\beta 3$ или только протеина $\beta 3$, что подтверждено *in vivo* на $\beta 3$ -дефицитных мышах. Особого внимания заслуживает тот факт, что ассоциация системы тромбоциты — фибрин(оген) с опухолевыми клетками защищает последние от воздействия натуральных киллеров и тем самым способствует их длительной циркуляции в сосудистом русле. Существует мнение, что указанная ассоциация снижает активность натуральных киллеров путем воздействия на их рецепторы и таким образом лимитирует их способность к элиминации опухолевых клеток. Однако, вероятнее всего, «укрытые» в микротромбе опухолевые клетки просто физически недоступны натуральным киллерам, так как для их элиминации нужен прямой контакт между клетками (direct cell-cell contact) [13, 18]. Критическим шагом к метастазированию являются микрососудистые тромбы из фибрина и тромбоцитов вокруг опухолевых клеток. Это усиливает миграцию вдоль сосудистого эндотелия и создает защиту от иммунного ответа клеток килле-

Сведения об авторах:

ТАВЛУЕВА Евгения Валерьевна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория патофизиологии мультифокального атеросклероза, ФГБНУ «НИИ КПССЗ»; зав. отделением неотложной кардиологии, МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия. E-mail: tavlev1@mail.ru

БАРБАРАШ Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: olb61@mail.ru

ров. В экспериментах снижение образования микрососудистых тромбов при введении опухолевых клеток приводит к быстрому очищению от опухолевых клеток в микроциркуляции реципиента. Антиопухолевый эффект антитромботических и антитромбоцитарных агентов может быть связан с их способностью угнетать микроваскулярный тромбоз [7].

Циркулирующие микрочастицы — это мелкие (0,1–1 µm) мембранные пузырьки с обогащенной фосфатидилсерином поверхностью, которые отделяются от тромбоцитов, эритроцитов, эндотелиальных клеток, лимфоцитов, моноцитов, гладкомышечных и опухолевых клеток. Критический шаг к карциногенезу — мутация k-ras и инактивация p53, приводящая к выделению из опухолевых клеток микрочастиц с ТФ [21]. Коэкспрессия протромботических белков типа тканевого фактора и лиганда-1 гликопротеинового Р-селектина на поверхности циркулирующих микрочастиц приводит к отложению фибрина и образованию матрикса для опухолевого ангиогенеза, агрегации тромбоцитов. Отрицательный заряд на обогащенной фосфатидилсерином поверхности приводит к агрегации и активации факторов свертывания. Ключевую роль в выживании опухолевых клеток могут играть обогащенные комплементом циркулирующие микрочастицы, экспрессирующие Fas-лиганд, угнетающие антиопухолевую иммунную реакцию реципиента [19].

Повышенный уровень циркулирующих микрочастиц, несущих ТФ, увеличивает риск ВТЭ при раке. В исследовании случай-контроль 30 пациентов с раком с ВТЭ сравнивали с пациентами с раком, но без ВТЭ. В группе с ВТЭ была больше медиана циркулирующих микрочастиц с ТФ, что ассоциировалось с 4-кратным повышением риска ВТЭ [22]. В другом небольшом рандомизированном исследовании повышение числа циркулирующих микрочастиц с ТФ также ассоциировалось с высоким риском ВТЭ у пациентов со злокачественными образованиями. Профилактика эноксапаринном у больных высокого риска достоверно снижала ВТЭ на 27,3 %, $p = 0,06$ [23].

Риск рецидива ВТЭ в 3 раза выше у больных раком с предшествующей ВТЭ, по сравнению с пациентами без рака и ВТЭ в анамнезе. У пациентов с раком и ВТЭ в анамнезе смертность после выписки из стационара в 2 раза выше по сравнению с пациентами без ВТЭ. Доказано, что массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) также увеличивает 30-дневную смертность у пациентов с активным опухолевым процессом [20].

У больных с активным опухолевым процессом предпочтительнее монотерапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) без перехода к оральным антикоагулянтам в соответствии с рекомендациями [8]. В рандомизированном исследовании 676 больных раком монотерапию дальтепаринном (200 IU/kg 1 раз

в сутки в течение 1 месяца, далее 150 IU/kg 1 раз в сутки в течение 5 месяцев) сравнивали с терапией варфарином (целевое МНО 2,5) с целью профилактики рецидивов тромбозов при раке с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА. За 6 месяцев наблюдения в группе дальтепарина рецидив ВТЭ развился в 8 % случаев, в группе варфарина — в 15,8 % ($HR = 0,48$). Различий в частоте кровотечений не было. Обзор рандомизированных исследований показал, что в отдаленном периоде НМГ достоверно лучше снижают риск рецидива ВТЭ по сравнению с варфарином ($HR = 0,47$). Значимых отличий в частоте кровотечений также не было ($RR = 1,05$) [1]. Роль новых оральных антикоагулянтов с позиции профилактики ВТЭ у больных со злокачественными новообразованиями сегодня не определена.

Изучены 78 случаев венозной тромбоэмболии и летальность от них после 9899 хирургических вмешательств, выполненных в период, когда для профилактики этого осложнения эпизодически назначался лишь нефракционированный гепарин. Для сравнения изучены 47 случаев ВТЭ и летальность от них после 37591 хирургического вмешательства, выполненного в период, когда для профилактики этого осложнения в качестве антикоагулянтов (кроме нефракционированного гепарина) использовались различные НМГ, а их назначение было обязательным. Внедрение в практику современных методов профилактики и лечения послеоперационных тромботических осложнений позволило снизить их количество в 6,7 раз ($p < 0,001$) и летальность — в 8,3 раз ($p < 0,001$). Частота ТЭЛА и летальность от нее были одинаковыми как в первые 7 суток послеоперационного периода, так и в более поздние сроки ($p > 0,5$). У онкологических больных с послеоперационными ВТЭ двухлетняя выживаемость оказалась на 29,5 % ниже ($p < 0,05$), чем у больных без осложнений [9].

У больных раком и ВТЭ повышен риск рецидива ВТЭ, в связи с чем в 2012 г. в рекомендациях Американской Коллегии торакальных врачей по антитромботической терапии при ВТЭ указана необходимость длительной антикоагулянтной терапии при активном раке, особенно при отсутствии риска кровотечений [8]. Поскольку у больных раком, получающих антикоагулянтную терапию по поводу ВТЭ, в 2 раза выше риск крупных кровотечений по сравнению с больными без рака, получающими антикоагулянтную терапию при ВТЭ, больным с раком и длительной антикоагулянтной терапией для профилактики рецидивов ВТЭ необходим тщательный мониторинг на предмет кровотечений [14].

Из-за повышенного риска ВТЭ при раке, особенно у пациентов после хирургического лечения или химиотерапии, особое значение приобретает пер-

Information about authors:

TAVLUEVA Evgeniya Valerievna, MD, PhD, Leading Staff Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: tavlev1@mail.ru

BARBARASH Olga Leonidovna, MD, PhD, Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: olb61@mail.ru

вичная профилактика тромбоэмболических осложнений. В исследовании ENOXACAN II применение эноксапарина в течение 4 недель снижало риск ВТЭ у больных, подвергшихся хирургическому лечению при абдоминальных или тазовых злокачественных опухолях [4].

Piazza G. с соавторами [15] проанализировали регистр из 1000 пациентов, госпитализированных с активной формой рака. Только 13,9 % из них получали длительную терапию для профилактики ВТЭ после выписки. ВТЭ развилась у 5,4 % пациентов, госпитализированных с активным раком за 90 дней наблюдения. Большинство (63 %) больных с раком и ВТЭ получали длительную терапию для профилактики ВТЭ. В обзоре рандомизированных исследований оценены НМГ, нефракционированный гепарин, антагонисты витамина К, прямые ингибиторы тромбина, прямые ингибиторы фактора Ха, механические вмешательства для первичной профилактики ВТЭ у онкологических больных. Выявлено, что только НМГ значительно снижали частоту ВТЭ (RR = 0,62) по сравнению с плацебо. НМГ не приводили к значимому увеличению кровотечений.

В последние десятилетия накапливаются данные клинических исследований, свидетельствующие о том, что применение антикоагулянтов у онкологических больных может замедлять прогрессирование опухоли и увеличивать выживаемость независимо от антитромботического эффекта. Гепарины способны тормозить пролиферацию клеток рака, снижая экспрессию протоонкогенов (c-fos, c-myc) и ингибируя фосфорилирование киназ, НМГ снижают активность сосудистого эндотелиального фактора роста, определяющего пролиферацию эндотелия. В добавление к этому гепарины могут тормозить ангиогенез, повреждая образование фибринового матрикса, необходимого для создания новых сосудов [16].

В существующих сегодня клинических рекомендациях в качестве антикоагулянтной терапии для первичной профилактики ВТЭ у онкологических больных рассматривается только варфарин. Роль новых оральных антикоагулянтов с позиции профилактики ВТЭ у больных со злокачественными новообразованиями на данный момент не рассматривается.

Далее мы представляем два клинических случая. Первый демонстрирует развитие ТЭЛА у женщины на фоне существующего онкологического процесса и многократных курсов химиотерапии. Во втором случае ТЭЛА явилась причиной диагностического поиска у пациента возможного злокачественного новообразования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 1

Женщина, 32 лет. В 1989 г. выявлена лимфосаркома левого легкого с распространением на средостение и перикард. Выполнены резекция верхней доли левого легкого, 5 курсов химиотерапии. В 1990 г. диагностирован опухолевый процесс в средостении, проведена лучевая терапия. В марте 2013 г. проведена экстирпация матки по поводу рака тела матки.

В августе 2013 г. госпитализация в кардиологическое отделение с жалобами на одышку, усиливающуюся в горизонтальном положении, отеки ног, увеличение живота. При осмотре частота сердечных сокращений (ЧСС) 100 в мин., артериальное давление (АД) 90/60 мм рт. ст., частота дыхания (ЧД) 22 в мин. По данным ЭХО-кардиографии: правое предсердие (ПП) 5,2 см, правый желудочек (ПЖ) 3,3 см, давление в легочной артерии (ДЛА) 47 мм рт. ст., регургитация на трикуспидальном клапане 4 степени, левые отделы сердца не изменены. При проведении многосрезовой спиральной компьютерной (МСКТ) пульмонографии признаки ТЭЛА слева на уровне субсегментарных отделов. По данным цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей тромбоз подколенно-берцового сегмента справа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ № 2

Мужчина 68 лет, поступил в кардиологическое отделение в декабре 2012 г. с жалобами на длительные давящие боли в прекардиальной области без связи с физической нагрузкой, одышку при ходьбе до 50 метров, боли и отек голени справа. При осмотре ЧСС 96 в мин., АД 110/70 мм рт. ст. (адаптирован к 130/90 мм рт. ст., артериальная гипертензия 10 лет, последнюю неделю гипотензивные препараты не принимал), ЧД 20 в мин. По данным ЭХО-кардиографии: ПП 6,7 см, ПЖ 3,2 см, ДЛА 70 мм рт. ст., на трикуспидальном клапане регургитация 2 степени, гипертрофия левого желудочка 1,3 см, левое предсердие 5,0 см, конечный диастолический размер 5,3 см. При проведении МСКТ пульмонографии признаки тромбоэмболии на уровне бифуркации ствола легочной артерии, тромб «наездник», признаки двусторонней инфаркт-пневмонии. По данным ЦДС вен нижних конечностей окклюзирующий тромбоз бедренно-подколенно-берцового сегмента справа. При обследовании методом МКСТ выявлено контрастопозитивное объемное образование почки справа 4 × 4,5 см. Заключение онколога: Опухоль правой почки T₁₋₂NxMx. Метастазы в надпочечник слева (?).

Таким образом, с одной стороны, ТЭЛА часто является осложнением уже существующего опухолевого процесса, как показывает первый клинический случай. С другой стороны, диагностика неспровоцированного венозного тромбоза и ТЭЛА заставляет вести активный диагностический поиск в направлении онкологического процесса. И, как демонстрирует второй клинический случай, в ряде случаев это оправдано.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

АД / ВР — артериальное давление / blood pressure
ВТЭ / VThE — венозная тромбоэмболия / venous thromboembolism
ДЛА / PPA — давление легочной артерии / the pressure of the pulmonary artery
ИЛ / IL — интерлейкин / interleukin

МНО / INR — международное нормализованное отношение / international normalized ratio
МСКТ / MSCT — многосрезовая спиральная компьютерная томография / multislice spiral computed tomography
НМГ / LMWH — низкомолекулярный гепарин / low molecular weight heparin
ПЖ / RV — правый желудочек / the right ventricle
ПП / RA — правое предсердие / the right atrium
ТФ / TF — тканевой фактор / tissue factor

ТЭЛА / PE — тромбоэмболия легочной артерии / pulmonary embolism
ЦДС / CDS — цветное дуплексное сканирование / color duplex scanning
ЧД / RR — частота дыхания / respiratory rate
ЧСС / HR — частота сердечных сокращений / heart rate
TNF α — фактор некроза опухоли / the tumor necrosis factor
PE — pulmonary embolism

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

1. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, Terrenato I et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2011; 6: CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub3.
2. Barkagan ZS. Violation of hemostasis in patients with hematological malignancies. *Proc. clinical oncohematolog.* Moscow: Meditsina; 2001: 478 p. Russian (Баркаган З.С. Нарушение гемостаза у онкогематологических больных. В кн. Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2001. 478 с.)
3. Barkagan ZS, Shilova AN, Khodorenko SA. Antithrombotic prophylaxis and therapy in oncology. *Bulletin of the Siberian Medicine.* 2003; (3): 10-18. Russian (Баркаган З.С., Шилова А.Н., Ходоренко С.А. Антитромботическая профилактика и терапия в онкологии // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 3. С. 10-18).
4. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, Eldor A, Nilsson PE, Le Moigne-Amrani A et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 975-980.
5. Danilov IP. Hemostatic role in the metastasis of tumor cells. *Health Care.* 2005; (8): 21-22. Russian (Данилов И.П. Роль гемостаза в метастазировании опухолевых клеток // Здоровоохранение. 2005. № 8. С. 21-22).
6. Danilov IP. Hemostasis and carcinogenesis: a new look at the problem. *Medical news.* 2006; (9): 8-9. Russian (Данилов И.П. Гемостаз и онкогенез: новый взгляд на проблему // Медицинские новости. 2006. № 9. С. 8-9).
7. Im JH, Fu W, Wang H, Bhatia SK, Hammer DA, Kowalska MA et al. Coagulation facilitates tumor cell spreading in the pulmonary vasculature during early metastatic colony formation. *Cancer Research.* 2004; 64(23): 8613-8619.
8. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141(2 Suppl): S419-494.
9. Khodorenko SA, Shilova AN, Barkagan ZS, Lazarev AF, Kotovshchikova EF, Buevich EI. Thromboembolic complications in patients with various malignant tumors in the postoperative period. *Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.* 2008; 19(2): 69-71. Russian (Ходоренко С.А., Шилова А.Н., Баркаган З.С., Лазарев А.Ф., Котовщикова Е.Ф., Бувич Е.И. Тромбоэмболические осложнения у больных с различными злокачественными новообразованиями в послеоперационном период // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 2. С. 69-71).
10. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111(10): 4902-4907.
11. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, Francis CW, Hruban RH, Hu YC et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clinical Cancer Research.* 2007; 13(10): 2870-2875.
12. Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis. Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hamostaseologie.* 2012; 32(2): 95-104.
13. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *British Journal of Cancer.* 2010; 102(1): 2-9.
14. Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002; 100(10): 3484-3488.
15. Piazza G, Rao AF, Nguyen TN, Seger AC, Hohlfelder B, Fanikos J et al. Venous thromboembolism in hospitalized patients with active cancer. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2013; 19(5): 469-475.
16. Ptushkin VV. Effect of low molecular weight heparin on the survival of cancer patients. *Oncohematology.* 2013; (2): 70-76. Russian (Птушкин В.В. Влияние низкомолекулярных гепаринов на выживаемость онкологических больных // Онкогематология. 2013. № 2. С. 70-76.)
17. Shilova AN, Kotovshchikova EF, Lazarev AF, Barkagan ZS, Buevich EI. Indicators aggregation of platelet function in patients with breast cancer and gastrointestinal tract. *Bulletin of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin.* 2008; 19(2): 72-74. Russian (Шилова А.Н., Котовщикова Е.Ф., Лазарев А.Ф., Баркаган З.С., Бувич Е.И. Показатели агрегационной функции тромбоцитов у больных раком молочной железы и желудочно-кишечного тракта // Вестник Российского онкологического научного центра имени Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19, № 2. С. 72-74).
18. Shilova AN, Lazarev AF, Karmadonova NA, Kudryavtsev AS, Anikeeva OYu. Changes in the hemostatic system in certain malignant tumors. *Russian Journal of Oncology.* 2014; (4): 9-12. Russian (Шилова А.Н., Лазарев А.Ф., Кармадонова Н.А., Кудрявцев А.С., Аникеева О.Ю. Изменения в системе гемостаза при некоторых злокачественных опухолях // Российский онкологический журнал. 2014. № 4. С. 9-12).
19. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Clinical significance of circulating microparticles for venous thromboembolism in cancer patients. *Hamostaseologie.* 2012; 32(2): 127-131.
20. Trujillo-Santos J, Casas JM, Casado I, Samperiz AL, Quintavalla R, Sahuquillo JC et al. Thirty-day mortality rate in women with cancer and venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Res.* 2011; 127(Suppl 3): S1-4.

21. Yu JL, May L, Lhotak V, Shahrzad S, Shirasawa S, Weitz JI et al. Oncogenic events regulate tissue factor expression in colorectal cancer cells: implications for tumor progression and angiogenesis. *Blood*. 2005; 105(4): 1734-1741.
22. Zwicker JI, Liebman HA, Neuberger D, Lacroix R, Bauer K.A, Furie BC et al. Tumor-derived tissue factor-bearing microparticles are associated with venous thromboembolic events in malignancy. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(22): 6830-6840.
23. Zwicker JI, Liebman HA, Bauer KA, Coughney T, Campigotto F, Rosovsky R et al. Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br. J. Haematol*. 2013; 160(4): 530-537.



Статья поступила в редакцию 07.12.2015 г.

Чугунова Ю.В., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г.
*Алтайский государственный медицинский университет,
 Алтайский краевой кардиологический диспансер,
 г. Барнаул, Россия*

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ И ОЖИРЕНИЯ НА ИСХОДЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В настоящее время соматическое здоровье пациентов, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования (АКШ), значительно изменилось, улучшение техник АКШ позволило оперировать пациентов с тяжелой соматической патологией. Ожирение является на сегодняшний день пандемией и представляет собой клинко-демографическую проблему для всего населения. Также распространённость депрессивных расстройств в настоящее время неуклонно растёт. При этом ожирение и депрессивные расстройства имеют множество сходных патофизиологических механизмов. В данном обзоре рассмотрено влияние депрессии и ожирения на исходы АКШ и качество жизни (КЖ) пациентов как показателя эффективности оперативного вмешательства. И ожирение, и депрессия являются прогностическими факторами ухудшения оперативных исходов после АКШ. Пациенты с ожирением имеют больше осложнений в сравнении с пациентами без него; наличие депрессии затрудняет процессы кардиореабилитации. КЖ пациентов с ожирением или симптомами депрессии после АКШ значительно ниже, что требует повышенного внимания к данной группе пациентов.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование; ожирение; депрессия; качество жизни.

Chugunova Y.V., Chumakova G.A., Veselovskaya N.G.

*Altay State Medical University,
 Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia*

IMPACT OF DEPRESSION AND OBESITY OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: REVIEW

Currently somatic health of patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG) changed significantly. Improving in operative techniques allows performing surgery on patients with severe somatic pathology. Today obesity is a worldwide pandemic and a clinical and demographic problem for all population. Also the prevalence of depressive disorders grows steadily at the present time. Obesity and depressive disorders have many similar pathophysiological mechanisms. This review shows impact of depression and obesity on CABG outcomes and patients' quality of life (QoL) as an indicator of surgery. Obesity and depression are prognostic factors of deterioration of operative outcomes after CABG. Patients with obesity have more complications than ones without it; depression make difficulties for cardiorehabilitation. QoL in patients with obesity or depressive symptoms after CABG are significantly lower, and it requires higher attention for these patients.

Key words: coronary artery bypass grafting; obesity; depression; quality of life.

Ведущей причиной смерти населения РФ являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых ведущая роль принадлежит ишемической болезни сердца (ИБС) [32]. Ожирение яв-

ляется одним из факторов риска ССЗ и представляет собой серьёзную медико-социальную и экономическую проблему, что связано с его высокой распространённостью: около 7 % жителей земного шара страдают ожирением; около 30 % — в России [8]. Доказано, что лица с метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития ИБС, инсульта, заболеваний периферических сосудов и сахарного диабета 2 типа (СД), а также более высокую смертность от ИБС и других причин [16, 49]. Но именно при висце-

Корреспонденцию адресовать:

ЧУГУНОВА Юлия Владимировна,
 656054, г. Барнаул, ул. Антона Петрова, д. 180, кв. 35.
 Тел.: +7-913-231-88-19.
 E-mail: julia.zykova@hotmail.com

ральном ожирении, являющимся основным компонентом МС, в адипоцитах вырабатываются адипокины, провоспалительные цитокины и другие нейрогуморальные факторы, участвующие в патогенезе инсулинорезистентности, гипертензии, дислипидемии и, как результат, неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [46]. Поэтому независимое влияние ожирения на исходы АКШ требует особого изучения. В настоящее время распространенность депрессии повсеместно растет, при этом сочетание депрессии и ИБС встречается от 14 % до 47 % случаев [31]. «Золотым» стандартом лечения ИБС с поражением нескольких коронарных артерий или главного ствола левой венечной артерии является операция аортокоронарного шунтирования (АКШ) [41]. При этом ожирение и психосоциальные факторы значимо влияют на исходы АКШ и качество жизни (КЖ) пациентов.

ВЛИЯНИЕ ДЕПРЕССИИ НА ИСХОДЫ АКШ

Пациенты страдают различными видами депрессии после АКШ от дистимии (6-18 %), посттравматического стресса (0,6-9 %), генерализованного тревожного расстройства (2-10 %) до истинных депрессий (3-28 %) и панических атак (до 11 %) [42, 44]. Мета-анализ 39 исследований продемонстрировал, что у 1/3 пациентов наблюдается уменьшение клинических проявлений депрессии, но при этом у 1/5 пациентов сохраняются симптомы депрессии, или развивается новый эпизод депрессии; 35,5 % пациентов страдают депрессией в раннем послеоперационном периоде (1-2 недели), 24 % — в период восстановления (от 2 недель до 2 месяцев), 22 % — в среднем послеоперационном периоде (2-6 месяцев) и 21,6 % — в позднем послеоперационном периоде АКШ [33].

Наличие симптомов депрессии перед АКШ приводит к быстрому возвращению симптомов болезни, большому числу повторных госпитализаций, маскирует улучшение в самочувствии пациентов и повышает риск смерти в периоде от 2 до 6 месяцев после АКШ. Послеоперационная депрессия ассоциируется со сниженным физическим функционированием, повышенным риском сердечно-сосудистых событий (стенокардия, инфаркт миокарда, кардиоваскулярная смертность) и общей смертности. Также у лиц с послеоперационной депрессией хуже заживают операционные раны и чаще развивается раневая инфекция после АКШ [33].

Высокий риск заболеваемости ИБС, соотношенный с эмоциональным дистрессом, объяснен поведенческими и биологическими механизмами. Аффективные расстройства имеют связь с высоким индексом массы тела (ИМТ), артериальной гипертензией, гиперхо-

лестеринемией, СД, гиподинамией, курением и никотиновой зависимостью [43].

Депрессия один из важных факторов в реабилитации пациентов после АКШ [25] и может формировать препятствия на пути улучшения функций сердца [12]. Некоторые авторы рекомендуют использовать скрининг депрессивных расстройств после АКШ как путь для улучшения программ реабилитации. Американская Ассоциация Сердца (The American Heart Association, АНА) подчеркивает, что скрининг депрессивных расстройств уместен в тех случаях, если имеется сотрудничество лечащего врача и психиатра [35]. В некоторых исследованиях, посвященных программам реабилитации, найдены значимые улучшения в психологическом состоянии пациентов, их КЖ в группах с дополнительной психологической поддержкой, по сравнению с группами обычной реабилитационной программы [10, 14]. Поэтому пациенты с высоким уровнем депрессии в послеоперационном периоде требуют дополнительной психотерапевтической поддержки [20]. Что касается медикаментозного лечения, в частности применения антидепрессантов, то имеются сообщения, что оно не влияет на заболеваемость и смертность пациентов через 1 год после АКШ, однако улучшает психологическое состояние и КЖ у пациентов, имеющих депрессивные расстройства перед АКШ [7]. Однако в работе М. Stenman с соавторами показано, что применение антидепрессантов предоперационно отрицательно влияет на выживаемость пациентов после АКШ, а также повышает риск ре-госпитализаций [37].

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ИСХОДЫ АКШ

Влияние ожирения на риски смертности и заболеваемости после АКШ в литературе неоднозначно. В одних работах имеются данные, что ожирение увеличивает риск смертности и заболеваемости после АКШ [39], в других исследованиях сообщается, что ожирение не является предиктором послеоперационной смертности после АКШ [2, 6]. В работе Т.К. Wang с соавторами ожирение независимо от ИМТ не ассоциировалось с высоким риском смертности и заболеваемости у пациентов после АКШ [47]. Более того, имеются данные, что 5-летняя выживаемость у лиц с ожирением лучше, чем у лиц с нормальным весом, и сопоставимая с лицами с избыточной массой тела [36]. Benedetto U. с соавторами сообщили, что ожирение не увеличивает интраоперационную смертность, но снижает выживаемость в отдаленных сроках наблюдения у пациентов после АКШ [5]. При этом в другой работе авторы пришли к выводу, что недостаточная масса тела является независимым фак-

Сведения об авторах:

ЧУГУНОВА Юлия Владимировна, аспирант, кафедра терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России; врач, КГБУЗ АККД, г. Барнаул, Россия. E-mail: julia.zykova@hotmail.com

ЧУМАКОВА Галина Александровна, д.м.н., профессор, кафедра терапии и общей врачебной практики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

ВЕСЕЛОВСКАЯ Надежда Григорьевна, д.м.н., врач, КГБУЗ АККД, г. Барнаул, Россия. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

тором риска ранней послеоперационной смертности, а морбидное ожирение — поздней послеоперационной смертности [45]. Следовательно, несмотря на то, что ожирение — это один из факторов риска коронарных событий [50] и других заболеваний, оно может выполнять защитную роль для пациентов после АКШ и чрезкожных коронарных вмешательств. Данный протективный эффект описан как «парадокс ожирения» [21], что может быть объяснено имеющимися большими метаболическими и жировыми запасами у лиц с ожирением; возможно вследствие увеличения секреции аминокислот и адипокинов, понижения уровней натрийуретического пептида В-типа, оксидативного стресса и воспалительных компонентов [18]. Ожирение входит в число независимых факторов риска развития медиастенита [1, 34]. К осложнениям у пациентов с ожирением также относят раневую инфекцию [3], почечную недостаточность, предсердные аритмии, длительную необходимость в искусственной вентиляции легких и пребывании в палате интенсивной терапии и в стационаре [1].

Ожирение, высокий ИМТ, большая окружность талии (ОТ) ассоциируются с повышенным риском развития фибрилляции предсердий после АКШ [38, 40]. В мета-анализе 18 работ доказан средний риск развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ПОФП) у пациентов с ожирением (отношение шансов 1,12; 95% доверительный интервал [1,04 — 1,21]; $p = 0,002$), при этом ПОФП является фактором риска инсульта, дыхательной недостаточности и интраоперационной смертности [11]. ПОФП развивается у 30 % пациентов после изолированной АКШ. При висцеральном ожирении часто повышается сердечный выброс, а увеличение массы миокарда левого желудочка и размеров полости левого предсердия являются важными факторами риска развития ПОФП [24].

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И ДЕПРЕССИИ

Ожирение — один из факторов риска развития депрессии [27], а депрессия приводит к увеличению ИМТ и ОТ в течение 5 лет наблюдения. Исследователи предполагают, что причинами развития ожирения у лиц с депрессией могут быть повышенный уровень аппетита, гендерные и этнические предикторы [26]. Одной из причин формирования избыточной массы тела и ожирения является эмоциогенное пищевое поведение, т.е. нарушение пищевого поведения на фоне эмоциональных переживаний, что приводит к метаболическим нарушениям и развитию алиментарного ожирения. Риск развития нарушений пищевого поведения у лиц с депрессией значимо выше,

чем у лиц без симптомов депрессии [8]. Также у пациентов с ожирением выявляются различные эндокринные расстройства, которые часто встречаются и у лиц с депрессией: нарушения уровня кортизола, лептина, адипонектина, резистина, грелина и некоторых других нейропептидов. Также существует нейроэндокринная теория, объясняющая взаимосвязь депрессии и ожирения посредством воспалительных цитокинов, дисрегуляция которых встречается и при депрессии, и при ожирении [15]. Таким образом, взаимосвязь между ожирением и депрессией носит билатеральный характер [9, 30]. Мета-анализ 15 исследований показал, что ожирение — это один из факторов развития депрессии, а депрессия является фактором риска развития ожирения [23].

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И ДЕПРЕССИИ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АКШ

Большая часть пациентов испытывают улучшение КЖ через 1 год после АКШ [13, 17], в том числе пожилые пациенты [4]. В одной из работ, ИМТ негативно отражался на КЖ пациентов с ИБС, особенно морбидное ожирение [29]. В другом исследовании ИМТ имел клиническое влияние на физический компонент здоровья и общее КЖ, но не психологический компонент здоровья, в то время как депрессия ассоциировалась с низким психологическим здоровьем пациентов [48].

Депрессия отрицательно отражается на КЖ пациентов после АКШ [28]. Lie и соавторы выделили предикторы физического (предоперационный физический статус, семейное положение, госпитализация с инфарктом миокарда, уровень креатинфосфокиназы-МВ в 1 день после операции) и психического (предоперационный психический статус, послеоперационный плевральный дренаж) здоровья через 6 месяцев после АКШ [22]. Более того, наличие депрессии негативно отражается на приверженности пациентов к медикаментозному лечению [19]. У пациентов с симптомами депрессии имеется меньшая приверженность к лечению и изменению образа жизни, что увеличивает риск осложнений [15].

Таким образом, у пациентов с ожирением необходимо анализировать психический статус, т.к. данная группа пациентов имеет высокий риск осложнений в послеоперационном периоде АКШ, обусловленный как метаболическими, так и психологическими факторами. Наличие ожирения и депрессии значимо затрудняет кардиореабилитацию, а также снижает КЖ и комплаентность пациентов к назначенному лечению после АКШ.

Information about authors:

CHUGUNOVA Yulia V., MD, Postgraduate Student, Department of Therapy and General Medical Practice, Altay State Medical University; Cardiologist, Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia. E-mail: julia.zykova@hotmail.com

CHUMAKOVA Galina A., MD, PhD, Professor of Department of Therapy and General Medical Practice, Altay State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

VESELOVSKAYA Nadejda G., MD, PhD, Cardiologist, Altay Regional Cardiological Dispensary, Barnaul, Russia. E-mail: nadezhda100@rambler.ru

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ / ABBREVIATION:

АКШ / CABG — аортокоронарное шунтирование /
coronary artery bypass grafting
ИБС / CHD — ишемическая болезнь сердца / co-
ronary heart disease
ИМТ / BMI — индекс массы тела / body mass in-
dex
КЖ / QL — качество жизни / quality of life

МС / MS — метаболический синдром / metabolic
syndrome
ОТ / WC — окружность талии / waist circumfe-
rence
ПОФП / POAF — послеоперационная фибрилля-
ция предсердий / postoperative atrial fibrillation
СД / DM — сахарный диабет 2 типа / diabetes mel-
litus
ССЗ / CVD — сердечно-сосудистые заболевания /
cardiovascular diseases

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Alam M, Siddiqui S, Lee VV, Elayda MA, Nambi V, Yang EY et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals: a propensity matched analysis of outcomes. *Circ J*. 2011; 75(6): 1378-1385.
2. Ao H, Wang X, Xu F, Zheng Z, Chen M, Li L et al. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary artery graft bypass. *PLoS One*. 2014; 9(4): e95223.
3. Ardeshiri M, Faritous Z, Ojaghi Haghighi Z, Hosseini S, Baghaei R. Effect of obesity on mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting surgery in Iranian patients. *Anesth Pain Med*. 2014; 4(2): e18884.
4. Bak E, Marcisz C. Quality of life in elderly patients following coronary artery bypass grafting. *Patient Prefer Adherence*. 2014; 8: 289-299.
5. Benedetto U, Danese C, Codispoti M. Obesity paradox in coronary artery bypass grafting: myth or reality? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 147(5): 1517-1523.
6. Cemerlic-Adjic N, Pavlovic K, Jevtic M, Velicki R, Kostovski S, Velicki L. The impact of obesity on early mortality after coronary artery bypass grafting. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71(1): 27-32.
7. Chocron S, Vandel P, Durst C, Laluc F, Kaili D, Chocron M, et al. Antidepressant therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting: the MOTIV-CABG trial. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95(5): 1609.
8. Dzherieva IS, Volkova NI, Rapoport SI. The causal relationship between depression and night eating syndrome as a predictor of abdominal obesity. 2012. RJGHC on-line — www.gastro-j.ru Russian (Джериева И.С., Волкова Н.И., Рапопорт С.И. Причинно-следственная связь между депрессией и синдромом ночной еды как предиктором абдоминального ожирения. 2012. РЖГК он-лайн — www.gastro-j.ru).
9. Guedes EP, Madeira E, Mafort TT, Madeira M, Moreira RO, Mendonza LM et al. Body composition and depressive/anxiety symptoms in overweight and obese individuals with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2013; 5: 82.
10. Hazavei SM, Sabzmakan L, Hasanzadeh A, Rabiei K, Roohafza H. The effects of an educational program based on PRECEDE model on depression levels in patients with coronary artery bypass grafting. *ARYA Atheroscler*. 2012; 8(1): 36-42.
11. Hernandez AV, Kaw R, Pasupuleti V, Bina P, Ioannidis JP, Bueno H et al. Cardiovascular Meta-Analyses Research Group. Association between obesity and postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac operations: a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96(3): 1104-1116.
12. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2584-2614.
13. Hokkanen M, Jarvinen O, Huhtala H, Tarkka MR. A 12-year follow-up on the changes in health-related quality of life after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014; 45(2): 329-334.
14. Hoseini S, Soltani F, Babaee Beygi M, Zarifasanaee N. The effect of educational audiotape programme on anxiety and depression in patients undergoing coronary artery bypass graft. *J Clin Nurs*. 2013; 22(11-12): 1613-1619.
15. Hryhorczuk C, Sharma S, Fulton SE. Metabolic disturbances connecting obesity and depression. *Front Neurosci*. 2013; 7: 177.
16. Ivanovic B, Tadic M, Bradic Z, Zivkovic N, Stanisavljevic D, Celic V. The Influence of the Metabolic Syndrome on Atrial Fibrillation Occurrence and Outcome after Coronary Bypass Surgery: A 3-Year Follow-up Study. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 62(7): 561-568.
17. Jarvinen O, Hokkanen M, Huhtala H. Quality of life 12 years after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Coron Artery Dis*. 2013; 24(8): 663-668.
18. Johnson A.P. Body Mass Index, Outcomes, and Mortality Following Cardiac Surgery in Ontario, Canada. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4(7): e002140.
19. Kinley DJ, Lowry H, Katz C, Jacobi F, Jassal DS, Sareen J. Depression and anxiety disorders and the link to physician diagnosed cardiac disease and metabolic risk factors. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015; 37(4): 288-293.
20. Korbacher B, Ulbrich S, Dalyanoglu H, Lichtenberg A, Schipke JD, Franz M et al. Perioperative and long-term development of anxiety and depression in CABG patients. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2013; 61(8): 676-681.
21. Le-Bert G, Santana O, Pineda AM, Zamora C, Lamas GA, Lamelas J. The obesity paradox in elderly obese patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 13(2): 124-127.
22. Lie I, Arnesen H, Sandvik L, Hamilton G, Bunch EH. Predictors for physical and mental health 6 months after coronary artery bypass grafting: a cohort study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2010; 9(4): 238-243.
23. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(3): 220-229.
24. Merkulov AH, Maglakelidze DA. Possible mechanisms and strategies for the prevention of atrial fibrillation after open heart surgery. *Annals of arrhythmology*. 2012; (1): 7. Russian (Меликулов А.Х., Маглакелидзе Д.А. Возможные механизмы и стратегии профилактики фибрилляции предсердий после операций на открытом сердце //Анналы аритмологии. 2012. № 1. С. 7).

25. Morone NE, Weiner DK, Belnap BH, Karp JF, Mazumdar S, Houck PR et al. The impact of pain and depression on recovery after coronary artery bypass grafting. *Psychosom Med*. 2010; 72(7): 620-625.
26. Needham BL, Epel ES, Adler NE, Kiefe C. Trajectories of change in obesity and symptoms of depression: the CARDIA study. *Am J Public Health*. 2010; 100(6): 1040-1046.
27. Nejat EJ, Polotsky AJ, Pal L. Predictors of chronic disease at midlife and beyond-the health risks of obesity. *Maturitas*. 2010; 65(2): 106-111.
28. Nunes JK, Figueiredo Neto JA, Sousa RM, Costa VL, Silva Fde M, Hora AF et al. Depression after CABG: a prospective study. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013; 28(4): 491-497.
29. Oreopoulos A, Padwal R, McAlister FA, Ezekowitz J, Sharma AM, Kalantar-Zadeh K et al. Association between obesity and health-related quality of life in patients with coronary artery disease. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34(9): 1434-1441.
30. Pan A, Keum N, Okereke OI, Sun Q, Kivimaki M, Rubin RR et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Diabetes Care*. 2012; 35(5): 1171-1180.
31. Pizzi C, Santarella L, Manfrini O, Chiavaroli M, Agushi E, Cordioli E et al. Ischemic heart disease and depression: an underestimated clinical association. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2013; 14(7-8): 526-537.
32. Prevention of chronic non-communicable diseases. Guidelines. Moscow, 2013. 128 p. Russian (Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. Москва, 2013. 128 с.).
33. Raven S, Bader C, Azar A, Rudolph JL. Depressive symptoms after CABG surgery: a meta-analysis. *Harv Rev Psychiatry*. 2013; 21(2): 59-69.
34. Sa MP, Soares EF, Santos CA, Figueiredo OJ, Lima RO, Escobar RR, et al. Risk factors for mediastinitis after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2011; 26(1): 27-35.
35. Smith SC Jr, Benjamin EJ et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation endorsed by the World Heart Federation and the Preventive Cardiovascular Nurses Association. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: 2432-2446.
36. Stamou SC, Nussbaum M, Stiegel RM, Reames MK, Skipper ER, Robicsek F et al. Effect of body mass index on outcomes after cardiac surgery: is there an obesity paradox? *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(1): 42-47.
37. Stenman M, Holzmann MJ, Sartipy U. Relation of major depression to survival after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2014; 114(5): 698-703.
38. Sun X, Boyce SW, Hill PC, Bafi AS, Xue Z, Lindsay J et al. Association of body mass index with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting operations. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(6): 1852-1858.
39. Sung SH, Wu TC, Huang CH, Lin SJ, Chen JW. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart*. 2011; 97(8): 648-654.
40. Tadic M, Ivanovic B, Zivkovic N. Predictors of atrial fibrillation following coronary artery bypass surgery. *Med Sci Monit*. 2011; 17(1): CR48-55.
41. Taggart DP. Contemporary coronary artery bypass grafting. *Frontiers in Medicine*. 2014; 8(4): 395-398.
42. Tully PJ, Baker RA, Winefield HR, Turnbull DA. Depression, anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010; 44: 1005-1011.
43. Tully PJ, Baker RA. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review. *J Geriatr Cardiol*. 2012; 9(2): 197-208.
44. Tully PJ, Pedersen SS, Winefield HR, Baker RA, Turnbull DA, Denollet J. Cardiac morbidity risk and depression and anxiety: a disorder, symptom and trait analysis among cardiac surgery patients. *Psychol Health Med*. 2011; 16: 333-345.
45. van Straten AH, Bramer S, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schenberger JP et al. Effect of body mass index on early and late mortality after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2010; 89(1): 30-37.
46. Veselovskaya NG, Chumakova GA, Ott AV, Gritsenko OV. A non-invasive marker of insulin resistance in patients with obesity. *Russian Cardiological Journal*. 2013; 106(6): 28-32. Russian (Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Отт А.В., Гриценко О.В. Неинвазивный маркер инсулинорезистентности у пациентов с ожирением // Российский кардиологический журнал. 2013. Т. 106, № 6. С. 28-32).
47. Wang TK, Ramanathan T, Stewart R, Gamble G, White H. Lack of relationship between obesity and mortality or morbidity after coronary artery bypass grafting. *N Z Med J*. 2013; 126(1386): 56-65.
48. Warkentin LM, Majumdar SR, Johnson JA, Agborsangaya CB, Rueda-Clausen CF, Sharma AM, et al. Predictors of health-related quality of life in 500 severely obese patients. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(5): 1367-1372.
49. Yaginuma K, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Amano A, Daida H. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 2011; 52(6): 372-376.
50. Chumakova GA, Veselovskaya NG, Gritsenko OV, Vahromееva EV, Subbotin EA. Epicardial obesity as a possible marker of metabolic syndrome. *Cardiosomatics*. 2014; 4: 38-42. Russian (Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Вахромеева Е.В., Субботин Е.А. Эпикардальное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // CardioСоматика. 2012. № 4. С. 38-42).



Статья поступила в редакцию 06.01.2016 г.

Бернс С.А., Шмидт Е.А., Хомякова Т.А.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ ЛИПОПРОТЕИНОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Известно, что среди причин смерти в России на первом месте, по данным Минздрава РФ за 2014 год, остаются сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время отсутствует единая теория патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Гиперхолестеринемия и повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по-прежнему считается одним из ключевых факторов развития атеросклероза. Однако в последнее время появились данные, доказывающие, что ЛПНП приобретают атерогенные свойства в процессе окисления. В данной работе проведен анализ современной литературы по вопросу роли окислительного метаболизма липопротеинов у пациентов с ишемической болезнью сердца. Наиболее изучена роль окисленных липопротеинов низкой плотности (окЛПНП) в атерогенезе. Приведены возможные механизмы повреждающего действия окЛПНП на интиму сосудов, а также взаимосвязь данных лабораторных показателей с факторами риска ишемической болезни сердца. Участие параоксаназы-1 (PON1) известно в значительно меньшей степени. Антитела к окЛПНП и фосфолипаза А2 (PLA2) являются, на наш взгляд, наиболее спорными маркерами. В этой связи есть перспектива для дальнейшего изучения данного вопроса.

Ключевые слова: окисленные липопротеины низкой плотности;
антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности;
окислительный метаболизм; параоксаназа-1.

Berns S., Shmidt E., Khomiakova T.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ROLE OF OXIDATIVE LIPOPROTEIN METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

It is well known that among the causes of death in Russia cardiovascular disease are in the first place according to the data of Ministry of Health of the Russian Federation for 2014. Currently there is no unified theory of the pathogenesis is uniting all the mechanisms of atherosclerosis. Hypercholesterolemia and increased low-density lipoprotein (LDL) is still considered one of the key factors in the development of atherosclerosis. However, there is recent evidence showing that the LDL acquires the atherogenic properties in the process of oxidation. In this paper the current literature was analyzed about role of oxidative metabolism of lipoproteins in patients with coronary heart disease. The role of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) most studied in atherogenesis. Possible mechanisms of the damaging effect of oxLDL on the vascular intima are shown in the article. Also shown is the relationship of these lab indicators with risk factors for coronary heart disease. Participating paraoxanase-1 (PON1) known to a lesser extent. Antibodies to oxLDL and phospholipase A2 (PLA2) are the most contentious markers of atherosclerosis. In this regard there are prospects for further study of the role of markers of oxidative metabolism of lipoproteins for atherosclerosis.

Key words: oxidized low density lipoprotein; antibodies oxidized LDL; oxidative metabolism; paraoxanase-1.

На первом месте среди причин смерти в России, по данным Министерства Здравоохранения РФ за 2014 год, остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — 49,9 %, или 653,7 на 100 тыс. населения [40]. В г. Кемерово отмечают также высокие показатели смертности от ССЗ, более того, за период с 2006 по 2012 годы наблюдался незначительный прирост показателя смертности от ИМ. Динамика смертности от ИМ населения в Кемерово следующая: 2006 г. — 41,1 случай на 100 тысяч населения, 2007-й — 47,2, 2008-й — 44,7, 2009-й — 40,8, 2010-й — 46,8, 2011-й — 44,3, 2012-й — 46,3 [38].

В настоящее время отсутствует единая теория патогенеза, которая объединяла бы все механизмы развития атеросклероза. Существуют более 10 теорий, каждая из которых детально обосновывает ведущую

роль, как правило, какого-либо одного фактора. Известно, что важнейшим фактором риска развития атеросклероза является нарушение липидного обмена: гиперхолестеринемия, повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [13]. Однако количественными изменениями липидного спектра не всегда удается объяснить случаи атеросклероза. Около 20 % всех ССЗ возникают у лиц с отсутствием известных факторов сердечно-сосудистого риска [16], в том числе при нормальных показателях ЛПНП.

Тем не менее, при избытке ЛПНП в крови повышается риск их отложения в интиму сосудов. На циркулирующие ЛПНП воздействует фосфолипаза А2 (PLA2). Под действием данного фермента происходит окисление входящих в состав ЛПНП фосфолипидов и образование лизофосфатидилхолина и окисленных жирных кислот, т.е. окисленных ЛПНП (окЛПНП), которые затем и проникают в субэндотелий. Таким образом, происходит активация атерогенеза, и важная роль в этом принадлежит окислительным процессам. В фагоцитах активируются НАДФ·Н-оксидаза и миелопероксидаза, что приводит к значительному повышению концентрации активных форм

Корреспонденцию адресовать:

ШМИДТ Евгения Александровна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-45-71; +7-905-960-56-15.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

кислорода, которые в норме направлены на элиминацию чужеродных агентов путем их окисления. Но, поскольку активные формы кислорода не обладают специфичностью, происходит повреждение и эндотелия сосудов. Лизофосфатидилхолин и окисленные жирные кислоты являются медиаторами воспаления, стимулирующими выработку интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Провоспалительные цитокины, IL-1 и TNF- α активируют молекулы адгезии (селектины Р и Е, VCAM-1, ICAM-1), что в свою очередь приводит к миграции моноцитов, лимфоцитов и гладкомышечных клеток (ГМК) в субэндотелий сосудов. Молекулы адгезии также увеличивают агрегацию тромбоцитов, коагуляционную активность эндотелия, индуцируют выделение им тканевого фактора, подавляют фибринолиз [12], происходит дифференцировка моноцитов и ГМК в макрофаги [5, 12]. Затем окЛПНП распознаются рецепторами макрофагов (скевенджер-рецепторами) и Fc-g рецепторами.

Описаны 5 классов сквенджер-рецепторов, 3 из которых макрофагальные: А (SR-AI и SR-AII), В (B1 и CD36) и D (CD68), а 2 класса относятся к рецепторам эндотелиоцитов: Е (LOX-1) и G (CXCL16). Также сквенджер-рецепторы способны экспрессироваться ГМК и тромбоцитами [1]. В процессе захвата окЛПНП участвуют рецепторы класса В: SR-BI и CD36 [37]. Как показано в работе Tabuchi M. [39], в эндотелии сосудов под воздействием С-реактивного белка окЛПНП образуют иммунные комплексы с b2-гликопротеином (oxLDL/ β 2GPI), которые являются важной составляющей патогенеза атеросклероза. Данные иммунологические комплексы образуются в атеросклеротической бляшке (АСБ), после чего выходят в просвет сосуда в кровь. Эндотелием сосудов экспрессируются CD36 и LOX-1 сквенджер-рецепторы окЛПНП. Их количество увеличивается при гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, действии ангиотензина II, при этом в нормальных условиях активность данных рецепторов незначительна. После связывания CD36 и LOX рецепторов с окЛПНП активируются НАДФ-оксидазы. [36]. В исследованиях на мышах показано, что сочетание повышенной экспрессии LOX-1 и богатого жирами корма приводит к дисфункции эндотелия и снижению секреции NO [7].

Существует мнение, что в норме процесс окислительной модификации ЛПНП является защитным механизмом, который направлен на удаление чужеродных агентов, таких как свободные радикалы кислорода и липидов, циркулирующие иммунные комплексы, избыток глюкозы и свободных жирных кислот. Таким образом, после эндоцитоза макрофаги могут

мигрировать обратно в кровоток и элиминировать окЛПНП из интимы. Когда же нахождение чужеродных агентов становится более длительным, защитная реакция переходит в патологическую [30], в этом случае в большей степени реализуется патологическое действие окЛПНП. Они избыточно накапливаются в макрофагах [1] и ГМК артериальной стенки, при этом окЛПНП захватываются быстрее, чем обычные — образуются «пенистые» клетки [5]. При разрушении пенистых клеток в интиму попадают накопленные этерифицированный и неэтерифицированный ХС, кристаллы моногидрата ХС, формируется липидная инфильтрация артериальной стенки. Гибели «пенистых клеток» способствуют перекиси, нарушающие структурную целостность клеточной и плазматических мембран. Накопившиеся в интиму липопероксиды, ХС стимулируют миграцию ГМК из меди. Тромбоцитарный фактор роста (PDGF), синтезируемый эндотелием, активирует пролиферацию ГМК интимы и продукцию ими коллагена, эластина и мукополисахаридов, что приводит к формированию АСБ [11].

Кроме того, окЛПНП активируют опосредованный рецептором Apo-1/Fas апоптоз эндотелиальных клеток и блокируют экспрессию внутриклеточных белков, обладающих антиапоптотическими свойствами. У больных острым коронарным синдромом (ОКС) наблюдается достоверное повышение в крови данных белков (sBcl-2 и sApo-1/Fas), наиболее выраженное при инфаркте миокарда (ИМ) [43]. Также окЛПНП способны увеличивать проницаемость эндотелия сосудов. При воздействии на эндотелиоциты окЛПНП индуцируется образование межклеточных промежутков и, так называемых, стрессовых волокон, что, возможно, и приводит к повышению проницаемости эндотелия сосудов [33].

Одновременно происходит высвобождение лизосомальных ферментов во внеклеточное пространство интимы, что способствует прогрессированию атеросклеротического поражения. ОкЛПНП *in vitro* являются токсичными для различных видов клеток. Наиболее агрессивным окЛПНП является малоновый диальдегид ЛПНП (МДА-ЛПНП). Уровень МДА-ЛПНП связан со степенью нестабильности бляшки и процессами воспаления в ней, может оказывать влияние на краткосрочное прогрессирование атеросклероза [14].

ОкЛПНП связаны с ангиографически подтвержденным атеросклерозом коронарных артерий (КА) более чем в 50 % случаев, причем чаще у лиц моложе 60-летнего возраста [41]. Уровень окЛПНП определяет риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), но является зависимым от других липидных маркеров. Так, в исследованиях Health Profes-

Сведения об авторах:

БЕРНС Светлана Александровна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, лаборатория патологии кровообращения, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: svberns@yandex.ru

ШМИДТ Евгения Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник, лаборатория патологии кровообращения, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

ХОМЯКОВА Татьяна Александровна, врач функциональной диагностики, ФГБНУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия. E-mail: sharapova-ta@rambler.ru

sionals Follow-Up Study и Nurses' Health Study уровень окЛПНП был достоверно связан с риском ИБС до поправки на другие липидные маркеры, но после поправки на уровни ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) риск развития ССЗ был статистически недостоверным. Прогностическая значимость уровня окЛПНП снижалась при поправке на уровни апоВ и соотношение общего ХС и ЛПВП. В данных исследованиях риск ИБС более точно связан с уровнем ХС и ЛПВП, чем с уровнем окЛПНП [47].

ОкЛПНП играют существенную роль в активации системного воспаления, что может привести к дестабилизации АСБ [12]. Исследование, проведенное W.M. Куи и соавторами (2012), показало, что уровень окЛПНП определяет неблагоприятный прогноз развития ИБС [18]. Похожие результаты были получены в работе Е.В. Фефеловой и соавторов (2013), где наблюдалось статистически значимое повышение уровня окЛПНП у лиц с ИБС, в сравнении с группой условно здоровых [8].

В 2002 году группа исследователей во главе с Kyoko Nishi, оценив уровни окЛПНП в плазме и каротидных АСБ, обнаружили, что ЛПНП подвергаются дальнейшему окислению в бляшках, т.к. в парных образцах уровень окЛПНП в бляшках был почти в 70 раз выше, чем уровень окЛПНП в плазме. Также предполагалось, что высокие плазменные и «бляшечные» уровни окЛПНП коррелируют с уязвимостью атеросклеротических поражений к разрыву [27].

Christa Meisinger с соавт. (2004), проанализировав результаты проспективного исследования (случай-контроль), показали, что повышенные концентрации окЛПНП могут прогнозировать риск развития будущих сердечно-сосудистых событий у практически здоровых мужчин среднего возраста из общей популяции [24].

Понасенко О.М. с соавторами в 2007 году выявили, что окислительная модификация изолированных из крови человека ЛПНП, индуцированная ионами Cu^{2+} , NaOCl или 2,2-азобис-(2-аминопропан гидрохлоридом), вызывала их частичную агрегацию. Разделение окЛПНП на агрегаты и неагрегированные частицы показало, что они имеют примерно равную степень окислительной модификации. Однако агрегаты, в отличие от неагрегированных частиц ЛПНП, в той же концентрации вызывали достоверное увеличение ХС в ГМК из непораженной атеросклерозом интимы аорты человека. Полученные данные свидетельствуют о том, что атерогенность окисленных разными способами ЛПНП связана, прежде всего, с образованием агрегатов, а не со степенью их окислительной модификации [31].

В 2008 году были опубликованы результаты 20-летнего проспективного наблюдения за группой американцев (1889 человек). Установлено, что более высокая концентрация окЛПНП в крови была связана с увеличением частоты метаболического синдрома в целом, а также его компонентов, таких как абдоминальное ожирение, гипергликемия и гипертриглицеридемия [13].

В исследовании Asklepios, результаты которого были опубликованы в 2008 году, в когорте у 2524 бессимптомных пациентов в возрасте от 35 до 55 лет оценивали отношения циркулирующих окЛПНП с наличием субклинического атеросклероза сонных и бедренных артерий. Было показано, что циркулирующие окЛПНП независимо связаны с наличием атеросклеротического поражения бедренных артерий, и не связаны с атеросклерозом сонных артерий [8].

В 2012 году ряд ученых включили в исследование 62 пациента, поступивших для проведения коронарного шунтирования, и показали, что у пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ), близкой к нормальной, уровень окЛПНП в крови из левого желудочка (ЛЖ) значительно превышал уровень окЛПНП в периферической крови ($p = 0,032$). У пациентов с более низкими показателями ФВ не было отмечено значимого повышения концентрации окЛПНП в крови из ЛЖ. Также было замечено, что существует статистически значимая обратная корреляция между величиной ФВ и уровнями окЛПНП, как в крови из ЛЖ, так и в периферической крови ($p < 0,05$). Кроме того, с уменьшением ФВ снижалась активность параоксаназы-1 (PON1) — антиоксидантного фермента, который защищает ЛПНП от окисления. У пациентов с ФВ $> 60\%$ была отмечена статистически значимая разница в уровнях PON1 в крови из ЛЖ и периферической крови ($p = 0,03$) [25].

Наряду с образованием АСБ, после внедрения в стенку сосуда окЛПНП, последние приобретают свойство аутоантигена с запуском аутоиммунной воспалительной реакции. Доказано, что окЛПНП распознаются поверхностными Toll-like рецепторами макрофага и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов макрофагом, запуская иммуно-воспалительный каскад. Также под влиянием окЛПНП антигенпрезентирующая клетка взаимодействует с CD4^+ Т-лимфоцитом, стимулируя выработку цитокинов. Активируются антиатеросклеротические иммунные реакции — происходит выработка антител (АТ) к окЛПНП [1]. В плазме крови человека обнаружены специфические АТ к ацетилированным (ацетЛПНП), малеилированным (малЛПНП) липопротеинам, а также к липопротеинам, модифицированным малоновым диальде-

Information about authors:

BERNS Svetlana, MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: svberns@yandex.ru

SHMIDT Evgeniya, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

KHOMIAKOVA Tatiana, MD, Physician, Department of Functional Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: sharapovata@rambler.ru

гидом (МДА-ЛПНП). Выяснилось, что обнаруженные у человека АТ распознают не только окЛПНП, но и аналогичным образом модифицированные белки иной природы. Аутоантитела к окЛПНП обнаруживались не только в плазме крови человека. В экстракте аорты человека с атеросклеротическими поражениями были выявлены антитела, принадлежащие к классу IgG, которые распознавали МДА-ЛПНП, ацетЛПНП и малЛПНП человека, а также соответствующим образом модифицированные бычий и человеческий сывороточный альбумин [32].

Существуют, так называемые, «ЕО6»-антитела к окЛПНП — разновидность IgM, которые связываются с окЛПНП и окисленными фосфолипидами. Эти АТ оказались схожими с антифосфатидилхолиновыми АТ Т-15, обеспечивающими защиту от бактериальных инфекций. Функциональная роль аутоантител зависит от концентрации циркулирующих аутоантител и уровня окЛПНП, а также от состояния иммунного фона и эффективности иммунной регуляции. Как показали исследования, активность антителообразования и переключение синтеза с IgM на IgG определяется повышением концентрации аутоантигенов и длительностью сохранения повышенных их концентраций в организме [20].

Интересен факт, что АТ к окЛПНП обнаружены не только у больных атеросклерозом, но и у здоровых людей, в том числе у детей. Причем, концентрация АТ в крови у детей существенно превышает таковую у взрослых [46]. Ряд публикаций демонстрирует негативную роль в отношении развития атеросклероза. Известно, что АТ к окЛПНП относятся к семейству антифосфолипидных АТ, повреждающих мембраны тромбоцитов и клеток эндотелия, что приводит к потере сосудистой стенкой атромбогенных свойств [42]. Повреждающее действие АТ к окЛПНП могут оказывать на эндотелиоциты через активацию системы комплемента [43]. Показано, что течение нестабильных форм ИБС сопровождается выраженным увеличением уровня АТ к окЛПНП [9].

В 2003 году были опубликованы результаты исследования группы ученых под руководством доктора Gian Paolo Rossi. В данное исследование были включены 529 пациентов, перенесших коронарографию, как по поводу стабильного течения ИБС, так и по поводу ОКС. Исследователями не было найдено каких-либо существенных различий в величине титра АТ к окЛПНП как у пациентов без поражения КА, так и у пациентов с одно-, 2-х и 3-х сосудистым поражением КА и стенозами $\geq 50\%$. Также не было выявлено каких-либо существенных различий в величине титра АТ к окЛПНП у пациентов со стабильным течением ИБС и при ОКС. Уровень титра АТ к окЛПНП слабо коррелировал с возрастом пациентов, общим ХС плазмы крови, ЛПНП, ЛПВП и уровнем гомоцистеина. Однако после проведения пошагового регрессионного анализа только возраст и ЛПВП остались значимыми предикторами уровня АТ к окЛПНП [34].

В другом исследовании, осуществленном в 2003 году, 384 пациентам была проведена коронароангиогра-

фия и измерен титр АТ к окЛПНП. В течение 7,6 лет наблюдения у пациентов отслеживалось развитие «конечных точек» (ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, сердечно-сосудистая смерть). Выявлено, что высокий титр АТ к окЛПНП является независимым предиктором наступления вышеуказанных конечных точек [23].

В 2009 году в сборнике «Науки о человеке» были опубликованы результаты исследования О.Н. Огурковой, в котором сравнивались уровни окЛПНП, С-реактивного белка (СРБ), лептина и АТ к окЛПНП у пациентов с ИБС и артериальной гипертензией (АГ), и группы здоровых людей. В группе мужчин с ИБС и АГ отмечено увеличение содержания окЛПНП, СРБ и снижение АТ к окЛПНП в сыворотке крови по сравнению с аналогичными показателями в группе здоровых мужчин, при этом шестимесячная терапия статинами привела к снижению содержания окЛПНП, но не оказала влияния на уровень СРБ и АТ к окЛПНП. В сыворотке крови женщин с ИБС и АГ отмечено повышенное содержание лептина и СРБ по сравнению с аналогичными показателями групп здоровых доноров и мужчин с ИБС и АГ. Шестимесячная терапия статинами привела к снижению уровня СРБ, но не оказала влияния на содержание лептина в сыворотке крови. Уровень окЛПНП в группе женщин с ИБС и АГ до лечения был повышенным, а АТ к ним — сниженным по сравнению с группой здоровых женщин, и не отличался от такового в группе мужчин с ИБС и АГ. Терапия статинами привела к снижению окЛПНП, но не оказала влияния на содержание АТ к окЛПНП в группе женщин с ИБС и АГ [29].

Несмотря на все вышеописанное, вопрос о патогенетическом значении выработки АТ против окЛПНП носит еще более спорный характер, чем роль самих окЛПНП. Если считать, что окЛПНП являются атерогенными, то при повышении их уровня можно закономерно ожидать повышения риска развития и прогрессирования атеросклероза. В этом случае формирование АТ против окЛПНП должно рассматриваться как некий механизм, направленный на их элиминацию и предупреждение негативных эффектов. Вероятно, при нормальном функционировании аутоиммунитета выработка АТ против некоторого количества окЛПНП с образованием иммунных комплексов приводит к их элиминации из кровотока. В том же случае, когда в силу чрезмерной активации перекисного окисления липидов или недостаточной степени антиоксидантной защиты, окислительной модификации подвергается значительное количество ЛПНП, выработка АТ носит неконтролируемый характер. Происходит гиперпродукция АТ к окЛПНП с повышенным аффинитетом.

Роль свободных радикалов в образовании окЛПНП. Считается, что свободные радикалы играют важную роль в развитии атеросклероза и ИБС. В механизмах регуляции метаболизма свободных радикалов важен баланс между интенсивностью свободно-радикального окисления и эффективностью действия систем антиоксидантной защиты. Его нарушения в сторону плохо контролируемой интен-

фикации свободно-радикального окисления сопровождаются развитием в крови и тканях состояния окислительного стресса, вызывающего модификацию макромолекул в составе липопротеинов (ЛП), клеточных мембран, белков, нуклеиновых кислот [50].

При перекисном окислении ЛПНП образуются гидроперекиси, которые метаболизируются в малоновый диальдегид и затем — в шиффовы основания. Процессы перекисного окисления липидов протекают во всех клетках, но в наибольшей степени — в лейкоцитах, тромбоцитах и гепатоцитах [11].

Preston Mason в 2008 году измерил уровни липидного гидропероксида у 634 пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС и затем проводил наблюдение за этими пациентами в течение 3 лет. В течение периода наблюдения у 149 пациентов развилось нефатальное сосудистое событие. У лиц с наименьшим квартилем уровней липидного гидропероксида вероятность развития нефатальных сердечно-сосудистых осложнений оказалась в 2,23 раза ниже по сравнению с пациентами с наибольшим квартилем [44].

Значение фосфолипазы A2 в процессе окислительного метаболизма. Фосфолипаза A2 (PLA2) — фермент, относящийся к классу гидролаз, занимает центральное место в метаболизме фосфолипидов, участвует в гидролизе соединений сложных эфиров жирной кислоты глицерофосфолипидов, в результате которого образуются жирные кислоты и лизофосфолипиды [1, 15]. Различают 2 вида ферментов: секреторные PLA2 (sPLA2), выделяющиеся в плазму и во внеклеточное пространство, и цитозольные, локализованные в цитоплазме клеток [15]. Секреторная PLA2 продуцируется в ответ на провоспалительные стимулы, гидролизует фосфатидилхолин, большая часть которого включена в ЛПНП [1, 15]. Гидролиз ЛПНП с помощью sPLA2 приводит к скоплению ЛПНП на сосудистой стенке, что способствует накоплению липидов в артериальной стенке и их проникновению в эндотелий. Секреторная PLA2 была найдена и в АСБ [1]. Высокий уровень sPLA2 и ее активность является предиктором возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС и стабильными формами ИБС [15].

К этому же семейству относится липопротеин-ассоциированная PLA2 (IPLA2). Особенности, привлекающие к ней внимание исследователей, являются специфичность в отношении сосудистого воспаления, минимальная биоизменчивость и стабильность при ишемии миокарда [48]. На сегодняшний день количество доказательств, подтверждающих ключевую роль IPLA2 в развитии атеросклероза и его осложнений, увеличивается [28].

При попадании в кровоток до 80 % IPLA2 транспортируется в связанном с ЛПНП состоянии. IPLA2 также гидролизует окЛПНП, что приводит к образованию провоспалительных проатерогенных продуктов — лизофосфатидилхолина (ЛФХ) и окисленных неэстерифицированных жирных кислот. ЛФХ действует как хемоаттрактант для моноцитов, ухудшает эндотелиальную функцию, вызывает смерть клеток, нарушая целостность плазматических мембран, и ин-

дуцирует апоптоз в ГМК и макрофагах. Уровень IPLA2 повышен в АСБ, также она экспрессируется в макрофагах, находящихся в фиброзной капсуле в месте разрыва. Выделяют два главных пути поступления IPLA2 в места атеросклеротического поражения: 1) доставка в интиму в связанном с ЛПНП состоянии (из циркуляции); 2) синтез de novo воспалительными клетками бляшки (макрофагами, Т-клетками, тучными клетками). Предполагают наличие как про-, так и антиатерогенных свойств у IPLA2. Антиатерогенные свойства IPLA2 обусловлены процессом ферментативного катаболизма окисленных фосфолипидов в ЛПНП. К тому же описана способность IPLA2 изменять свойства минимально модифицированных ЛПНП путем ингибирования способности ЛПНП стимулировать миграцию моноцитов в эндотелий. Минимально модифицированные ЛПНП, содержащие окисленные фосфолипиды, индуцируют хемотаксис и адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам. Проатерогенная функция IPLA2 включает формирование воспалительных медиаторов, являющихся продуктами окисленных фосфолипидов — ЛФХ и окисленные неэтерифицированные жирные кислоты [3].

Blankenberg S. с соавторами (2003) измеряли активность IPLA2 в плазме пациентов с ИБС: активность IPLA2 была выше у пациентов с ОКС и стабильной стенокардией по сравнению с контролем, с наибольшими различиями между контролем и ОКС. Кроме того, уровни IPLA2 были ниже у пациентов с АГ или получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [2].

Высокие уровни матричной рибонуклеазы IPLA2 зарегистрированы в каротидных бляшках. В АСБ КА положительные результаты на наличие IPLA2, получаемые при помощи окраски с использованием иммунной метки, особенно заметны в макрофагах тонкой покрышки фиброатеромы, присутствующей примерно у 60 % погибших от внезапной сердечной смерти [49].

Kolodgie F.D. и соавт. (2006) получены данные относительно экспрессии IPLA2 в коронарных АСБ, в том числе нестабильных. Проводился гистологический анализ сегментов КА пациентов, умерших от ОКС. Окрашивание IPLA2 в «молодых» фиброатеромах отсутствовало или определено в минимальной степени, в то время как в тонкокапсульных фиброатеромах и поврежденных бляшках отмечена интенсивная экспрессия IPLA2 в некротизированном ядре и окружающих макрофагах, в том числе в фиброзной капсуле. Степень апоптоза в макрофагах была выше в случаях тонкокапсульной фиброатеромы и поврежденной бляшки по сравнению с менее развитыми бляшками [17].

Еще в одном проспективном исследовании, проходившем в 2003-2005 годах и включавшем 271 человек, перенесших острый ИМ, измеряли исходные уровни IPLA2 (забор крови производился непосредственно после развития симптомов ИМ) и оценивали параллельно с другими факторами риска. Была выявлена слабая ассоциация между IPLA2 и уровнем общего ХС и ЛПНП, курением и возрастом [10].

Позднее, в 2012 году, японские исследователи, измерив уровень IPLA2 у группы пациентов, перенесших коронароангиографию (141 человек: 38 — при ОКС, 72 — со стабильной стенокардией, 31 — без поражений КА), показали, что высокий уровень IPLA2 связан с атеросклерозом КА, независимо от традиционных коронарных факторов риска [6].

Влияние параоксаназы-1 на окЛПНП. PON1 представляет собой гликопротеин, состоящий из 355 аминокислотных остатков. Она обладает широкой субстратной специфичностью, но первичным субстратом для нее в норме являются окисленные липиды [21]. Выделенная из ЛПВП, PON1 снижает атерогенную модификацию ЛПНП *in vitro*, осуществляя гидролиз окисленных липидов [22]. Кроме того, PON1 защищает и сами ЛПВП от окисления, позволяя сохранять их антиатерогенные функции [26].

Установлено, что низкая активность фермента PON1 является независимым фактором риска ИБС [21]. На активность PON1 могут влиять различные факторы. Например, курение способствует снижению активности PON1, а алкоголь, статины и фибраты — ее увеличению [4]. Выявлено, что у больных ИМ, са-

харным диабетом, семейной гиперхолестеринемией активность PON1 снижена [45]. С возрастом активность PON1 также снижается, что, вероятно, приводит к большему содержанию окЛПНП у людей старшего возраста. Следует отметить, что обнаружена и межэтническая изменчивость активности фермента, накоплены сведения о встречаемости генотипов и аллелей гена PON1 в различных популяциях [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не сложилось единого мнения относительно роли окислительного метаболизма липопротеидов в развитии и течении как острых, так и стабильных форм ИБС. Значение окЛПНП в развитии данных патологических процессов освещено в литературе в большей степени, нежели других маркеров окислительного метаболизма. Роль PON1 изучена в значительно меньшей степени. При этом результаты исследований, касающихся таких маркеров, как АТ к окЛПНП и IPLA2, являются наиболее противоречивыми, что диктует дальнейший научный поиск в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Arabidze GG. Clinical immunology of atherosclerosis – from the theory to practice. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013; (1): 4-19. Russian (Арабидзе Г.Г. Клиническая иммунология атеросклероза – от теории к практике // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 1. С. 4-19).
2. Blankenberg S, Stengel D, Rupprecht HJ et al. Plasma FAT-acetylhydrolase in patients with coronary artery disease: results of a cross-sectional analysis. *J Lipid Res*. 2003; 44: 1381-1386.
3. Dankovceva EN, Zateishikov DA. Biomarkers in Cardiology: lipoprotein-associated phospholipase A2. *Pharmateca*. 2007; (15): 22-28. Russian (Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А. Биомаркеры в кардиологии: липопротеинассоциированная фосфолипаза А2 // Фарматека. 2007. № 15. С. 22-28).
4. Deakin S, James R. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. *Clin Sci*. 2004; 107: 435-447.
5. Ding Z, Fan Y, Deng X. Concentration Polarization of Oxidative Modification of Low-Density Lipoproteins: Its Effect on Oxidative Modification of Low-Density Lipoprotein Uptake and Apoptosis of the Endothelial Cells. *ASAIO Journal*. 2010; 56: 468-474.
6. Dohi T, Katsumi M, Ohkawa R, Nakamura K. Higher lipoprotein-associated phospholipase A2 levels are associated with coronary atherosclerosis documented by coronary angiography. *Clin Biochem*. 2012; 49: 6527-6533.
7. Eichhorn B, Muller G, Leuner A, Sawamura T, Ravens U, Morawietz H. Impaired vascular function in small resistance arteries of LOX-1 overexpressing mice on high-fat diet. *Cardiovasc. Res*. 2009; 82: 493-502.
8. Fefelova EV, Maksimenya MV, Tereshkov PP et al. Influence of smoking and hypertension on the content of oxidized low-density lipoproteins and their antibodies in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Far Eastern Medical Journal*. 2013; (1): 6-8. Russian (Фефелова Е.В., Хышиктуев Б.С., Максимиеня М.В., Терешков П.П. и др. Содержание окисленных липопротеинов низкой плотности и антител к ним у здоровых лиц и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 1. С. 6-8).
9. Gavrilenko TI, Minchenko JN, Piedmont EA. Characteristics of autoimmune processes and the possibility of genotyping to determine their risk in patients with coronary heart disease. *Immunology of the cardiovascular system. Medical Immunology*. 2011; 13(4-5): 493-494. Russian (Гавриленко Т.И., Минченко Ж.Н., Подгайная Е.А. Характеристика аутоиммунных процессов и возможности генотипирования для определения риска их развития у больных ИБС // Медицинская Иммунология. 2011. Т. 13. № 4-5. С. 493-494).
10. Gerber Y, McConnell JP, Jaffe AS et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Prognosis After Myocardial Infarction in the Community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2517-1522.
11. Golikov AP, Fighters SA, Mihin VP, Polumiskov VY. Free radical oxidation and cardiovascular disease: correction of antioxidants. *Therapist*. 2003; 04. Available at: <http://www.lvrach.ru/2003/04/4530251/> (accessed 27.10.2015). Russian (Гоголиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Лечащий Врач. 2003. № 4. <http://www.lvrach.ru/2003/04/4530251/> (Дата обращения 27.10.2015)).
12. Gurevich VS, Urazgildeeva SA, Buthashvili MI, Vasina LV. Evolution of the knowledge about pro- and antiatherogenic properties of lipoproteins. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012; (4): 55-59. Russian (Гуревич В.С., Уразгильдеева С.А., Бутхашвили М.И., Васина Л.В. Эволюция представлений о про и антиатерогенных свойствах липопротеинов // Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 4. С. 55-59).
13. Holvoet P, Lee D.-H, Steffes M, Gross M. Association Between Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein and Incidence of the Metabolic Syndrome. *JAMA*. 2008; 299(19): 2287-2293.
14. Inoue T, Uchida T, Kamishirado H, Takayanagi K, Morooka S. Antibody Against Oxidized Low Density Lipoprotein May Predict Progression or Regression of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001; 37(7): 1871-1876.

15. Kaminniy AI, Pavlunina TO, Shuvalova YA, Korotaeva AA. Secretory phospholipase A2 and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2012; (4): 63-67. Russian (Каминный А.И., Павлунина Т.О., Шувалова Ю.А., Коротаева А.А. Роль секреторной фосфолипазы A2 в развитии атеросклероза //Атеросклероз и дислипидемии. 2012. № 4. С. 63-67).
16. Khot UN, Khot MB, Bajzer GT, Sapp SK, Ohman EM, Brenner SJ et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003; 290: 898-904.
17. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Protein Expression in the Natural Progression of Human Coronary Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 2523-2529.
18. Kyi WM, Sirajudeen KNS, Omar J, Zainan AE. Ethnic difference in serum antibodies to oxidized low density lipoprotein in healthy Malaysian subjects. *Med J Indones*. 2012; 21: 18-22.
19. Langlois MR, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D. Femoral Plaques Confound the Association of Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein With Carotid Atherosclerosis in a General Population Aged 35 to 55 Years The Asklepios Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28: 1563-1568.
20. Ljutfalievа GT. The role of autoantibodies in the regulation of functional activity transport system of lipids in maintenance of the metabolism of lipids at inhabitants of the European north. *The world of science, culture and education*. 2011; 3(28): 327-330. Russian (Лютфалиева Г.Т. Роль аутоантител в регуляции функциональной активности липидтранспортной системы в поддержании метаболизма липидов у жителей европейского севера //Мир науки, культуры, образования. 2011. Т. 28. № 3. С. 327-330)
21. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2002; 13(4): 357-362.
22. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett*. 1991; 286: 152-154.
23. Maiolino G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Barisa M, Rossitto G. Antibodies to malondialdehyde oxidized low-density lipoproteins predict long term cardiovascular mortality in high risk patients. *Int J Cardiol*. 2013; 168(1): 484-489.
24. Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma Oxidized Low-Density Lipoprotein, a Strong Predictor for Acute Coronary Heart Disease Events in Apparently Healthy, Middle-Aged Men From the General Population. American Heart Association. *Circulation*. 2005; 112: 651-657.
25. Narasimulu CA, Litvinov D, Jones D, Sai-Sudhakar C, Firstenberg M, Sun B, Parthasarathy S. Presence Of Oxidized Low Density Lipoprotein In The Left Ventricular Blood Of Subjects With Cardiovascular Diseases. *Journal of Biological Chemistry*. 2012; 287(28): 23479-23488.
26. Navab M, Hama SY, Anantharamaiah GM, Hassan K, Hough GP, Watson AD et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: steps 2 and 3. *J Lipid Res*. 2000; 41: 1495-508.
27. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K. Oxidized LDL in Carotid Plaques and Plasma Associates With Plaque Instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 1649-1654.
28. Oei HH, Van der Meer IM, Hofman A et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam study. American Heart Association. *Circulation*. 2005; 111: 570-575.
29. Ogourkova ON. Comparative analysis of the influence of atorvastatin on serum levels of oxidized modified LDL, C-reactive protein and leptin in men and women with coronary heart disease and hypertension //Siberian State Medical treatment: Materials of the X International Congress of Young Scientists and Specialists, Tomsk, 2009. The science of man. 2009. P. 25-26. Russian (Огуркова О.Н. Сравнительный анализ влияния аторвастатина на содержание в сыворотке крови окисленно-модифицированных ЛПНП, С-реактивного белка и лептина у женщин и мужчин с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией //СибГМУ: материалы X международного конгресса молодых ученых и специалистов, г.Томск: 28-29 мая 2009 г. Науки о человеке, 2009. С. 25-26).
30. Out R, Hoekstra M, Habets K. Combined deletion of macrophage ABCA1 and ABCG1 leads to massive lipid accumulation in tissue macrophages and distinct atherosclerosis at relatively low plasma cholesterol levels. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol*. 2008; 28: 258-264.
31. Panasenkov OM, Melnichenko AA, Aksenov DV, Titov VV, Kaplun VV, Sobenin IA et al. LDL aggregation induced by oxidation leads to an increase in their capture by human aortic smooth muscle cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2007; 143(2): 159-162. Russian (Панасенко О.М., Мельниченко А.А., Аксенов Д.В., Тертов В.В., Каплун В.В., Собенин И.А. и др. Агрегация ЛПНП, индуцированная окислением, приводит к увеличению их захвата гладкомышечными клетками аорты человека //Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2007. Т. 143, № 2. С. 159-162).
32. Pigarevsky PV, Archipova OYu, Denisenko AD. Detection of modified lipoproteins in atherosclerotic lesions of human aorta. *Med. Immunol*. 2006; 8(5-6): 637-644. Russian (Пигаревский П.В., Архипова О.Ю., Денисенко А.Д. Иммуногистохимическое обнаружение модифицированных липопротеинов в атеросклеротических поражениях аорты человека //Медицинская иммунология. 2006. Т. 8. № 5-6. С. 637-644).
33. Poputnikov DM, Vismont FI. Damage to cells (pathophysiological aspects). Minsk. Vismont. 2013; P. 1-48. Russian (Попутников Д.М., Висмонт Ф.И. Повреждение клетки (патофизиологические аспекты). Минск: Висмонт, 2013. 48 с)
34. Rossi GP, Cesari M, De Toni R, Zanchetta M, Maiolino G. Antibodies to Oxidized Low-Density Lipoproteins and Angiographically Assessed Coronary Artery Disease in White Patients. American Heart Association. *Circulation*. 2003; 108: 2467-2472.
35. Scacchi R, Corbo RM, Rickards O, De Stefano GF. New data on the world distribution of paraoxonase (PON1 Gln 192-Arg) gene frequencies. *Hum Biol*. 2004; 75(3): 365-373.
36. Sugimoto K, Ishibashi T, Sawamura T, Inoue N, Kamioka M, Uekita H et al. LOX-1-MT1-MMP axis is crucial for RhoA and Rac1 activation induced by oxidized low-density lipoprotein in endothelial cells. *Cardiovasc. Res*. 2009; 84: 127-136.
37. Sun B, Boyanovsky BB, Connelly MA, Shridas P, Westhuyzen DR, Webb NR. Distinct mechanisms for OxLDL uptake and cellular trafficking by class B scavenger receptors CD36 and SR-BI. *J. Lipid Res*. 2007; 48: 2560-2570.
38. Tabakaev MV, Shapovalova EB, Maksimov SA, Artamonova GV. Population health losses from myocardial infarction estimated with index DALY in 2006-2012 years. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2014; (1): 21-26. Russian (Табакеев М. В., Шаповалова Э.Б. Максимов С. А., Артамонова Г. В. Потеря здоровья населения города Кемерово от инфаркта миокарда за 2006–2012 гг. по индексу DALY //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 1. С. 21-26).
39. Tabuchi M, Inoue K, Usui-Kataoka H, Kobayashi K, Teramoto M, Takasugi K et al. The association of C-reactive protein with an oxidative metabolite of LDL and its implication in atherosclerosis. *J. Lipid Res*. 2007; 48: 768-781.

40. The Ministry of Health of the Russian Federation. The Federal Service on Surveillance in Healthcare and Social Development. Federal Biomedical Agency. On the outcome of the Russian Ministry of Health in 2014 and tasks for 2015. M. 2015. P. 1-47. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad-ob-itogah-raboty-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-v-2014-godu-i-zadachah-na-2015-god> (accessed 27.10.2015). Russian (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Федеральное медико-биологическое агентство. Об итогах работы Министерства Здравоохранения Российской Федерации в 2014 году и задачах на 2015. М., 2015. С. 1-47).
41. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP, Lennon RJ, Kornman KS et al. Oxidized Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2005; 353: 46-57.
42. Urazgildeeva SA. Autoimmune disorders in patients with atherosclerosis: pathogenetic significance, diagnosis, pharmacological correction: Dr. med. sci. abstracts diss. St. Petersburg. 2011. P. 1-45. Russian (Уразгильдеева С.А. Аутоиммунные нарушения у больных атеросклерозом: патогенетическое значение, диагностика, фармакологическая коррекция: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. С.-Петербург, 2011. 45 с.)
43. Vasina LV. Mechanisms of endothelial dysfunction in acute coronary syndrome: Dr. med. sci. abstracts diss. St. Petersburg. 2008. P. 1-25. Russian (Васина Л.В. Механизмы дисфункции эндотелия при остром коронарном синдроме: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Санкт-Петербург. 2008. 25 с.)
44. Walter MF, Jacob RF, Bjork RE, Jeffers B, Buch J, Mizuno Y. et. al. Circulating Lipid Hydroperoxides Predict Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1196-1202.
45. Wojtowicz AN, Bogdanova MA, Smirnov BI, Badmaeva MI, Pardo-Perales GD, Boitsov SA et al. Disturbances of lipid metabolism, activity and polymorphism of paraoxonase 1 I55m and q192r paraoxonase 1 gene in patients with coronary heart disease. *Arterial Hypertension*. 2010; 16(6): 569-575. Russian (Войтович А.Н., Богданова М.А., Смирнов Б.И., Бадмаева М.И., Пардо-Пералес Г.Д., Бойцов С.А. и др. Нарушения липидного обмена, активность параоксоназы 1 и полиморфизм I55m и q192r в гене параоксоназы 1 у больных ишемической болезнью сердца. Артериальная гипертензия. 2010. Т. 16, № 6. С. 569-575).
46. Wu R, Shoenfeld Y, Sherer Y, Patnaik M, Matsuura E, Gilburd B et al. Anti-idiotypes oxidized LDL antibodies in intravenous immunoglobulin preparations: possible immunomodulation of atherosclerosis. *Autoimmunity*. 2003; 36: 91-97.
47. Wu T. Is plasma oxidized low-density lipoprotein, measured with the widely used antibody 4E6, an independent predictor of coronary heart disease among U.S. men and women? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 973-979.
48. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ et al. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Is an Independent Marker for Coronary Endothelial Dysfunction in Humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 106.
49. Zalewski A, Macphee C. Role of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 923.
50. Zenkov NK, Lankin VZ, Menshchikova EB. Oxidative stress. The biochemical and pathophysiological aspects. M.: Nauka /Interperiodica, 2001. 340 p. Russian (Зенков Н.К. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. М.: Наука/Интерпериодика, 2001. 343 с.)

Статья поступила в редакцию 14.01.2016 г.

Максимов С.А., Индукаева Е.В., Данильченко Я.В.,
 Табакаев М.В., Кузьмина О.К., Артамонова Г.В.,
 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
 сердечно-сосудистых заболеваний»,
 г. Кемерово, Россия

ВОЗРАСТНО-ПОЛОВЫЕ АСПЕКТЫ СРЕДНЕСРОЧНЫХ ИСХОДОВ, СВЯЗАННЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, В ОТКРЫТОЙ ПОПУЛЯЦИИ (ЭССЕ-РФ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ)

Цель исследования – проспективный анализ возрастно-половых особенностей среднесрочных исходов, связанных с ИБС, в открытой популяции сибирского региона.

Методы исследования. В рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области у 1554 человек спустя 24 месяца после первичного скрининга оценивалась частота сердечно-сосудистых событий, связанных с ИБС (комбинированная конечная точка): смерть с диагнозом ИБС + госпитализация по поводу заболеваний с диагнозом ИБС + операции на коронарных сосудах. Для оценки влияния пола, возраста, первичного наличия/отсутствия ИБС использовались критерий Хи-квадрат Пирсона, многофакторный дисперсионный анализ и логистический регрессионный анализ.

Основные результаты. Увеличение вероятности среднесрочных исходов, связанных с ИБС, ассоциируется с мужским полом (ОШ = 4,69 при 95% ДИ 1,81-12,1), наличием ИБС при первичном скрининге (ОШ = 2,45 при 95% ДИ 1,03-5,85), возрастом (ОШ = 1,18 при 95% ДИ 1,09-1,28).

Область их применения. Эпидемиология, кардиология.

Выводы. Частота комбинированных исходов открытой популяции сибирского региона ассоциируется с наличием/отсутствием ИБС при первичном скрининге, полом и возрастом обследованных. Полученные результаты соответствуют

литературным данным, что может свидетельствовать о неспецифичности выявленных особенностей относительно национальных, этнических, географических характеристик популяции.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; эпидемиология; смертность; госпитализация; возрастно-половые особенности.

Maksimov S.A., Indukaeva E.V., Danilchenko Y.V., Tabakaev M.V., Kuzmina O.K., Artamonova G.V.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

AGE AND SEX ASPECTS OF THE MEDIUM-TERM OUTCOMES CONNECTED WITH CORONARY HEART DISEASE IN OPEN POPULATION (ESSE-RF IN THE KEMEROVO REGION)

Objective – the prospective analysis of age and sex features of the medium-term outcomes connected with coronary heart disease (CHD) in open population of the Siberian region.

Methods. Within multicenter epidemiological research of ESSE-RF in the Kemerovo region at 1554 people 24 months later after primary screening the frequency of the cardiovascular events connected with CHD (the combined final point) was estimated: death with the diagnosis of CHD + hospitalization concerning diseases with the diagnosis of CHD + operations on coronary vessels. For an assessment of influence of a sex, age, primary existence/absence of CHD Pearson's Chi-square, the multiple-factor dispersive analysis and the logistic regression analysis were used.

Results. The increase in probability of the medium-term outcomes connected with CHD is associated with a male (OR = 4,69 at 95% of DI 1,81-12,1), existence of CHD at primary screening (OR = 2,45 at 95% of DI 1,03-5,85), age (OR = 1,18 at 95% of DI 1,09-1,28).

Conclusions. Frequency of the combined outcomes of open population of the Siberian region is associated with existence/absence of CHD at primary screening, sex and age of the surveyed. The received results correspond to other researches that can testify to not specificity of the revealed features of rather national, ethnic, geographical characteristics of population.

Key words: coronary heart disease; epidemiology; mortality; hospitalization; age and sex features.

Несмотря на устойчивое снижение смертности населения трудоспособного возраста в Российской Федерации, начиная с 2005 года, уровень ее по-прежнему высокий. С 2008 года в структуре причин смерти, как у мужчин, так и у женщин трудоспособного возраста, на первом месте находятся болезни системы кровообращения, достигая 1/4 всех смертей. В период 2002-2011 гг. средние показатели смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в Российской Федерации у женщин ниже, чем у мужчин [1]. По данным [2] доля смертей от БСК от общего числа смертей в 2012 году составила 55,4 %, а доля потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от БСК в общем числе потерянных лет жизни в результате преждевременной смертности от всех причин составила 38 %, в том числе для мужчин – 36 %, для женщин – 42 %.

Возраст и пол являются давно изученными факторами в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, однако возрастно-половые особенности БСК и ишемической болезни сердца (ИБС) в частности являются предметом многочисленных исследований уже не одно десятилетие. Какой пол и в каком возрасте представляет собой фактор сердечно-сосудистого риска и почему? Дело в протективном эффекте гормонов или в образе жизни? Являются ли гендерные особенности сердечно-сосудистого здоровья глобальным явлением или их необходимо соотносить с национальными, этническими, географическими особенностями [3]?

В мировой научной практике выполнен ряд масштабных проспективных исследований по вопросам возрастно-половых особенностей вероятности разви-

тия сердечно-сосудистых событий в открытых популяциях. Так, проспективные исследования лиц с наличием БСК и высоким сердечно-сосудистым риском (TRANSCEND и ONTARGET) показали гендерные различия частоты развития комбинированных и конечных исходов в течение 4,5 лет [4]. У женщин по сравнению с мужчинами на 19 % ниже дополнительный риск развития 4-компонентного комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, развитие инфаркта миокарда или инсульта, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) и на 21 % – 3-компонентного исхода (сердечно-сосудистая смерть, развитие инфаркта миокарда или инсульта). У женщин на 17 % и 21 % ниже дополнительные риски соответственно сердечно-сосудистой смерти и развития инфаркта миокарда относительно мужчин.

Интересны результаты проспективного 6-летнего исследования гендерных особенностей рисков развития 12 сердечно-сосудистых заболеваний в относительно здоровой популяции [5]. Показано, что высокий риск для мужчин характерен для аневризмы брюшной аорты, инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти (отношение шансов (ОШ) от 3,6 до 5,0), средний – для стабильной стенокардии, ишемического инсульта, заболеваний периферических артерий, сердечной недостаточности и остановки сердца (ОШ от 1,5 до 2,0), слабый – для транзиторных ишемических атак, черепно-мозгового кровоизлияния, нестабильной стенокардии (ОШ менее 1,5), обратный – для субарахноидального кровоизлияния (ОШ равно 0,69). Все риски статистически значимы ($p < 0,05$). Авторы сделали вывод, что мужской пол не имеет общих базовых ассоциаций с распространенностью БСК, гендерная идентичность характеризует высокую степень разнообразия сердечно-сосудистых эффектов, начиная от кардиопротективного до выраженного неблагоприятного.

В российских исследованиях также уделялось внимание возрастно-половым характеристикам рис-

Корреспонденцию адресовать:

МАКСИМОВ Сергей Алексеевич,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-42-40; +7-904-570-82-45.
E-mail: m1979sa@yandex.ru

ка ИБС, инфаркта миокарда, инсульта и др. БСК. Анализировались основные закономерности в целом по российской популяции [2, 6], а также по отдельным регионам [7, 8]. Однако преимущественно данные исследования затрагивали возрастно-половые аспекты косвенно, в качестве одной из характеристик полученных данных, либо отражали результаты одномоментных эпидемиологических «срезов», без учета проспективной оценки.

Цель настоящего исследования — проспективный анализ возрастно-половых особенностей среднесрочных исходов, связанных с ишемической болезнью сердца, в открытой популяции сибирского региона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первичный скрининг состояния здоровья выполнен в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25–64 лет Кемеровской области. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Согласно протоколу исследования, выборка формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25–64 лет), отклик достиг 81,4 % (1628 человек).

Оценка наличия ИБС при первичном скрининге проводилась по критериям Миннесотского кода, ЭКГ регистрировалась при помощи электрокардиографа «SCHILLER CARDIOVIT AT-2», в положении лежа, в 12 стандартных отведениях, при скорости движения ленты 25 мм/сек. Оценка наличия стенокардии напряжения давалась по анкете Роуза. Конечная оценка наличия ИБС проводилась по сумме 3-х эпидемиологических критериев: на основе кодирования ЭКГ изменений по Миннесотскому коду, опросника Rose и инфаркта миокарда в анамнезе.

В проспективной части исследования в течение 24 месяцев после первичного скрининга у обследованных и членов их семей путем телефонного ин-

тервьюирования собиралась информация о сердечно-сосудистых событиях, связанных с ИБС. Оценивалась комбинированная конечная точка: смерть с диагнозом ИБС (I20–I25 по МКБ 10) + госпитализация по поводу заболеваний с диагнозом ИБС (I20–I25 по МКБ 10) + операции на коронарных сосудах. При необходимости наличие и диагноз госпитализации и оперативных вмешательств подтверждались данными лечебно-профилактических учреждений. Причины смерти уточнялись в областном бюро судебно-медицинской экспертизы Кемеровской области и из данных объединенного архива органа ЗАГС г. Кемерово. Из исходной выборки удалены 74 человека, по которым не получена вся необходимая информация, а также лица, умершие в течение 24 месяцев после первичного скрининга от причин, не связанных с ИБС. В итоге объем выборки после выполнения проспективного этапа составил 1554 человек (95,5 % от объема выборки первичного скрининга). Из их числа в течение 24 месяцев: один человек умер с патологоанатомическим диагнозом ИБС, 14 — госпитализировались по поводу различных форм ИБС, 13 — выполнены операции на коронарных сосудах. Всего у 23 человек зафиксированы комбинированные исходы (у нескольких человек событий, связанных с ИБС, было 2).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки категориальных переменных использовался критерий Хи-квадрат Пирсона. Для оценки совместного влияния пола, возраста и первичного наличия/отсутствия ИБС на частоту комбинированных исходов применялся многофакторный дисперсионный анализ. Кроме того, совместное влияние указанных факторов оценивалось с помощью логистического регрессионного анализа с расчетом ОШ вероятности события и 95% доверительного интервала (ДИ). Кодировка в регрессионном анализе переменной «комбинированный исход»: 0 — нет, 1 — есть; переменной «первичное наличие/отсутствие ИБС»: 0 — ИБС нет, 1 — ИБС есть; пере-

Сведения об авторах:

МАКСИМОВ Сергей Алексеевич, к.м.н., доцент, ведущий науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

Индукеева Елена Владимировна, к.м.н., науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

ДАНИЛЬЧЕНКО Яна Владимировна, мл. науч. сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

ТАБАКАЕВ Михаил Викторович, мл. науч. сотрудник, лаборатория моделирования управленческих технологий, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

КУЗЬМИНА Ольга Константиновна, мл. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

АРТАМОНОВА Галина Владимировна, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. отделом оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ФГБУ «НИИ КПССЗ», г. Кемерово, Россия.

менной «пол»: 0 — женщины, 1 — мужчины. Критическим уровнем статистической значимости принят 0,05. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.10.2010).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Удельный вес комбинированных исходов статистически значимо различается от первичного наличия/отсутствия ИБС в 2013 г. по трём эпидемиологическим критериям, пола и возраста обследованных. При первичном наличии ИБС доля комбинированных исходов достигает 3,8 % (из 260 человек), в то время как при отсутствии ИБС — 1,0 % (из 1283 человек), $p = 0,00059$. Среди мужчин выше удельный вес комбинированных исходов по сравнению с женщинами: соответственно, 2,6 % (из 665 человек) и 0,7 % (из 889 человек), $p = 0,0024$. Подавляющее большинство комбинированных исходов наблюдается в возрастной группе 55-64 лет, достигая 4,1 % (из 512 человек), p -уровень различий с другими возрастными группами составляет 0,00001. В возрастных группах 25-34 лет (313 человек) и 35-44 лет (313 человек) комбинированных исходов не наблюдается, в 45-54 лет (416 человек) таковых 0,5 %, p -уровень между возрастными группами выше критического (более 0,05).

Многофакторный дисперсионный анализ показал наличие межгрупповых эффектов влияния первичного наличия/отсутствия ИБС, пола и возраста на частоту комбинированных исходов, значение F -критерия составило 0,014 (рис.). При первичном отсутствии ИБС тенденция гендерных различий удельного веса комбинированных исходов отмечается в возрастной группе 45-54 лет: мужчины — 1,4 % (из 147 человек), женщины — 0 % (из 187 человек), $p = 0,11$. В более старшей возрастной группе (55-64 лет) уровень статистической значимости гендерных различий увеличивается, однако не достигает критического: мужчины — 4,7 % (из 150 человек), женщины — 1,7 % (из 233 человек), $p = 0,092$. При первичном наличии ИБС ситуация несколько иная, в частности, наблюдаются статистически значимые гендерные различия удельного веса комбинированных исходов в старшей возрастной группе: мужчины — 16,0 % (из

50 человек), женщины — 2,6 % (из 77 человек), $p = 0,0061$.

Необходимо отметить различия частоты комбинированных исходов в 55-64 лет в зависимости от пола и первичного наличия/отсутствия ИБС. У женщин этого возраста первичное наличие/отсутствие ИБС не показало влияния на комбинированные исходы: при первичном наличии ИБС частота неблагоприятных исходов, связанных с ИБС, составляет 2,6 %, при отсутствии ИБС — 1,7 %, $p = 0,63$. У мужчин аналогичного возраста частота комбинированных исходов статистически значимо выше при первичном наличии ИБС (16,0 %) по сравнению с отсутствием ИБС (4,7 %), $p = 0,0084$.

Логистический регрессионный анализ подтвердил совместное влияние пола, возраста и первичного наличия/отсутствия ИБС на вероятность развития комбинированных исходов. Вероятность у мужчин в 4,69 раза выше, чем у женщин (95% ДИ 1,81-12,1); у лиц с первичным наличием ИБС — в 2,45 раза выше, чем у лиц без первичной ИБС (95% ДИ 1,03-5,85). Увеличение возраста на 1 год обуславливает прирост вероятности комбинированных исходов в 1,18 раза (95% ДИ 1,09-1,28).

ОБСУЖДЕНИЕ

Большинство исследований свидетельствуют о более высоком риске ИБС у мужчин по сравнению с женщинами [8, 9]. При этом, возрастно-половой эпидемиологический анализ позволяет сделать вывод, как правило, о 10-летнем «отставании» рисков развития ИБС и смертельных исходов от ИБС у женщин по сравнению с мужчинами [10]. Так, исследование финской и шведской популяций показало, что риски развития ИБС у женщин 60-69 лет (ОШ 3,49 при 95% ДИ 2,18-5,57) соответствовали аналогичным рискам мужчин 50-59 лет (ОШ 3,87 при 95% ДИ 2,49-6,02) [9]. Проспективные исследования лиц с наличием БСК и высоким сердечно-сосудистым риском (TRANSCEND и ONTARGET) показали, что у женщин в среднем на 5-7 лет позже наблюдается развитие 4-компонентного комбинированного исхода, чем у мужчин аналогичного профиля риска. Наиболее выражена «задержка» для инфаркта миокарда — 10,7 лет [4]. В дальнейшем, после 60-70 лет, гендерные различия в заболеваемости и смертности от ИБС и БСК

Information about authors:

MAKSIMOV Sergey Alekseevich, MD, PhD, Senior Research Associate, Department of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

INDUKAEVA Elena Vladimirovna, MD, PhD, Research Associate, Department of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

DANILCHENKO Yana Vladimirovna, MD, Junior Research Associate, Department of Modelling of Management Technology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

TABAKAEV Michail Viktorovich, MD, Junior Research Associate, Department of Modelling of Management Technology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

KUZMINA Olga Konstantinovna, MD, Junior Research Associate, Department of Bioprosthetic Heart Valves, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

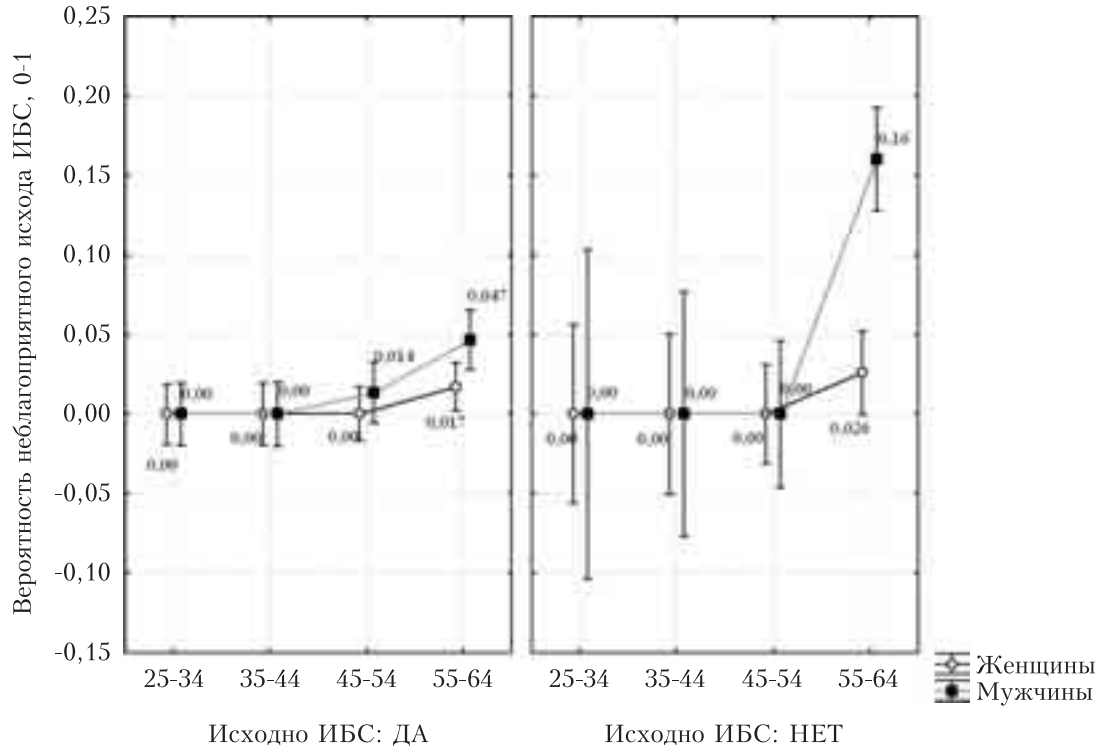
ARTAMONOVA Galina Vladimirovna, MD, PhD, Deputy Director for Research, Head of Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Рисунок
Вероятность неблагоприятного исхода ИБС в зависимости от пола, возраста и первичного наличия/отсутствия ИБС
Figure

The probability of an unfavorable outcome in CHD by sex, age and primary presence/absence of CHD

Текущий эффект: $F(3,1527) = 3,5608$, $p = 0,01379$

Вертикальные столбцы равны 0,95 доверительных интервалов



снижаются и, в конечном счете, в старших возрастных группах регистрируются худшие показатели сердечно-сосудистого здоровья женщин по сравнению с мужчинами [2, 6].

В настоящем исследовании полученные гендерные различия соответствуют результатам других исследований, однако малое количество комбинированных конечных исходов не позволяет в полной мере судить о степени «отставания» вероятности развития и прогрессирования ИБС у женщин относительно мужчин.

Одной из наиболее популярных версий гендерных различий сердечно-сосудистого здоровья является гормональный фон. После менопаузы у женщин наблюдается резкий рост частоты ИБС и инфаркта миокарда, что отмечается глобально по всем странам и регионам, и что предположительно связывают с кардиопротективным эффектом эстрогена [11]. С другой стороны, современные научные данные свидетельствуют о ряде защитных эффектов тестостерона на сердечно-сосудистую систему [12].

В то же время, международные исследования, в частности INTERHEART, показали, что более 90 % инфаркта миокарда можно объяснить модифицируемыми факторами сердечно-сосудистого риска (ФССР), и что более раннее развитие инфаркта миокарда у мужчин по сравнению с женщинами объясняется преи-

мущественно высокими уровнями распространенности у них дислипидемии и курения [10]. Показательно, что в этом исследовании продемонстрирована более высокая частота инфаркта миокарда у мужчин по сравнению с женщинами в возрасте до 60 лет. В то же время, после корректировки модифицирующих ФССР половые различия в вероятности случаев инфаркта миокарда в данном возрасте снизились более чем на 80 %, до статистически незначимого уровня [10].

Финские исследования показали в 3 раза более высокую заболеваемость ИБС и в 5 раз более высокий уровень смертности у мужчин, чем у женщин [13]. Как и в исследовании INTERHEART, гендерные различия в распространенности гиперхолестеринемии, курения, артериальной гипертензии, повышенной массы тела и сахарного диабета объясняли до 80 % гендерных различий заболеваемости и смертности от ИБС.

Исследования сибирской популяции свидетельствуют о том, что возрастно-половые особенности детерминируют распространенность ФССР и это проявляется различием в популяционном риске ИБС [14]. У мужчин нагрузка ФССР выше региональных значений на 6,5 %, у женщин — ниже на 7,7 %, что сопровождается увеличением у первых популяционного риска распространенности ИБС на 1,7 % и сниже-

нием на 2,0 % — у вторых. Половые различия популяционного риска ИБС, обусловленного комплексом ФССР, достигают в среднем 3,7 %, снижаясь с 5,8 % в возрасте 25-44 лет до 4,5 % и 3,0 %, соответственно, в возрастных группах 45-54 лет и 55-64 лет. Соответственно, гендерные особенности распространенности ФССР в сибирской популяции могут обуславливать полученные в настоящем исследовании различия частоты комбинированных исходов у мужчин и женщин.

Необходимо отметить, что полученные в настоящем исследовании зависимости комбинированных исходов от наличия ИБС при первичном скрининге также подтверждается многочисленными исследованиями. В исследованиях TRANSCEND и ONTARGET имеющийся в анамнезе инфаркт миокарда повышал риск развития 4-компонентного комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, развитие инфаркта миокарда или инсульта, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) как у мужчин, так и у женщин, за исключением лиц старше 75 лет [4].

В рамках российского проспективного исследования МЕРИДИАН-РО отмечается, что наличие в анамнезе ИБС/инсульта/инфаркта миокарда обуславливает более высокую частоту комбинированной точки (развитие ИБС, инсульта и инфаркта миокарда) в течение последующих 3 лет, по сравнению с лицами без данных заболеваний в анамнезе: соответственно, 70,2 % и 2,7 % (0,0001) [7]. Кроме того, наличие ИБС/инсульта/инфаркта миокарда в анамнезе при первичном скрининге повышало вероятность развития смерти от данных заболеваний (ОШ 5,91 при 95% ДИ 3,52-9,95) или от любой причины (ОШ 9,52 при 95% ДИ 3,87-23,43).

Российское проспективное исследование РЕКВАЗА по годовому наблюдению и оценке рисков исходов у больных артериальной гипертензией, ИБС, хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий показало негативное влияние на го-

довой прогноз сердечно-сосудистых исходов, помимо возраста и мужского пола, также наличия инфаркта миокарда, инсульта, ряда других заболеваний и ФССР [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования в открытой сибирской популяции свидетельствуют о возрастно-половых закономерностях вероятности среднесрочных (2-годичных) неблагоприятных событий, связанных с ИБС. Данные закономерности характеризуются большей частотой комбинированных конечных исходов у мужчин, по сравнению с женщинами, а также у лиц старших возрастных групп. Последнее более характерно для мужчин. Кроме того, наличие ИБС при первичном скрининге также повышает вероятность смерти/госпитализации/операции по поводу ИБС у мужчин. В целом по популяции вероятность среднесрочных неблагоприятных событий, связанных с ИБС, у мужчин существенно выше, чем у женщин, а у лиц с первичным наличием ИБС, чем у лиц без первичной ИБС. Кроме того, увеличение возраста на 1 год обуславливает увеличение вероятности комбинированных исходов в 1,18 раза. Полученные результаты соответствуют литературным данным, что может свидетельствовать о неспецифичности выявленных особенностей относительно национальных, этнических, географических характеристик популяции.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БСК / DCS — болезни системы кровообращения / diseases of the circulatory system
ИБС / CHD — ишемическая болезнь сердца / coronary heart disease
ОШ / OR — отношение шансов / odds ratio
ДИ / CI — доверительный интервал / confidence interval

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bojcov SA, Samorodskaja IV. Dynamics of cardiovascular mortality among men and women in subjects of Russian Federation (2002 to 2011). *Cardiology*. 2014; 54(4): 4-9. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002-2011 гг.) // Кардиология. 2014. Т. 54, № 4. С. 4-9).
2. Bojcov SA, Samorodskaja IV. Mortality and lost years of life as a result of cardiovascular premature deaths. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014; 13(2): 4-11. Russian (Бойцов С.А., Самородская И.В. Смертность и потерянные годы жизни в результате преждевременной смертности от болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 2. С. 4-11).
3. Carolyn SP, William CL. Sex and cardiovascular risk. *Circulation*. 2012; 126: 913-915.
4. Kappert K, Bohm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S. et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk. Analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Pamlipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation*. 2012; 126: 934-941.
5. George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E. et al. How does cardiovascular disease first present in women and men? Incidence of 12 cardiovascular diseases in a contemporary cohort of 1937360 people. *Circulation*. 2015; 132: 1320-1328.
6. Bojcov SA, Jakushin SS, Nikulina NN, Furmenko GI, Akinina SA. Age-dependent aspects of acute coronary heart disease incidence rate and mortality in men and women. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2010; 6(5): 639-644. Russian (Бойцов С.А., Якушин С.С., Никулина Н.Н., Фурменко Г.И., Акинина С.А. Возрастные аспекты заболеваемости острыми формами ишемической болезни сердца и смертности от них у мужчин и женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6, №5. С. 639-644).
7. Filippov EV, Petrov VS, Okorokov VG. CAD, myocardial infarction and stroke. Prevalence, associations, impact on outcomes (according to the MERIDI-AN-RO study). *Medical Council*. 2015; (8): 14-21. Russian (Филиппов Е.В., Петров В.С., Окорокров В.Г. ИБС, инфаркт миокарда и инсульт. Распространенность, ассоциации, влияние на исходы (по данным исследования МЕРИДИАН-РО) // Медицинский совет. 2015. № 8. С. 14-21).

8. Bojcov SA, Luk'janov MM, Jakushin SS, Marcevic SJu, Vorob'ev AN, Zagrebel'nyj AV et al. The outpatient based registry RECVASA: prospective follow-up data, risk evaluation and outcomes in cardiovascular patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015; 14(1): 53-62. Russian (Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В. и др. Амбулаторно-поликлинический регистр РЕКВАЗА: данные проспективного наблюдения, оценка и исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14, № 1. С. 53-62).
9. Hyvarinen M, Qiao Q, Tuomilehto J, Soderberg S, Eliasson M, Stehouwer CD. The difference between acute coronary heart disease and ischaemic stroke risk with regard to gender and age in Finnish and Swedish populations. *International Journal of Stroke*. 2010; 5(3): 152-156.
10. Anand SS, Islam S, Rosengren A., Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. *European Heart Journal*. 2008; 29: 932-940.
11. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Annals of Internal Medicine*. 1978; 89: 157-161.
12. Su JJ, Park SK, Hsieh TM. The effect of testosterone on cardiovascular disease. A critical review of the literature. *American Journal of Mens Health*. 2014; 8(6): 470-491.
13. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, Puska P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease: a prospective follow-up study of 14786 middle-aged men and women in Finland. *Circulation*. 1999; 99(9): 1165-1172.
14. Maksimov SA, Indukaeva EV, Artamonova GV. Integral assessment of coronary heart disease risk in the epidemiological studies (ESSE-RF in the Kemerovo Region). Communication 1: Age and sex determinants. *Preventive medicine*. 2015; (6): 34-39. Russian (Максимов С.А., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Интегральная оценка риска ишемической болезни сердца в эпидемиологических исследованиях (ЭССЕ-РФ в Кемеровской области). Сообщение 1: возраст-половые детерминанты // Профилактическая медицина. 2015. № 6. С. 34-39).



Статья поступила в редакцию 26.09.2015 г.

Костенко В.А., Ситникова М.Ю., Скородумова Е.А., Федоров А.Н.

ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»,
ФГБУ «Северо-западный федеральный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ГОСПИТАЛИЗАЦИЮ ПО ПОВОДУ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель исследования – продемонстрировать важность квалифицированного постоянного наблюдения и контроля за состоянием больных, перенесших госпитализацию в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН).

Методы исследования. Представлены результаты обследования, лечения и последующего наблюдения в течение двух лет 450 пациентов с ОДСН и сниженной функцией левого желудочка.

Основные результаты. Показана высокая вероятность повторных неблагоприятных событий у таких пациентов, включая летальные исходы, максимально выраженная в первые месяцы после выписки.

Выводы. Наименее благоприятным периодом для пациента с ОДСН являются первые месяцы после госпитализации. Главный фактор, предопределяющий неблагоприятный прогноз – низкая комплаентность пациентов к терапии.

Ключевые слова: острая декомпенсация; сердечная недостаточность; двухлетнее наблюдение; негативный прогноз; системная воспалительная реакция.

Kostenko V.A., Sitnikova M.Y., Skorodumova E.A., Fedorov A.N.

Institute for Emergency Medical Care of I.I. Dzhanelidze,
Northwestern Federal Medical Research Center n.a. V.A. Almazov, St.Petersburg, Russia

2-YEARS FOLLOW-UP FOR PATIENTS AFTER HOSPITALIZATION CAUSED BY ACUTE DECOMPENSATED HEART FAILURE

Objective – demonstrate as well as importance of current qualified control and observation under condition of patients after hospitalization about acute decompensated heart failure

Methods. Results of examination, treatment and 2-years follow-up of 450 patients with decompensated chronic heart failure and compromised left ventricular function submitted.

Conclusions. High probability of recurrent adverse events including death maximal in the first months after hospital discharge.

Key words: acute decompensation; heart failure; 2-years follow-up; negative prognosis; systemic inflammatory response.

Тема сердечной недостаточности остается одной из ключевых для современной кардиологии, как в теоретическом, так и в практическом аспектах. Снижение показателей смертности от инфаркта миокарда на 25 % за последнюю декаду обернулось таким же повышением частоты госпитализаций по поводу острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН). В России от 4 до 9 % жителей имеют данный диагноз [1]. Убедительно доказано, что госпитализации по поводу ОДСН сами по себе являются одним из важнейших предикторов необходимости в повторном стационарном лечении пациента и смерти в отдаленном периоде [1-6]. Несмотря на кажущееся клиническое улучшение на момент выписки, летальность пациентов в течение 60-90 дней после нее составляет от 5 до 15 %, в зависимости от уровня артериального давления (АД) при поступлении (чем выше АД, тем ниже летальность) [1, 5, 7-9]. Патогенетические механизмы, ведущие к ОДСН, критерии и маркеры прогноза не очевидны и являются предметом усиленного научного и практического поиска [1, 2, 4, 5-7, 10, 11]. Дальнейшая судьба таких больных неизвестна и нередко остается за рамками внимания квалифицированных специалистов и статистиков. По-прежнему мала доля пациентов, подвергнутых высокотехнологичным методам лечения (ресинхронизирующая терапия, имплантируемые кардиовертеры, трансплантация сердца) [2, 6, 8].

Цель исследования — определить прогноз и выявить факторы его определяющие у пациентов, подвергшихся госпитализации в связи с острой декомпенсацией сердечной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировано 450 случаев ОДСН у пациентов, лечившихся в СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с 2011 по 2013 гг., из них 235 мужчин (52,2 %) и 215 женщин (47,8 %).

Давность существования хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляла не менее одного месяца. Диагноз устанавливался на основании типичной клинической картины (как минимум два из следующих признаков — одышка, соответствующая NYHA III-IV функционального класса, застой в легких, периферические отеки, увеличение венозного давления в яремных венах, гепатомегалия, асцит). Наиболее частой причиной сердечной недостаточности явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) (436 больных — 96,9 %) на фоне гипертонической болезни. У 14 пациентов (3,1 %) выявлена дилатационная кардиомиопатия с систолической дисфункцией левого желудочка (фракция выброса (ФВЛЖ) $\leq$ 40 %). У данной когорты больных был исключен диагноз миокардита.

Корреспонденцию адресовать:

КОСТЕНКО Виктор Авинович,
192242, г. Санкт-Петербург, ул. Будапештская, д. 3.
Тел.: 8 (812) 384-46-91; +7-921-945-69-21.
E-mail: Vic2012tor@gmail.com

В стационаре использовались следующие рутинные лабораторные методы: определение уровней лейкоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фибриногена, креатинина плазмы, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD, билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), количественная оценка С-реактивного белка (СРБ) на гематологическом анализаторе System XT-4000i, биохимическом анализаторе Roshe Cobas с 501 с использованием стандартных наборов реактивов. Помимо этого, в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) исследовали количественное содержание натрийуретического пептида (BNP-32), вазопрессина и альдостерона. Учет результатов проводился с использованием автоматического фотометра вертикального сканирования с микропроцессором (ELx 800 Universal Microplate Reader Bio-Tec Instruments).

Инструментальные методы включали эхокардиографию в М- и В-режимах с измерением ФВЛЖ и митрально-сепальной сепарации (EPSS) аппаратом Philips, электрокардиографию в 12 отведениях аппаратом MAC 1200.

Исследования выполнялись при поступлении и перед выпиской, на фоне максимальной стабилизации состояния.

Последующее наблюдение через 1-2 и 12-24 месяцев осуществлялось посредством телефонного контакта с больным или его родственниками по специально разработанному опроснику, позволявшему оценить витальный статус (жив/мертв), количество и причины повторных госпитализаций, текущую терапию по классам препаратов, функциональный класс сердечной недостаточности, качество и характер амбулаторного контроля за состоянием пациента (поликлиника, амбулаторные отделения стационаров, научные программы, в том числе в рамках международных клинических исследований), характер артериального давления в терминах гипертония, нормотония, гипотония. Кроме того, оценивали факт проведения повторной эхокардиографии и динамику показателя фракции выброса левого желудочка. При летальном исходе пациента, у его родственников по возможности узнавали причину и место смерти, уточняли факт проведения и результаты патологоанатомического вскрытия. При желании и возможности пациента осуществлялся его визит в клинику с забором крови на гематологический (гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы), биохимический (альдостерон, вазопрессин, СРБ) анализ, объективным исследованием, электро- и эхокардиографией. Если обычным путем информацию о пациенте получить не удавалось (отсутствие или смена телефона, перемена места жительства, невозможность связаться с больным или его родственниками), отправлялись письма по адресу проживания пациента, а при отсутствии ответа данные уточнялись путем официального запроса в городской архив записи актов гражданского состояния или ретроспективным поиском в базах данных основных стационаров города.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Microsoft office Excel 7.0, SPSS-20. При обработке результатов, полученных в исследовании, использовали методы параметрической и непараметрической статистики; однофакторного и многофакторного (дискриминантного и регрессионного) анализов. При нормальном распределении данные представляли как $M \pm SD$ где M — среднее значение, а SD — стандартное отклонение. Для оценки различий выборок совокупностей использовали: для выборок с нормальным распределением критерий t Стьюдента в случае равенства дисперсий и его модификацию при неравенстве дисперсий. При сравнении двух связанных между собой выборок использовали t -критерий, или критерий Вилкоксона. Для бинарных качественных признаков анализировали 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Анализ взаимосвязи признаков осуществляли с помощью метода параметрического корреляционного анализа Пирсона.

Для уточнения прогностического значения полученных показателей использовали логистическую регрессию. За критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст больных составил $69,4 \pm 10,6$ лет. По возрастным группам они распределились следующим образом: в возрасте от 18 до 40 лет — 4 человека (0,9 %), 41-60 лет — 89 (19,8 %), 61-80 — 295 (65,6 %), старше 80 — 62 (13,8 %). Инфаркт миокарда в прошлом перенесли 136 больных (30,2 %), сахарным диабетом страдали 124 (27,6 %), гипертонической болезнью — 436 (96,9 %), хронической обструктивной болезнью легких — 35 (7,8 %), ранее подверглись аортокоронарному шунтированию 12 пациентов (2,7 %), чрескожная коронарная ангиопластика была выполнена 11 больным (2,4 %). На момент первичного осмотра лишь 102 пациента (22,7 %) получали адекватную терапию по поводу ХСН, 76 человек (16,8 %) не получали вообще никакого лечения. Средний срок от начала ухудшения состояния до госпитализации пациента составил $10,0 \pm 4,1$ дней.

Клиническая картина ОДСН у наблюдаемых пациентов была следующей: уровень систолического артериального давления (САД) при поступлении составил $135,0 \pm 27,9$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — $98,0 \pm 24,2$ в одну минуту, при выписке из стационара — $126,9 \pm 17,3$ мм рт. ст. и $78,4 \pm 12,2$ удара в минуту, соответственно. Часто-

та дыхательных движений (ЧДД) при первом осмотре врача приемного отделения составляла $21,6 \pm 3,7$ в одну минуту. Застойные хрипы в легких исходно регистрировались у 191 пациента (42,4 %), из них у 39 имела место картина отека легких, у 3-х — кардиогенного шока. Рентгенологические признаки застоя в легких отмечались при этом у 404 больных (89,8 %). Гидроторакс был зафиксирован у 85 человек (18,9%), асцит — у 63 (14 %), периферические отеки — у 402 (89,3 %). Функциональный класс сердечной недостаточности III по Нью-Йоркской классификации отмечен у 264 пациентов (58,7 %), IV — у 186 (41,3 %). Сатурация кислорода при поступлении в стационар составляла $84,6 \pm 12,9$ %. Уровень международного нормализационного отношения (МНО) в первые сутки — $1,38 \pm 0,55$ единиц. Пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с тяжестью состояния (выраженная одышка в покое, нестабильная гемодинамика, тяжелая полиорганная недостаточность) потребовалось 90 больным (20,0 %). Парентеральное лечение в ОРИТ и/или отделении кардиологии включало в себя внутривенное введение нитратов (20,0 %), фуросемида (96,2 %) (средняя суммарная доза внутривенного фуросемида составила 300 ± 34 мг за госпитализацию, средняя суточная — $29,4 \pm 13,4$ мг, при этом для выписавшихся из стационара — $324,8 \pm 36,6$ мг и $28,1 \pm 2,5$ мг, $p > 0,05$; для умерших — $334 \pm 23,1$ мг и $55,6 \pm 8,7$ мг, соответственно, $p = 0,035$ для среднесуточных доз), инотропы (5,4 %), парентеральные антикоагулянты (65,9 %), дигоксин (29,9 %). Базовая таблетированная терапия в стационаре состояла из β -блокаторов — у 87,8 % пациентов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартанов — 88,1 %, диуретиков — 78,8 %, антагонистов минералокортикоидов — 63,2%, оральных антикоагулянтов — 38 %, дезагрегантов — 97,3 %, что в целом согласуется с данными крупного регистра острой сердечной недостаточности ADHERE [4, 5]. Средний койко-день составил $11,7 \pm 4,9$.

На момент поступления функциональный класс ХСН III имели 264 пациента (58,7 %), класс IV — 186 (41,3 %). 25 (5,6 %) умерли в стационаре. Причины смерти — тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) — 8 (32 %), прогрессирование сердечной недостаточности — 5 (20 %), отек легких — 4 (16 %), полиорганная недостаточность — 3 (12 %), внезапная смерть — 2 (8 %), по 1 (4 %) — инфаркт миокарда, внутрибольничная пневмония, острая почечная недостаточность. Динамика функционального класса ХСН была следующей: улучшение на два класса, с IV-го на

Сведения об авторах:

КОСТЕНКО Виктор Авенирович, к.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vic2012tor@gmail.com

СИТНИКОВА Мария Юрьевна, профессор, д.м.н., руководитель отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: drsitnikova@mail.ru

СКОРОДУМОВА Елена Андреевна, к.м.н., ст. науч. сотрудник, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: elskor@mail.ru

ФЕДОРОВ Артем Николаевич, врач-кардиолог, отдел неотложной кардиологии и ревматологии, ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: artem_fedorov@inbox.ru

II-й, зарегистрировано у 11 пациентов (2,4%), улучшение на один класс (с IV на III-й, с III-го на II-й) — у 351 (78 %), улучшение в пределах одного функционального класса или отсутствие улучшения — у 61 (13,6 %), ухудшение (с III-го на IV-й или прогрессирование в рамках IV-го) — у 27 пациентов (6 %).

Информация о витальном статусе пациентов была доступна в отношении всех 450 обследованных больных. Проанализированы данные опросников, предложенные 208 выписавшимся после первичной госпитализации пациентам по телефону или при личном контакте в клинике. Средняя длительность наблюдения составила $26,3 \pm 9,3$ месяцев, минимальная для выживших — 24 месяца, максимальная — 60 месяцев.

Смерть в стационаре развилась у 25 пациентов (5,6 %), еще 187 (44,0 %) умерли в течение 1-24 месяцев после выписки. Точно известна причина смерти 69 человек (включая данные патологоанатомического вскрытия 42 пациентов), скончавшихся в стационаре в ходе повторных госпитализаций. Из них 40 больных умерли от прогрессирующей ХСН (9 из этих 40 — непосредственно от ТЭЛА), 20 — от инфаркта миокарда, 5 — от инсульта, 4 — от несердечно-сосудистых причин — острая почечная недостаточность, пневмония, перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, острая кишечная непроходимость. В отношении еще 42 умерших имеется информация о том, что аутопсия не производилась.

Внезапная смерть на дому случилась у 25 пациентов (5,8 %), из них патологоанатомическому вскрытию подверглись 10: у 5 выявлен инфаркт миокарда, у 4-х — признаки острой сердечной недостаточности, причем у одного — на фоне цирроза печени, у одного — ТЭЛА.

Всего у 208 пациентов, о которых удалось получить подробные сведения, в течение 24 месяцев после первичной госпитализации произошло 397 повторных госпитализаций (в среднем 0,9 на одного пациента в год), из них 338 (85,1 %) — по поводу декомпенсации ХСН, 44 (11,1 %) — в связи с сердечно-сосудистыми событиями (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, гипертонические кризы, тромбоэмболия ветвей легочной артерии), 15 (3,8 %) — по несердечно-сосудистым причинам (рак, обострения хронических заболеваний легких, почек, пневмонии, заболевания желудочно-кишечного тракта). При этом только 56 пациентов (26,9 %) за два последующих после исходной декомпенсации года ни разу не госпитализировались повторно по по-

воду ОДСН. Функциональный класс сердечной недостаточности NYHA II на момент постгоспитального контакта имели 19,6 % больных, NYHA III — 35,3 %, NYHA IV — 45,1 %. По уровню АД опрошенные разделились следующим образом (80 % из них получали ту или иную гипотензивную терапию): гипертоники — 16 %, нормотоники — 56 %, гипотоники — 28 %. Эхокардиографический контроль хотя бы однократно за время наблюдения осуществлялся у 48,9 % больных.

Под врачебным наблюдением находились лишь 32,7 % обследованных пациентов (из них в условиях поликлиники 68 %, в частных клиниках — 9 %, в амбулаторных отделениях стационаров — 23 %, в том числе 5 % участвующих в международных клинических исследованиях). Кардиологами наблюдалось не более 10 % опрошенных. Терапия, которую получали больные на амбулаторном этапе, на момент контроля состояла из β -блокаторы у 55,7 % пациентов (метопролол — 40,0 %, бисопролол — 11,4 %, карведилол — 4,3 %), ИАПФ/АРА II — 42,9 % (эналаприл — 21,3 %, периндоприл — 13 %; лозартан — 7,2 %, кандесартан — 1,4 %), антагонисты минералокортикоидов 45,7 % (верошпирон — 44,3 %, инспра — 1,4 %), диуретики — 50 % (фуросемид — 42 %, диувер — 11 %, гипотиазид — 21 %; 24 % больных получали два диуретика, петлевой + тиазидный), дигоксин — 35,7 %, пероральные нитраты (поровну моно- и динитраты) — 7,1 %, антагонисты кальция — 14,3 % (амлодипин — 13,6 %, верапамил — 0,7 %), статины 10 % (аторвастатин 8,6 %, симвастатин 1,4 %), пероральные антикоагулянты — 21,5 % (варфарин — 18,6 %, прадакса — 2,9 %), кораксан — 1,4 %, дезагреганты — 35,7 % (аспирин — 32,9 %, клопидогрель — 1,4 %, тикагрелор — 1,4 %) пациентов. При этом препараты всех четырех классов, отмеченных в последней (2013 года) редакции Национальных рекомендаций по лечению ХСН степенью доказательности IA (β -блокатор + ИАПФ/АРА II + антагонист минералокортикоидов + диуретик) принимали лишь 5,7 % больных, а три из четырех — 35,7 %, то есть условно адекватную терапию ХСН получали менее половины — 41,4 %. При этом 12,2 % не получали вообще никакого лечения.

Следует также отметить, что из принимающих варфарин лишь половина контролировала уровень МНО. Среди тех, кто получал статины, только каждый четвертый знал свой уровень холестерина, лишь каждый десятый имел представление о целевых уровнях липидов, и лишь единицы на этих уровнях находились. К сожалению, приходится констатировать, что в настоящее время отсутствует адекватная система этап-

Information about authors:

KOSTENKO Victor A., MD, PhD, Head of the Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Institute for Emergency Medical Care of I.I. Dzhanelidze, St.Petersburg, Russia. E-mail: vic2012tor@gmail.com

SITNIKOVA Maria U., MD, PhD, Head of the Department of Heart Failure, Federal Almazov North-West Medical Research Centre, St.Petersburg, Russia. E-mail: drsitnikova@mail.ru

SKORODUMOVA Elena A., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Institute for Emergency Medical Care of I.I. Dzhanelidze, St.Petersburg, Russia. E-mail: elskor@mail.ru

FEDOROV Artem N., MD, Cardiologist, Department of Emergency Cardiology and Rheumatology, Institute for Emergency Medical Care of I.I. Dzhanelidze, St.Petersburg, Russia. E-mail: artem_fedorov@inbox.ru

ного оказания помощи и реабилитации больных с ХСН после госпитализации вследствие ОДСН, что приводит к недостаточно активной терапии, отсутствию адекватного контроля состояния таких пациентов именно тогда, когда они в наибольшей степени нуждаются в этом. Между тем, данные последних исследований и регистров [2, 6, 10] доказывают, что качественное наблюдение после выписки высококвалифицированными кардиологами — специалистами по сердечной недостаточности позволяет значительно снизить летальность среди этих больных [6, 10].

В таблице показаны данные обследования тех пациентов, которых удалось вызвать в институт, в сравнении с показателями при выписке из стационара ($n = 85$).

Как видно из таблицы, статистически значимых различий по всем проанализированным параметрам на амбулаторном этапе в сравнении с моментом выписки не отмечалось, хотя наблюдалась тенденция к снижению содержания лейкоцитов и нейтрофилов, незначительному улучшению ФВ ЛЖ и повышению уровня вазопрессина. Указанный тренд связан в значительной мере с тем обстоятельством, что для контрольного обследования в центр пришли наиболее мобильные, а значит клинически стабильные на момент вызова пациенты, в то время как наиболее тяжелые пациенты либо умерли, либо не смогли явиться в больницу. Тем не менее, даже у указанной категории больных концентрация BNP сохранялась на высоком уровне.

Были построены кривые Каплана-Мейера в нескольких вариантах: общая летальность, смертельные исходы в группах пациентов с осложненным течением (прошедшие через ПИТ) и тех, чье состояние не требовало интенсивной терапии, а также в подгруппах больных с уровнем СРБ менее и более 20 мг/л.

На рисунках 1, 2, 3 изображены кривые выживаемости Каплана-Мейера в нескольких вариантах.

Как видно из рисунка 1, кривые выживаемости статистически значимо расходятся, начиная с первых

дней наблюдения, причем у пациентов с уровнем СРБ (маркера неблагоприятного статуса) более 20 мг/л летальность существенно выше, и во времени различия нарастают. Рисунок 2 демонстрирует характер выживаемости пациентов в общей группе. Из рисунка видно, что наибольшее количество летальных исходов приходится на первые 5-6 месяцев после выписки из стационара, что согласуется с данными литературы. К 40-му месяцу погибает практически половина больных. Рисунок 3 показывает различия в выживаемости у пациентов с осложненным (потребовавшим лечения в условиях ПИТ) и неосложненным тече-

Рисунок 1
Кривая Каплана-Мейера у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) и концентрацией С-реактивного белка менее и более 20 мг/л
Figure 1
Kaplan-Meier for CRP < and > 20 mg/l

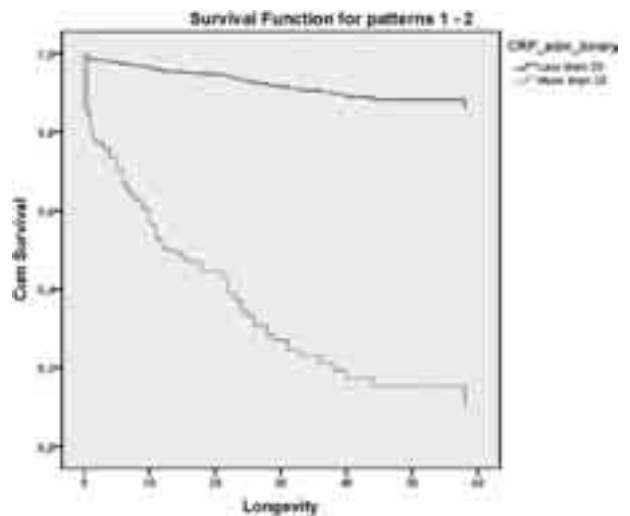


Рисунок 2
Кривая Каплана-Мейера для показателей общей летальности у пациентов с ОДСН
Figure 2
Kaplan-Meier for total mortality

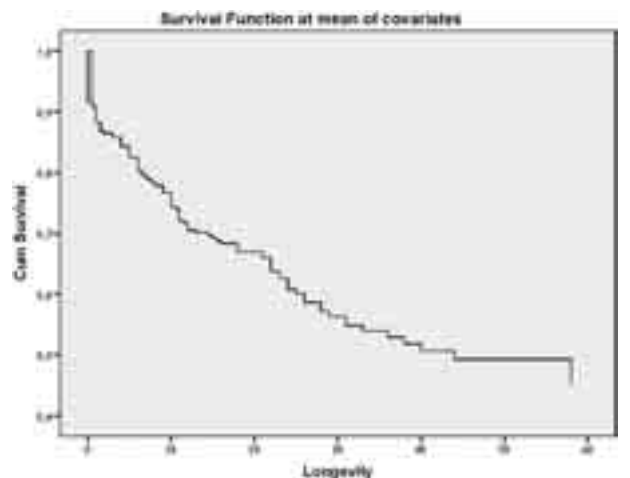


Таблица
Данные обследования больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности через 6-12 месяцев после выписки из стационара
Table
Survey data of patients 6-12 months after discharge from the hospital

Параметр	Выписка из стационара	Через 180-360 дней после госпитализации
Фракция выброса левого желудочка, %	39,6 ± 3,9	41,4 ± 2,8
Альдостерон, пг/мл	296 ± 54	279 ± 42
Вазопрессин, пг /мл	5,8 ± 1,1	7,1 ± 0,9
Лейкоциты, 10 ⁹	7,7 ± 0,8	6,5 ± 0,7
Нейтрофилы, 10 ⁹	63,6 ± 2,8	59,0 ± 3,4
Лимфоциты, 10 ⁹	25,8 ± 2,7	28,3 ± 3,0
Моноциты, 10 ⁹	8,7 ± 0,6	7,1 ± 0,4
BNP, пг/мл	949 ± 71	927 ± 52

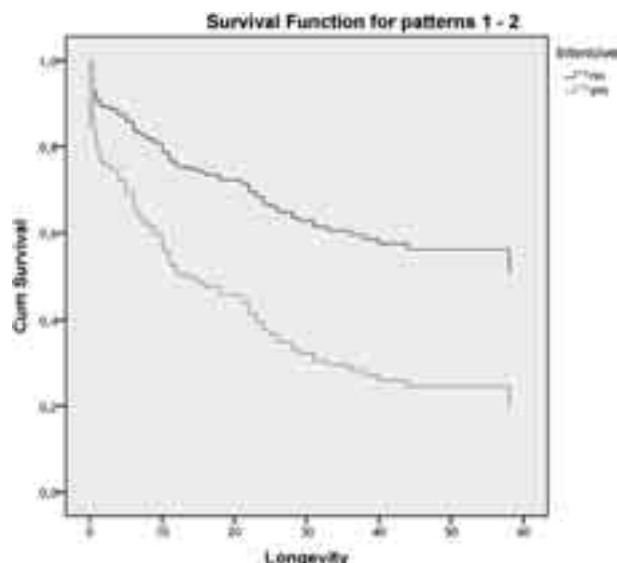
Примечание: значимость различий отсутствует.

Рисунок 3

Кривая Каплана–Майера в зависимости
от пребывания пациента с ОДСН в ПИТ

Figure 3

Kaplan-Mayer, depending on the stay in the ICU



нием заболевания. Из рисунка следует, что осложненное (главным образом, полиорганной недостаточностью) течение ОДСН является предиктором достоверно более тяжелого прогноза — практически 70 % таких больных умирают к концу 2-го года наблюдения, еще большее расхождение кривых наблюдается и впоследствии.

В целом, наши данные находятся в согласии с результатами исследований других авторов, выполненных на других контингентах больных [2, 9, 10].

ВЫВОДЫ:

1. Первые месяцы после госпитализации пациента с ОДСН являются крайне уязвимыми и критически важными для его дальнейшей судьбы — большинство летальных исходов и повторных госпитализаций приходится именно на этот период.
2. Прогностически неблагоприятными факторами для дальнейшего течения ХСН на момент выписки пациента после клинической компенсации ОДСН являются факт пребывания больного в ПИТе с наличием показаний для этого, активная СВР, высокие уровни МНП без тенденции к нормализации, низкая ФВ, анемия и возраст старше 75 лет.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Cardiology. National guidelines. Belenkov UN, Oganov RG. editors. Moscow GEOTAR-Media Publ., 2010. 1232 p. Russian (Кардиология. Национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. — М.: Гэотар-Медиа, 2010. 1232 с.)
2. Arutunov AG, Rilova AK, Arutunov GP. Modern clinical characteristics of patients with circulatory decompensation. The clinical phenotypes of patients. *Heart failure*. 2014; 15(1-82): 23-32. Russian (Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов //Журнал сердечная недостаточность. 2014. Т. 15, № 1(82). С. 23-32).
3. Belenkov UN, Mareev VU, Ageev FT. The modern image of the patient with chronic heart failure in the European part of Russia. *Heart failure*. 2011; (5): 255-259. Russian (Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Современный образ пациента с хронической сердечной недостаточностью в европейской части РФ //Журнал сердечная недостаточность. 2011. № 5. С. 255-259).
4. Gheorghiade M, Pang PS. Acute Heart Failure Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; 53(7): 557-573.
5. Oxford Textbook of Heart Failure / edited by T. McDonagh, RS. Gardner, AL. Clark, HJ. Dargie. Oxford, 2012. 524 p.
6. Sitnikova MU, Urchenko AV, Liasnikova EA, Trukshina MA et al. Experience of creation and the first results of the Russian hospital register of chronic heart failure in the three regions of the Russian Federation. *Translational medicine*. 2014; (1): 73-81. Russian (Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., Трукшина М.А. и др. Опыт создания и первые результаты работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации //Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 73-81).
7. Borisova MV. On the question of risk stratification in patients with acute decompensated heart failure. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013; 118(3): 8-12. Russian (Борисова М.В. К вопросу о стратификации риска у больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2013. Т. 118, № 3. С. 8-12).
8. Mareev VU, Ageev FT, Arutunov GP. National guidelines on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision). *Heart failure*. 2013; 14 (7-81): 379-382. Russian (Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на правлении ОССН 31марта 2013 года и конгрессе РКО 25 сентября 2013 года //Журнал сердечная недостаточность. 2013. Т. 14, № 7 (81). С. 379-482).
9. Fomin IV, Belenkov UN, Mareev VU. The prevalence of chronic heart failure in the European part of Russia. *Heart failure*. 2011; (5): 254. Russian (Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части РФ — данные ЭПОХА-ХСН //Журнал сердечная недостаточность. 2011. № 5. С. 254).
10. Sitnikova MU, Urchenko AV, Lasnikova EA, Trukshina MA et al. Results of the study «The Russian hospital case of chronic heart failure in the three regions of the Russian Federation». Part 1: Stationary phase. *Cardiology*. 2015; (9): 73-81. Russian (Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., Трукшина М.А. и др. Результаты исследования «Российский госпитальный регистр хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в трех субъектах Российской Федерации». Часть 1. Стационарный этап //Журнал Кардиология. 2015. № 9. С. 73-81).
11. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart*. 2004; (90): 464-470.

Статья поступила в редакцию 02.09.2015 г.

Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Цанава И.А.

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара, Россия

АДИПОКИНЫ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОДАГРОЙ И ИХ СОЧЕТАНИЕМ

Цель – оценить взаимосвязь адипонектина, лептина, резистина и эхокардиографических показателей у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием.

Материалы и методы. Было обследовано 30 мужчин в возрасте от 41 до 70 лет, которые были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 10 пациентов с СД 2 типа, во вторую – 10 больных с подагрой, третью группу составили 10 мужчин с сочетанием СД 2 типа и подагры. Контролем служили результаты обследования 20 практически здоровых мужчин: 10 человек со средним возрастом $21,03 \pm 0,15$ и 10 мужчин, средний возраст которых $51,31 \pm 1,34$ год. У больных исследовались уровни гликемии натощак, иммунореактивного инсулина, адипонектина, лептина, резистина. Рассчитывался индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. Всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование сердца.

Результаты. У пациентов с СД 2 типа и его сочетанием с подагрой выявлена гипергликемия. У пациентов всех трех групп повышены индекс инсулинорезистентности и уровень инсулина, лептина, снижена концентрация адипонектина. У пациентов с подагрой и ее сочетанием с СД 2 типа выявлено повышение уровня резистина. Толщина МЖПс, МЖПд, ЗСЛЖд, ММЛЖ, размеры ЛП и ПЖ увеличены у пациентов всех трех групп.

Заключение. У мужчин с СД 2 типа, подагрой и их сочетанием выявлены компенсаторная гиперинсулинемия на фоне инсулинорезистентности, гипoadипонектинемия, гиперлептинемия, а также гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция при сохранной сократительной способности миокарда ЛЖ. Определенную роль в ремоделировании миокарда у данных пациентов играет гипoadипонектинемия, гиперлептинемия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа; подагра; инсулинорезистентность; адипонектин; лептин; резистин; эхокардиография.

Sharonova L., Verbovoy A., Tsanova I.

Samara State Medical University, Samara, Russia

ADIPOKINES AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS, GOUT, AND A COMBINATION THEREOF

Aim – assess the relationship of adiponectin, leptin, resistin and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus, gout, and a combination thereof.

Materials and methods. The study involved 30 men aged 41 to 70 years, who were divided into 3 groups. The first group included 10 patients with type 2 diabetes, the second – 10 patients with gout, and a third group consisted of 10 men with a combination of type 2 diabetes and gout. The controls were the results of a survey of 20 healthy men: 10 people with an average age of $21,03 \pm 0,15$ years and 10 men, average age $51,31 \pm 1,34$ years. For all patients were studied levels of glucose, immunoreactive insulin, HOMA-IR, adiponectin, leptin, resistin. All patients underwent echocardiography of the heart.

Results. There were revealed hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and its combination with gout. There were increased insulin resistance index and insulin levels, leptin, decreased concentration of adiponectin in patients of all three groups. There were showed improvement of resistin in patients with gout and its combination with type 2 diabetes. Thickness of interventricular septum in systole, interventricular septum in diastole, the posterior wall of the left ventricular in diastole, myocardial mass of the left ventricle, the size of the left atrium and the right ventricle increased in patients of all three groups.

Conclusion. There were identified compensatory hyperinsulinemia on the background of insulin resistance, hypoadiponectinemia, hyperleptinemia, as well as left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction in intact ventricular myocardial contractility in men with type 2 diabetes, gout, and its combinations. A role in the remodeling of the myocardium in these patients plays hypoadiponectinemia, hyperleptinemia.

Key words: type 2 diabetes; gout; insulin resistance; adiponectin; leptin; resistin; echocardiography.

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа больных с сахарным диабетом, преимущественно за счет пациентов с сахарным диабетом 2 типа [1]. Сахарный диабет 2 типа является одним из компонентов метаболического синдрома, в состав которого входят и другие нарушения: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия и подагра. Наличие инсулинорезистентности у больных подагрой приводит к более тяжелому течению болезни и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [2].

В развитии инсулинорезистентности играют роль адипокины, в том числе и адипонектин, лептин, резистин [3, 4].

Цель исследования – оценить взаимосвязь адипонектина, лептина, резистина и эхокардиографических показателей у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было обследовано 30 мужчин в возрасте от 41 до 70 лет. В первую группу вошли 10 больных с са-

харным диабетом 2 типа (средний возраст $57,83 \pm 1,67$ лет, ИМТ — $32,11 \pm 0,88$ кг/м², HbA_{1c} 7,8 %), во вторую — 10 мужчин с подагрой (средний возраст $59,52 \pm 1,27$ лет, ИМТ — $32,31 \pm 0,88$ кг/м², уровень мочевой кислоты — $326,92 \pm 19,95$ ммоль/л). Третью группу составили 10 пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры (средний возраст — $57,57 \pm 1,44$ лет, ИМТ — $33,35 \pm 1,04$ кг/м², HbA_{1c} 7,9 %, уровень мочевой кислоты — $321,81 \pm 24,50$ ммоль/л). У всех обследованных больных диагностировалась артериальная гипертензия 1-й степени согласно классификации ВОЗ (1999). В исследование не включались лица с пороками сердца, инфарктом миокарда в анамнезе, почечной недостаточностью.

Контролем служили результаты обследования 20 практически здоровых мужчин. В первую (младшую) контрольную группу вошли 10 человек со средним возрастом $21,03 \pm 0,15$ год и ИМТ $23,14 \pm 0,35$ кг/м². Вторую (старшую) контрольную группу составили 10 мужчин, средний возраст которых $51,31 \pm 1,34$ год, ИМТ $25,96 \pm 0,47$ кг/м². Младшая группа контроля была набрана с целью исключения атеросклероза.

Диагноз «сахарный диабет 2 типа» выставляли на основании критериев ВОЗ (2015) [4]. Диагноз «подагра» ставился врачом-ревматологом на основании критериев, разработанных S. Wallace et al. (1977) [5] и утвержденных ВОЗ в 2000 г. Все больные СД 2 типа на момент обследования находились на таблетированной сахароснижающей терапии: препаратами сульфонилмочевины, бигуанидами, ингибиторами ДПП-4. Все обследованные пациенты получали гипотензивную терапию (ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов). У всех пациентов определялись антропометрические показатели: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), соотношение ОТ/ОБ, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по формуле $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м)}^2$. ИМТ равный $25-29,9$ кг/м² расценивался как избыточная масса тела, $30-34,9$ кг/м² — ожирение I степени, $35-39,9$ кг/м² — ожирение II степени, 40 и более кг/м² — ожирение III степени. ОТ более 94 см, соотношение ОТ/ОБ более 0,95 у мужчин и отложение жира в области живота соответствовали висцеральному типу ожирения. Глютеофеморальный тип ожирения характеризовался преимущественным отложением жира на бедрах, ягодицах, области грудных желез, ОТ менее 94 см и соотношением ОТ/ОБ менее 0,95 для мужчин.

Всем пациентам производился забор крови из локтевой вены утром натощак. Определение гликемии в плазме венозной крови проводилось глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Erga XL-200». Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался методом иммуноферментного

анализа на аппарате «Architect i1000SR». Инсулинорезистентность оценивалась по показателю HOMA-IR, который рассчитывался по формуле $\text{HOMA-IR} = \text{ИРИ} \times \text{гликемия натощак} / 22,5$. Превышение этого показателя уровня 2,77 свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности. Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови исследовались методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus». Эхокардиографическое обследование проводилось на аппарате Logic7 в M-, B-, D-режимах в стандартных позициях. Измерение толщины стенок миокарда и размеров полостей сердца в различные фазы сердечного ритма проводилось согласно рекомендациям Американского комитета экспертов по эхокардиографии [6]. Морфометрические показатели ЛЖ оценивались по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс), толщине задней стенки левого желудочка в диастолу и систолу (ЗСЛЖд и ЗСЛЖс), конечному диастолическому и конечному систолическому размерам ЛЖ (КДР и КСР), предсердно-желудочковому соотношению (ЛП/КДР). Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивались по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному диастолическому и систолическому объемам (КДО, КСО), отношению КДО/ММЛЖ. Критерием гипертрофии миокарда ЛЖ являлось наличие 2 из 3 показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (МЖПд и/или ЗСЛЖд), увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ более 115 г/м² для мужчин.

Исследовалась фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу, по которой судили о сократительной способности миокарда ЛЖ, в норме ФВ > 55 %. Оценивались величины максимальных скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения. Отношение скоростей Е/А менее 1,0 расценивалось как признак диастолической дисфункции ЛЖ.

Для обработки численного материала использовались следующие методы математической статистики: t критерий Стьюдента равенства средних (при неизвестной дисперсии), однофакторный многомерный дисперсионный анализ. Проводилась проверка выборки на нормальность, использовался критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Рассчитывались показатели дескриптивной статистики: среднее арифметическое значение со средней ошибкой $M \pm m$, среднее квадратическое отклонение среднего арифметического значения (σ). При проверке всех гипотез использовался уровень значимости $p = 0,05$. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью Microsoft Excel для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным антропометрического обследования у больных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием ИМТ достоверно превышает контрольные значения ($p < 0,05$) и соответствует I степени ожирения ($32,11 \pm 0,88$ кг/м²; $32,31 \pm 0,88$ кг/м² и $33,35 \pm 1,04$ кг/м², соответственно). Также у пациентов перераспределенных групп ОТ была более 94 см ($105,81 \pm$

Корреспонденцию адресовать:

ВЕРБОВОЙ Андрей Феликсович,
443041, г. Самара, ул. Самарская, д. 165, кв. 45.
Тел.: +7-902-379-47-86.
E-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru

3,06 см; $109,64 \pm 2,49$ см и $109,69 \pm 2,98$ см, соответственно), а отношение ОТ/ОБ больше 0,95 ($1,00 \pm 0,01$ у пациентов как с СД 2 типа, так и подагрой; $1,01 \pm 0,01$ у больных с их сочетанием), что позволило диагностировать у них висцеральный тип ожирения.

В группах пациентов с СД 2 типа и его сочетанием с подагрой уровень гликемии превышал параметры обеих контрольных групп, а у пациентов с подагрой — только младшей контрольной группы, но при этом не выходил за пределы нормального диапазона (табл. 1). У пациентов всех трех групп повышение концентрации глюкозы происходило на фоне инсулинорезистентности, которая была максимально выражена у мужчин с сочетанием СД 2 типа и подагры. О наличии инсулинорезистентности у больных с подагрой и ее сочетанием с СД 2 типа также имеются данные в работах Барсковой В.Г. и соавт. (2004, 2005, 2006, 2007), Елисеева М.С. и соавт. (2005) [2, 7-10]. Инсулинорезистентность сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией.

Жировая ткань секретирует ряд метаболически активных пептидов, так называемых адипокинов. К ним относятся адипонектин, лептин, резистин [11]. Как видно из таблицы 2, у обследованных наблюдается снижение уровня адипонектина. Так, у пациентов с подагрой его снижение было достоверным относительно обеих контрольных групп. У больных же с сочетанием СД 2 типа значимое уменьшение этого адипокина отмечено только при сравнении с младшим контролем ($p < 0,05$). Минимальное содержание адипонектина выявлено у больных с сахарным диабетом 2 типа. Аналогичные данные о снижении адипонектина при СД 2 типа получены также другими авторами [12-14].

Концентрация лептина у пациентов всех трех групп была значимо повышена относительно как младшего, так и старшего контроля ($p < 0,001$). При этом максимальное его значение наблюдалось у пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры. О повышении уровня лептина у больных сахарным диабетом

Таблица 1
Показатели углеводного обмена у обследованных
Table 1
Carbohydrate metabolism in the surveyed patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
Гликемия натощак, ммоль/л	$4,42 \pm 0,05$	$5,06 \pm 0,07$ $p0-1 < 0,001$	$8,28 \pm 0,64$ $p0-2 < 0,001$ $p1-2 < 0,001$	$5,82 \pm 0,22$ $p0-3 < 0,001$ $p1-3 = 0,068$ $p2-3 = 0,002$	$8,61 \pm 0,62$ $p0-4 < 0,001$ $p1-4 < 0,001$ $p2-3 = 0,430$ $p3-4 < 0,001$
Инсулин, мкЕд/л	$8,06 \pm 0,31$	$6,98 \pm 0,30$ $p0-1 = 0,329$	$13,36 \pm 1,33$ $p0-2 < 0,001$ $p1-2 < 0,001$	$15,14 \pm 1,56$ $p0-3 < 0,001$ $p1-3 < 0,001$ $p2-3 = 0,626$	$24,02 \pm 2,93$ $p0-4 < 0,001$ $p1-4 < 0,001$ $p2-3 = 0,003$ $p3-4 = 0,008$
НОМА-IR	$1,59 \pm 0,07$	$1,57 \pm 0,08$ $p0-1 = 0,633$	$4,78 \pm 0,71$ $p0-2 < 0,001$ $p1-2 < 0,001$	$3,92 \pm 0,51$ $p0-3 < 0,001$ $p1-3 < 0,001$ $p2-3 = 0,261$	$9,97 \pm 1,83$ $p0-4 < 0,001$ $p1-4 < 0,001$ $p2-3 = 0,003$ $p3-4 = 0,001$

Примечание здесь и далее: значимость различий между показателями групп: p0-2 - младшего контроля и пациентов с СД 2 типа; p0-3 - младшего контроля и пациентов с подагрой; p0-4 - младшего контроля и пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры; p1-2 - старшего контроля и пациентов с СД 2 типа; p1-3 - старшего контроля и пациентов с подагрой; p1-4 - старшего контроля и пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры; p2-3 - пациентов с СД 2 типа и подагрой; p2-4 - пациентов с СД 2 типа и сочетанием СД 2 типа и подагры; p3-4 - пациентов с подагрой и сочетанием СД 2 типа и подагры.

Note hereinafter: p0-2 - significant differences between the indicators of groups of younger control and patients with type 2 diabetes; p0-3 - between the indicators of groups of younger control and patients with gout; p0-4 - between the indicators of groups of younger control and patients with a combination of type 2 diabetes and gout; p1-2 - between the indicators of groups of senior control and patients with type 2 diabetes; p1-3 - between the indicators of groups of senior control and patients with gout; p1-4 - between the indicators of groups of senior control and patients with a combination of type 2 diabetes and gout; p2-3 - between the indicators of groups of patients with type 2 diabetes and gout; p2-4 - between the indicators of groups of patients with type 2 diabetes and a combination of type 2 diabetes and gout; p3-4 - between the indicators of groups of patients with gout, and a combination of type 2 diabetes and gout.

Сведения об авторах:

ШАРОНОВА Людмила Александровна, к.м.н., доцент, кафедра эндокринологии, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия.
ВЕРБОВОЙ Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия. E-mail: andreyy.verbovoy@rambler.ru

ЦАНАВА Ирина Амирановна, старший лаборант, кафедра эндокринологии, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия. E-mail: ira.tsanova@gmail.com

Таблица 2
Содержание адипокинов в крови у обследованных
Table 2
The content of adipokines in the blood of surveyed patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
Адипонектин, мкг/мл	12,19 ± 0,36	10,92 ± 0,12	8,35 ± 0,68 p0-2 < 0,001 p1-2 < 0,001	9,25 ± 0,51 p0-3 < 0,001 p1-3 = 0,016 p2-3 = -,416	9,66 ± 0,86 p0-4 = 0,011 p1-4 = 0,375 p2-4 = 0,338 p3-4 = 0,974
Лептин, нг/мл	3,30 ± 0,15	9,03 ± 1,66	23,43 ± 3,16 p0-2 < 0,001 p1-2 < 0,001	25,81 ± 2,71 p0-3 < 0,001 p1-3 < 0,001 p2-3 = 0,997	30,74 ± 2,09 p0-4 < 0,001 p1-4 < 0,001 p2-4 = 0,166 p3-4 = 0,378
Резистин, нг/мл	7,53 ± 0,47	6,45 ± 0,57	7,42 ± 0,72 p0-2 = 0,381 p1-2 = 0,575	9,68 ± 0,65 p0-3 = 0,026 p1-3 = 0,004 p2-3 = 0,022	9,65 ± 0,88 p0-4 = 0,072 p1-4 = 0,010 p2-4 = 0,054 p3-4 = 0,938

2 типа также приводятся данные в работах Пашенцевой А.В. и соавт. (2011), Вербового А.Ф. и соавт. (2012).

Содержание резистина у больных подагрой достоверно ($p < 0,05$) повышено относительно обеих контрольных величин. При сочетании с СД 2 типа уровень этого адипокина также повышен, но значимое отличие выявлено только со старшим контролем. Концентрация резистина практически не отличалась от контрольных параметров у больных с СД 2 типа.

Корреляционный анализ выявил отрицательные взаимосвязи лептина и адипонектина у больных с СД 2 типа ($r = -0,608$; $p = 0,007$), с подагрой ($r = -0,505$; $p = 0,010$) и с сочетанием заболеваний ($r = -0,471$; $p = 0,031$).

При оценке морфометрических показателей левого желудочка (табл. 3) было выявлено, что толщина МЖПс у пациентов с подагрой и в сочетании с СД 2 типа была значимо больше по сравнению с аналогичными показателями обеих контрольных групп ($p < 0,05$). У пациентов с СД 2 типа увеличение этого параметра было статистически значимо только относительно младшего контроля. Показатели толщины миокарда ЗСЛЖд и МЖПд у обследованных пациентов всех трех групп были выше также только по сравнению с показателями младшей контрольной группы ($p < 0,05$). Значимых различий между показателями КСР, КДР у обследованных пациентов в сравнении с группами контроля выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ объемно-функциональных показателей ЛЖ (табл. 4) показал статистически достоверное увеличение ММЛЖ у пациентов всех трех групп только по сравнению с данными младшего контроля. Максимальная ММЛЖ выявлена у пациентов с СД 2 типа. Достоверное повышение ИММЛЖ относительно параметров младшей контрольной группы выявлено у больных с СД 2 типа и его сочетанием с подагрой. При этом у больных с сочетанием СД 2 типа и подагры ИММЛЖ был более 115 г/м^2 , что является одним из критериев гипертрофии миокарда ЛЖ. КДО и КСО достоверно не отличались у пациентов всех трех групп относительно контроля, что, по-видимому, можно объяснить разбросом данных. Отношение КДО/ММЛЖ было достоверно ниже, чем в младшей контрольной группе только у больных с СД 2 типа и с подагрой, т.е. наблюдалось увеличение массы ЛЖ при сохранном исходном объеме полости в диастолу. Это подтверждает наличие гипертрофии миокарда ЛЖ без признаков его дилатации у пациентов этих групп. О развитии гипертрофии ЛЖ у больных СД 2 типа также приводят данные в работах Карпова Р.С. и соавт. (2006), Ковалевой О.Н. и соавт. (2013) и у мужчин с подагрой в исследовании Маркеловой Е.И. и соавт. (2013) [15-17].

У пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры установлены положительные корреляции лептина с КДО ($r = 0,786$; $p = 0,036$) и с КДО/ММЛЖ ($r = 0,811$; $p = 0,027$). При СД 2 типа содержание этого адипокина положительно коррелировало с ММЛЖ

Information about authors:

SHARONOVA Lyudmila, MD, PhD, Associated Professor, Department of Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia.
VERBOVOY Andrey, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: andrey.verbovoy@rambler.ru
TSANAVA Irina, Senior Assistant, MD, Department of Endocrinology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: ira.tsanova@gmail.com

Таблица 3
Морфометрические показатели левого желудочка у обследованных

Table 3
The morphometric parameters of the left ventricle of the surveyed patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
МЖПд, см	0,82 ± 0,04	1,07 ± 0,04	1,22 ± 0,09 p0-2 = 0,011 p1-2 = 0,727	1,14 ± 0,05 p0-3 = 0,001 p1-3 = 0,952 p2-3 = 0,992	1,33 ± 0,08 p0-4 = 0,001 p1-4 = 0,126 p2-4 = 0,982 p3-4 = 0,438
МЖПс, см	1,35 ± 0,06	1,46 ± 0,04	1,65 ± 0,07 p0-2 = 0,041 p1-2 = 0,219	1,70 ± 0,06 p0-3 = 0,007 p1-3 = 0,037 p2-3 = 1,000	1,89 ± 0,10 p0-4 = 0,004 p1-4 = 0,019 p2-4 = 0,443 p3-4 = 0,679
ЗСЛЖд, см	0,78 ± 0,04	1,05 ± 0,05	1,07 ± 0,06 p0-2 = 0,006 p1-2 = 1,000	0,97 ± 0,04 p0-3 = 0,035 p1-3 = 0,836 p2-3 = 0,797	1,07 ± 0,07 p0-4 = 0,026 p1-4 = 1,000 p2-4 = 1,000 p3-4 = 0,797
ЗСЛЖс, см	1,45 ± 0,05	1,59 ± 0,06	1,66 ± 0,07 p0-2 = 0,256 p1-2 = 0,996	1,52 ± 0,06 p0-3 = 0,987 p1-3 = 0,985 p2-3 = 0,737	1,65 ± 0,07 p0-4 = 0,259 p1-4 = 0,998 p2-4 = 1,000 p3-4 = 0,770
КСР, см	2,60 ± 0,04	2,91 ± 0,06	3,19 ± 0,17 p0-2 = 0,064 p1-2 = 0,722	2,96 ± 0,13 p0-3 = 0,176 p1-3 = 1,000 p2-3 = 1,000	2,92 ± 0,16 p0-4 = 0,500 p1-4 = 1,000 p2-4 = 0,935 p3-4 = 1,000
КДР, см	4,62 ± 0,08	4,65 ± 0,10	4,88 ± 0,14 p0-2 = 0,686 p1-2 = 0,866	4,98 ± 0,21 p0-3 = 0,685 p1-3 = 0,813 p2-3 = 1,000	4,91 ± 0,17 p0-4 = 0,710 p1-4 = 0,861 p2-4 = 1,000 p3-4 = 1,000

Примечание: МЖПд - толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; МЖПс - толщина межжелудочковой перегородки в систолу; ЗСЛЖд - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу; ЗСЛЖс - толщина задней стенки левого желудочка в систолу; КСР - конечный систолический размер левого желудочка; КДР - конечный диастолический размер левого желудочка.

Note: THISd - thickness interventricular septum in diastole; THISs - thickness interventricular septum in systole;

THPWLVD - thickness posterior wall of the left ventricle in diastole; THPWLVS - thickness posterior wall of the left ventricle in systole;

FSSLV - final systolic size of left ventricle; EDSLVS - end-diastolic size of left ventricle.

($r = 0,685$; $p = 0,029$). Вероятно, что гиперлептинемия играет определенную роль в ремоделировании миокарда при этих заболеваниях. О роли гиперлептинемии в ремоделировании миокарда у больных СД 2 типа также имеются данные в работе Пашенцевой А.В. (2012).

У пациентов с подагрой была выявлена прямая корреляция ММЛЖ с ИМТ ($r = 0,733$; $p = 0,025$). Аналогичные результаты приводятся в работе Маркеловой Е.И. и соавт. (2012). Авторы считают, что ожирение играет определенную роль в развитии гипертрофии левого желудочка у больных подагрой [18]. В группе пациентов с сочетанием СД 2 типа и подагры ИММЛЖ и МЖПс положительно коррелировали с возрастом ($r = 0,702$; $p = 0,035$ и $r = 0,672$; $p = 0,047$, соответственно).

Изменение объемно-функциональных показателей ЛЖ способствуют увеличению левого предсер-

дия. У пациентов с СД 2 типа, подагрой и их сочетанием выявлено увеличение размеров левого предсердия (ЛП) и повышение отношения ЛП/КДР относительно младшей контрольной группы (табл. 5). По данным литературы, отношение ЛП/КДР более 0,75 верифицирует наличие гипертрофии ЛЖ, косвенно отражая степень перегрузки ЛП, что свидетельствует о ремоделировании сердца [19]. У данных больных размеры ЛП и отношение ЛП/КДР положительно коррелировали с уровнем лептина ($r = 0,754$; $p = 0,012$ и $r = 0,661$; $p = 0,038$, соответственно). У пациентов с подагрой нами была установлена прямая корреляция размера ЛП с ИМТ ($r = 0,937$; $p = 0,000$) и ОБ ($r = 0,941$; $p = 0,000$). Видимо, ожирение у данных больных способствует увеличению размеров ЛП.

Увеличение размеров ЛП приводит к повышению давления в легочной артерии, что в свою очередь спо-

Таблица 4
Объемно-функциональные показатели левого желудочка у обследованных
Table 4
Volume-functional indices of left ventricle in patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
ММЛЖ, г	135,98 ± 8,89	205,71 ± 10,34	253,86 ± 19,99 p0-2 = 0,001 p1-2 = 0,354	238,91 ± 22,88 p0-3 = 0,012 p1-3 = 0,850 p2-3 = 1,000	246,02 ± 19,86 p0-4 = 0,002 p1-4 = 0,556 p2-4 = 1,000 p3-4 = 1,000
ИММЛЖ, г/м ²	78,31 ± 4,36	111,64 ± 6,29	111,50 ± 6,01 p0-2 = 0,003 p1-2 = 1,000	108,40 ± 8,60 p0-3 = 0,067 p1-3 = 1,000 p2-3 = 1,000	117,20 ± 8,80 p0-4 = 0,014 p1-4 = 1,000 p2-4 = 1,000 p3-4 = 0,997
КДО, мл/м ²	98,85 ± 2,53	100,20 ± 12,59	119,00 ± 8,60 p0-2 = 0,338 p1-2 = 0,882	118,44 ± 9,49 p0-3 = 0,454 p1-3 = 0,914 p2-3 = 1,000	115,13 ± 11,02 p0-4 = 0,780 p1-4 = 0,981 p2-4 = 1,000 p3-4 = 1,000
КСО мл	24,85 ± 0,86	32,17 ± 3,33	37,13 ± 3,79 p0-2 = 0,103 p1-2 = 0,968	37,33 ± 4,11 p0-3 = 0,121 p1-3 = 0,971 p2-3 = 1,000	31,75 ± 4,17 p0-4 = 0,677 p1-4 = 1,000 p2-4 = 0,975 p3-4 = 0,976
КДО/ММЛЖ	0,76 ± 0,05	0,49 ± 0,06	0,45 ± 0,04 p0-2 = 0,002 p1-2 = 1,000	0,50 ± 0,05 p0-3 = 0,016 p1-3 = 1,000 p2-3 = 0,994	0,52 ± 0,11 p0-4 = 0,433 p1-4 = 1,000 p2-4 = 0,999 p3-4 = 1,000

Примечание: ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ - индекс ММЛЖ; КДО, КСО - конечные диастолический и систолический объемы.

Таблица 5
Показатели объемов левого предсердия и правого желудочка у обследованных
Table 5
Indicators of volume of the left atrium and right ventricle in patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
ЛП, см	2,72 ± 0,10	3,67 ± 0,12	3,98 ± 0,20 p0-2 = 0,001 p1-2 = 0,855	3,86 ± 0,18 p0-3 = 0,001 p1-3 = 0,986 p2-3 = 1,000	3,95 ± 0,15 p0-4 < 0,001 p1-4 = 0,780 p2-4 = 1,000 p3-4 = 1,000
ЛП/КДР	0,59 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,81 ± 0,04 p0-2 = 0,001 p1-2 = 1,000	0,78 ± 0,03 p0-3 < 0,001 p1-3 = 1,000 p2-3 = 0,990	0,82 ± 0,05 p0-4 = 0,005 p1-4 = 1,000 p2-4 = 1,000 p3-4 = 0,997
ПЖ, см	2,05 ± 0,09	2,53 ± 0,06	2,81 ± 0,09 p0-2 < 0,001 p1-2 = 0,184	2,94 ± 0,15 p0-3 = 0,002 p1-3 = 0,227 p2-3 = 0,997	2,81 ± 0,18 p0-4 = 0,021 p1-4 = 0,772 p2-4 = 1,000 p3-4 = 1,000

Примечание: ЛП - левое предсердие; ПЖ - правый желудочек; КДР - конечный диастолический размер левого желудочка.

Note: LP - left atrium; RV - right ventricle; the EDSLV - end-diastolic size of left ventricle.

способствует увеличению нагрузки на правые отделы сердца и развитию гипертрофии правого желудочка.

У обследованных пациентов всех 3 групп размеры правого желудочка (ПЖ) были достоверно увеличе-

ны относительно младшей контрольной группы ($p < 0,05$).

У пациентов с подагрой выявлена отрицательная взаимосвязь уровня адипонектина с размером ПЖ ($r = -0,756$; $p = 0,018$). У больных с СД 2 типа концентрация адипонектина отрицательно коррелировала с размером ЛП ($r = -0,665$; $p = 0,036$), ММЛЖ ($r = -0,742$; $p = 0,014$), МЖПд ($r = -0,745$; $p = 0,013$). Вероятно, у пациентов с подагрой и СД 2 типа определенную роль в ремоделировании миокарда играет и гипоадипонектинемия.

С процессом ремоделирования миокарда напрямую связаны и его функциональные изменения. При анализе параметров систолической функции ФВ значимо не отличалась от контрольных значений, как у пациентов с СД 2 типа, подагрой, так и при их сочетании, соответствуя нормальным показателям (табл. 6).

При оценке диастолической функции миокарда ЛЖ у больных всех трех групп было обнаружено статистически значимое снижение соотношения величин максимальных скоростей раннего и позднего наполнения Е/А. Наименьшее значение этого показателя отмечено у пациентов с СД 2 типа. Уменьшение соотношения Е/А ниже 1,0 свидетельствует о замедлении релаксации ЛЖ и нарушении диастолической функции у обследованных пациентов [20]. У пациентов с СД 2 типа показатели Е ($r = -0,770$; $p = 0,009$), А ($r = -0,733$; $p = 0,016$) и Е/А ($r = -0,806$; $p = 0,005$) отрицательно коррелировали с ИМТ. Также были выявлены обратные корреляции между ОТ/ОБ и Е ($r = -0,683$; $p = 0,30$), Е/А ($r = -0,640$; $p = 0,046$).

ВЫВОДЫ:

1. У обследованных с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием на фоне абдоминального ожирения выявлены инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Максимальная выраженность инсулинорезистентности и гиперинсулинемии была при сочетании СД 2 типа и подагры.
2. В группах пациентов с сахарным диабетом 2 типа, подагрой и их сочетанием выявлена гипоадипонектинемия, гиперлептинемия. У мужчин с подагрой и ее сочетанием с СД 2 типа выявлена гиперрезистинемия.
3. У больных с СД 2 типа, подагрой и их сочетанием выявлена гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция при сохранной сократительной способности миокарда ЛЖ. Определенную роль в ремоделировании миокарда ЛЖ при этих заболеваниях играет гипоадипонектинемия и гиперлептинемия.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ / LIST OF ABBREVIATIONS:

ВОЗ / WHO – Всемирная организация здравоохранения / world health organization
ЗСЛЖ / BWLV – задняя стенка левого желудочка / back wall of the left ventricle
ИМТ / BMI – индекс массы тела / body mass index
ИРИ / IRI – иммунореактивный инсулин / immunoreactive insulin

Таблица 6
Параметры систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка у обследованных
Table 6

The parameters of systolic and diastolic function of left ventricular myocardium in patients

Показатели	Младшая контрольная группа (n = 10)	Старшая контрольная группа (n = 10)	Больные СД 2 типа (n = 10)	Больные подагрой (n = 10)	Больные СД 2 типа и подагрой (n = 10)
	0	1	2	3	4
ФВ, %	73,92 ± 1,56	67,18 ± 0,93	68,80 ± 1,76 p0-2 = 0,314 p1-2 = 0,991	68,60 ± 1,71 p0-3 = 0,257 p1-3 = 0,996 p2-3 = 1,000	71,20 ± 2,45 p0-4 = 0,979 p1-4 = 0,729 p2-4 = 0,993 p3-4 = 0,987
Е, м/с	0,85 ± 0,06	0,56 ± 0,08	0,54 ± 0,08 p0-2 = 0,074 p1-2 = 1,000	0,81 ± 0,10 p0-3 = 1,000 p1-3 = 0,463 p2-3 = 0,399	0,63 ± 0,07 p0-4 = 0,283 p1-4 = 0,999 p2-4 = 0,994 p3-4 = 0,806
А, м/с	0,53 ± 0,03	0,64 ± 0,04	0,68 ± 0,04 p0-2 = 0,113 p1-2 = 0,996	0,87 ± 0,02 p0-3 < 0,001 p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,024	0,79 ± 0,06 p0-4 = 0,029 p1-4 = 0,433 p2-4 = 0,849 p3-4 = 0,907
Е/А	1,48 ± 0,06	0,91 ± 0,10	0,77 ± 0,07 p0-2 < 0,001 p1-2 = 0,924	0,94 ± 0,10 p0-3 = 0,004 p1-3 = 1,000 p2-3 = 0,810	0,80 ± 0,09 p0-4 < 0,001 p1-4 = 0,990 p2-4 = 1,000 p3-4 = 0,952

Примечание: ФВ - фракция выброса; Е и А - величины максимальных скоростей раннего и позднего наполнения; Е/А - отношение скоростей.
Note: EF - ejection fraction; E and A - values of maximum velocity of early and late filling; E/A - ratio of speeds.

КДО / EDV — конечный диастолический объем /
end-diastolic volume
КДР / EDS — конечный диастолический размер /
end-diastolic size
КСО / ESV — конечный систолический объем /
end-systolic volume
КСР / ESS — конечный систолический размер /
end-systolic size
ЛЖ / LV — левый желудочек / left ventricle
ЛП / LP — левое предсердие / left atrium

МЖП / IVS — межжелудочковая перегородка / in-
terventricular septum
ММЛЖ / MMLV — масса миокарда левого желу-
дочка / mass of the myocardium of the left ventricle
ПЖ / RV — правый желудочек / right ventricle
ОБ / WHR — окружность бедер / waist-hip ratio
ОТ / WC — окружность талии / waist circumfe-
rence
СД / DM — сахарный диабет / diabetes mellitus
ФВ / EF — фракция выброса / ejection fraction

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. International Diabetes federation, Diabetes Atlas 6th ed. International Diabetes Federation; 2014. Available at: <http://www.idf.org> (accessed 09.08.2015)
2. Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Yakunina IA, Zilov AV, Il'nykh EV. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on the formation of the clinical features of the disease. *Therapeutic Archives*. 2004; 76 (5): 51-56. Russian (Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л., Якунина И.А., Зилов А.В., Ильных Е.В. Синдром инсулинорезистентности у больных подагрой и его влияние на формирование клинических особенностей болезни //Терапевтический архив. 2004. Т. 76, № 5. С. 51-56).
3. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2002; 51: 1884-1888.
4. Kosygina AV. Adipocytokines in research and clinical practice. *Obesity and metabolism*. 2011; (1): 32-39. Russian (Косыгина А.В. Адипоцитокины в научной и клинической практике //Ожирение и метаболизм. 2011. № 1. С. 32-39).
5. Wallace SL, Robinson H, Masi AT et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr Rheum*. 1977; 20: 895 p.
6. Shiller NB. Two dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function and mass summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1991; 84(3): 1-280.
7. Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, Volkov AV, Tsapina TN, Zilov AV et al. Metformin (Siofor®) in patients with gout and insulin resistance (preliminary results of six months observation). *Therapeutic Archives*. 2005; 77 (12): 44-49. Russian (Барскова В.Г., Елисеев М.С., Насонов Е.Л., Волков А.В., Цапина Т.Н., Зилов А.В. и соавт. Применение метформина (Сиофор®) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения) //Терапевтический архив. 2005. Т. 77, № 12. С. 44-49).
8. Barskova VG, Il'nykh EV, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Cardio-vascular risk in patients with gout. *Obesity and metabolism*. 2006; (3): 40-44. Russian (Барскова В.Г., Ильных Е.В., Елисеев М.С., Зилов А.В., Насонов Е.Л. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой //Ожирение и метаболизм. 2006. № 3. С. 40-44).
9. Barskova VG, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Influence of hyperglycemia and hyperinsulinemia on uric acid level and arthritis in patients with gout and type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2007; (1): 19-23. Russian (Барскова В.Г., Елисеев М.С., Зилов А.В., Насонов Е.Л. Влияние гипергликемии и гиперинсулинемии на уровень мочевой кислоты и течение артрита у больных подагрой с сахарным диабетом 2 типа //Ожирение и метаболизм. 2007. № 1. С. 19-23).
10. Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL, Zilov AV, Nasonova VA. Especially gout flowing with type 2 diabetes. *Clinical gerontology*. 2005; 11(4): 7-13. Russian (Елисеев М.С., Барскова В.Г., Насонов Е.Л., Зилов А.В., Насонова В.А. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом II типа //Клиническая геронтология. 2005. Т. 11, № 4. С. 7-13).
11. Solomonova E, Verbovoy A. Adipose tissue and adipokines. LAP LAMBERT Academic Publishing – Saarbrücken, 2012. 115 p. Russian (Соломонова Е., Вербовой А. Жировая ткань и адипокины. LAP LAMBERT Academic Publishing – Saarbrücken, 2012. 115 с.).
12. Hotta K. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2000; 20 (6): 1595-1599.
13. Morkovskikh NV. Markers of endocrine system and inflammation as a predictor of the risk of vascular complications in type 2 diabetes. Cand. med. sci. abstracts diss. Samara, 2010. 23 p. Russian (Морковских Н.В. Маркеры эндокринной системы и воспаления как прогностические факторы риска сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2010. 23 с.).
14. Verbovoy AF, Osina AS. The relationship of adiponectin, endothelin and insulin resistance in patients with obesity and type 2 diabetes. *Obesity and metabolism*. 2010; 2: 45-48. Russian (Вербовой А.Ф., Осина А.С. Взаимосвязь адипонектина, эндотелина и инсулинорезистентности у больных ожирением и сахарным диабетом 2 типа //Ожирение и метаболизм. 2010. № 2. С. 45-48).
15. Karpov RS, Koshel'skaya OA, Soldatenko MA. Structural and geometric changes in the left ventricle with hypertension, associated with diabetes mellitus. *Siberian Medical Review*. 2006; 6(43): 33-38. Russian (Карпов Р.С., Кошельская О.А., Солдатенко М.А. Структурно-геометрические изменения левого желудочка при артериальной гипертензии, ассоциированной с сахарным диабетом //Сибирское медицинское обозрение. 2006. Т. 6, № 43. С. 33-38.).
16. Kovaleva ON, Sytina IV. Left ventricular hypertrophy and indicators of bioenergetic processes in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Circulation and hemostasis*. 2013; (3-4): 59-64. Russian (Ковалева О.Н., Сытина И.В. Гипертрофия миокарда левого желудочка и показатели биоэнергетических процессов у пациентов с гипертонической болезнью, сочетанной с сахарным диабетом 2-го типа //Кровообращение и гемостаз. 2013. № 3-4. С. 59-64).
17. Markelova EI, Korsakova YuO, Barskova VG. Left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Siberian Medical Journal*. 2013; (1): 52-58. Russian (Маркелова Е.И., Корсакова Ю.О., Барскова В.Г. Гипертрофия миокарда левого желудочка у больных подагрой //Сибирский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 52-58).

18. Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV, Korsakova YuO, Il'nykh EV. Risk factors of left ventricular hypertrophy in patients with gout. *Research and Practice Rheumatology*. 2012; 54(5): 45-50. Russian (Маркелова Е.И., Барскова В.Г., Волков А.В., Корсакова Ю.О., Ильных Е.В. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой // Научно-практическая ревматология. 2012. Т. 54, № 5. С. 45-50).
19. Portnova EV. Analysis of target organ damage in patients with hypertension and supraventricular arrhythmias in the background of cognitive impairment. *Medical Sciences*. 2013; (9): 448-452. Russian (Портнова Е.В. Анализ поражения органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью и суправентрикулярными нарушениями ритма на фоне когнитивных нарушений // Медицинские науки. 2013. № 9. С. 448-452).
20. Pristrom MS. Diastolic myocardial dysfunction: diagnosis and treatment approaches. *Medical News*. 2008; (12): 17-19. Russian (Пристром М.С. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению. Медицинские новости. 2008. № 12. С. 17-19).

Статья поступила в редакцию 24.08.2015 г.

Кривошапова К.Е., Алтарев С.С., Поданева Ю.Е., Плотников Г.П., Барбараш О.Л.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Кемерово, Россия

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

Предмет исследования. Эффективность и безопасность пролонгированной аспиринотерапии у пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию (КШ).

Цель исследования – сравнить ранние результаты операций КШ, проведенных у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), без отмены и с отменой аспирина в предоперационном периоде и назначением переходной терапии гепарином.

Методы. В настоящей работе проанализированы данные 103 пациентов, получавших аспирин в предоперационном периоде (группа аспиринотерапии). Группу сравнения составили 218 пациентов, которым операции коронарного шунтирования были проведены по «стандартной» схеме предоперационной подготовки, т.е. с отменой аспирина и назначением гепаринов. Проведена оценка информации о хирургическом вмешательстве, отделяемом по дренажам, частоте проведения рестернотомий, получаемом до и после вмешательства лечении, интра- и послеоперационных осложнениях и исходах КШ.

Основные результаты. Значимых различий в группах сравнения по частоте развития сердечно-сосудистых осложнений в периоперационном периоде выявлено не было ($p = 0,69$). Суммарная кровопотеря за 24 часа послеоперационного периода значимо не различалась в целевых группах (средняя разница 63,9 мл, 95% ДИ от 0,7 до 128,5 мл; $p = 0,13$). Частота проведения рестернотомий по поводу кровотечений была сопоставимой (1,4 % в группе аспирина против 2,7 % в группе сравнения; $p = 1,0$).

Выводы. Таким образом, проведенное нами исследование показывает, что пролонгированная антиагрегантная терапия является не менее безопасной альтернативой «стандартной» схемы предоперационной подготовки и более эффективной, что в свою очередь свидетельствует о необходимости ее применения в ежедневной врачебной практике.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота; пролонгированная терапия; коронарное шунтирование; эффективность; безопасность.

Krivoshapova K.E., Altarev S.S., Podanewa Y.E., Plotnikov G.P., Barbarash O.L.
Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

THE EFFICACY AND SAFETY OF PERIOPERATIVE ACETYLSALICYLIC ACID THERAPY IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Scope Statement. The efficacy and safety of prolonged aspirin therapy in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG).

Objective – to compare early results of CABG in patients with coronary artery disease (CAD), with and without aspirin withdrawal in the preoperative period, and the initiation of bridging therapy with heparin.

Methods. 103 patients who had received aspirin preoperatively (aspirin group) were included in the study. 218 patients who had undergone CABG after routine preoperative management, i.e. the withdrawal of aspirin and the initiation of bridging therapy with heparin, were included in the comparison group. The following data were analyzed: type of surgery, chest tube drainage, the rates of redo procedures, preoperative and postoperative treatment, intra- and postoperative complications and CABG outcomes.

Results. There was no significant difference in the incidence of cardiovascular complications in the perioperative period between treatment groups ($p = 0,69$). 24 hour postoperative blood loss did not differ significantly between target groups (the mean difference – 63,9 ml, 95% CI from 0,7 to 128,5 ml; $p = 0,13$). Treatment groups were comparable in the rates of redo procedures for bleedings (1,4 % in the aspirin group vs 2,7 % in the comparison group; $p = 1,0$).

Conclusions. The results of the present study suggested prolonged antiplatelet therapy being a safe and more efficient alternative to the standard preoperative management; thus, emphasizing the need for its introduction into clinical practice.

Key words: *acetylsalicylic acid; prolonged therapy; coronary artery bypass surgery; efficiency; safety.*

В XXI веке основной причиной смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания, показатели смертности от которых превосходят прогнозы десятилетней давности. При этом заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС) неуклонно растёт, что способствует увеличению потребности в инвазивных диагностических и лечебных мероприятиях, в том числе операциях коронарного шунтирования (КШ). В России за 2013 год данный вид операции был выполнен более чем у 35 тысяч пациентов [1].

Известно, что КШ предназначено для снижения кратко- и долгосрочного риска инфаркта миокарда (ИМ) и смерти, а также направлено на улучшение качества жизни пациентов. Однако, несмотря на значительное улучшение результатов КШ за последние годы, по-прежнему существует риск периоперационных осложнений, в том числе с развитием летального исхода. В проведенных ранее исследованиях было доказано, что КШ ассоциируется с наличием собственного риска развития тромбоишемических периоперационных событий, таких как ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), тромбоэмболия легочной артерии, острая ишемия кишечника, основными механизмами которых являются микро- и макроэмболии, системная гипоперфузия, а также свойственные любому оперативному вмешательству стресс-индуцированные нарушения в системе гемостаза.

С другой стороны, операции КШ обладают «собственным» геморрагическим риском — частота рестернотомий по поводу развития кровотечений составляет около двух процентов при первом и трех процентов при повторном вмешательстве [2]. Сами же послеоперационные кровотечения и реоперации с целью их остановки ассоциированы с удлинением времени пребывания в отделении интенсивной терапии, увеличением числа гемотрансфузий и развитием респираторных осложнений, что, в свою очередь, увеличивает стоимость процедуры, повышает послеоперационную заболеваемость, включая риск развития раневых инфекций, иммунодефицита и смертность.

Таким образом, пациент в периоперационном периоде КШ имеет высокий риск развития как геморрагических, так и ишемических событий. При этом искусство врача заключается в эффективности достижения равновесия между снижением риска развития церебро- и кардио-васкулярных событий и закономерным повышением риска геморрагических осложнений.

В настоящее время основным способом первичной и вторичной профилактики церебро- и кардио-

васкулярных заболеваний является проведение антитромбоцитарной терапии [3-5]. Наиболее часто используемым препаратом с безусловно доказанной эффективностью является ацетилсалициловая кислота (АСК). Известно, что проведение антитромбоцитарной терапии пациентам с высоким риском сосудистых событий эффективно снижает частоту фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий. Проведение длительной терапии АСК (при отсутствии противопоказаний) у пациентов с подтвержденной ИБС поддерживается всеми современными рекомендациями (класс I, уровень доказательности A [6, 7]), при проведении КШ в большинстве ситуаций отмена АСК не требуется, а прерывание аспириновой терапии сопровождается увеличением периоперационного риска ИМ и смерти, но уровень и класс доказательности более низкие — класс IIb, уровень доказательности B [8, 9]. В связи с этим, общепринятой практикой во многих отечественных кардиохирургических клиниках является предоперационная отмена антиагрегантов и назначение прямых антикоагулянтов. Хирургические вмешательства являются причиной отмены аспирина приблизительно у 30-40 % пациентов. Причинами подобного несоответствия между реальной клинической практикой и рекомендациями по предоперационной подготовке пациентов являются опасения увеличения объема кровопотери во время операции и учащение геморрагических осложнений в раннем послеоперационном периоде.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** явилось сравнение ранних результатов операций КШ, проведенных у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), без отмены и с отменой аспирина в предоперационном периоде и назначением переходной терапии гепарином с позиции эффективности профилактики ишемических и геморрагических событий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе кардиохирургической клиники ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Объектом регистрового наблюдательно-исследования явились 327 пациентов с ИБС (средний возраст $61,9 \pm 6,7$ лет), поступивших в клинику с целью проведения планового первичного КШ, подписавших информированное согласие на участие в данном исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом учреждения.

В исследование не включались пациенты с острым коронарным синдромом, с необходимостью применения двойной антитромбоцитарной терапии, при проведении сочетанных вмешательств на клапанном аппарате сердца/магистральных сосудах и повторном вмешательстве на сердце.

Корреспонденцию адресовать:

КРИВОШАПОВА Кристина Евгеньевна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: +7-905-963-40-48.
E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

По принципу сохранения в предоперационном периоде приема аспирина пациенты были разделены на две группы. В первую группу были включены 103 пациента, которые продолжили прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75-100 мг в сутки вплоть до оперативного вмешательства (группа аспиринотерапии). Группу сравнения составили 224 пациента, которым за 5 дней до КШ отменяли аспирин в дозе 75-100 мг и назначали эноксапарин в дозе 0,8 мл в сутки. После оперативного вмешательства пациенты обеих групп получали АСК в дозе 325 мг в сутки в течение 7 дней, затем переводились на АСК в дозе 75-100 мг в сутки. Решение о сохранении в предоперационном периоде АСК принимал кардиолог, основываясь на отношении пациента в разряде высокого сердечно-сосудистого риска: с клиникой стенокардии III-IV функционального класса, стенозом ствола левой коронарной артерии более 50 %, трехсосудистым поражением коронарных артерий со стенозами более 70 %, а также острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу или чрескожным коронарным вмешательством со стентированием либо без него в течение предыдущих 12 месяцев. Пациенты группы сравнения были представлены больными с менее отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. По остальным анамнестическим данным, коморбидной патологии, параклиническим характеристикам, медикаментозной терапии группы сравнения были сопоставимы. Пациенты обеих групп получали стандартную терапию ИБС.

Клиническая и функциональная характеристика двух групп сравнения приведена в таблице 1.

Операции КШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) или без него проводились согласно стандартным протоколам, принятым в учреждении. Забор внутренних грудных артерий (ВГА) и венозных шунтов осуществлялся по стандартным методикам. После пережатия аорты производилась антеградная либо ретроградная кардиоплегия. Для реваскуляризации передней нисходящей артерии (ПНА) методом выбора являлось наложение анастомоза между левой ВГА и ПНА, реваскуляризация других коронарных артерий в основном проводилась с использованием аутовенозных шунтов. При использовании ИК поддерживался уровень гематокрита более 20 %. Экстубация всех пациентов проводилась в отделении интенсивной терапии при достижении стабильности гемодинамических показателей. По длительности ИК и пережатия аорты, применению внутриаортальной баллонной контрпульсации, а также частоте реконструкций левого желудочка группы сравнения значительно не различались (табл. 2).

Аналізу подверглись клиничко-анамнестические и инструментальные показатели, результаты хирургического вмешательства, развитие в периоперационном периоде осложнений, в качестве критериев оценки использовались следующие определения:

- кровотечением считались все случаи кровопотери (повышенное геморрагическое отделяемое по дре-

Таблица 1
Клиническая характеристика изучаемой популяции
Table 1
Clinical and demographic data of the study population

Показатели	Группа аспиринотерапии (n = 103)	Группа с отменой аспирина (n = 218)	p
Мужчины/женщины	77/26	176/42	0,06
Возраст, лет	61,9 ± 6,7	60,1 ± 7,7	0,49
Нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда, n (%)	19 (18,5)	5 (2,3)	0,01
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	65 (68,3)	148 (67,9)	0,40
ОНМК ¹ в анамнезе, n (%)	6 (5,8)	14 (6,4)	0,84
Атеросклероз периферических артерий, n (%)	36 (35,0)	26 (11,9)	0,02
Хроническая болезнь почек, n (%)	35 (34,0)	33 (15,1)	0,01
Сахарный диабет, n (%)	27 (26,2)	43 (19,7)	0,02
Язвенная болезнь желудка/ДПК ² , n (%)	21 (20,4)	36 (16,5)	0,40
Стеноз ствола ЛКА ³ , n (%)	34 (33,0)	43 (19,4)	0,01

Примечание (Note): ¹ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения (ACVA - acute cerebrovascular accident);

²ДПК - двенадцатиперстная кишка (Duodenum); ³ЛКА - левая коронарная артерия (LCA - left coronary artery).

Сведения об авторах:

КРИВОШАПОВА Кристина Евгеньевна, аспирант, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России; лаборант-исследователь, лаборатория патологии кровообращения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

АЛТАРЕВ Сергей Сергеевич, к.м.н., ст. науч. сотрудник, лаборатория реабилитации отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

ПОДАНЕВА Юлия Евгеньевна, аспирант, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ПЛОТНИКОВ Георгий Павлович, д.м.н., ведущий науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

БАРБАРАШ Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИ КПССЗ; зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

Таблица 2
Характеристика операционного периода
Table 2
Intraoperative parameters during surgery

Показатели	Группа аспиринотерапии (n = 103)	Группа с отменой аспирина (n = 218)	P
Применение ИК ¹ , n (%)	98 (95,1)	196 (89,9)	0,12
Реконструкция ЛЖ ² , n (%)	10 (9,7)	16 (7,3)	0,24
Применение ВАБК ³ , n (%)	2 (1,9)	6 (2,8)	0,09
Длительность ИК ¹ , мин.	87,0 ± 26,7	88,1 ± 27,2	0,18
Длительность пережатия аорты, мин. (%)	53,4 ± 20,7	50,9 ± 22,0	0,28
Минимальная температура тела, t (%)	35,26 ± 0,56	35,50 ± 0,57	0,48

Примечание (Note): ¹ИК - искусственное кровообращение (CPB - cardiopulmonary bypass); ²ЛЖ - левый желудочек (left ventricle);

³ВАБК - внутриаортальная баллонная контрпульсация (IABP - intra-aortic balloon pump counterpulsation).

нажам 700 мл и более в сутки, кровотечение из области раны, макрогематурия, желудочно-кишечные кровотечения) и развитие ОНМК по геморрагическому типу в интра- и раннем послеоперационном периоде КШ, независимо от вызвавшей их причины;

- ишемическим событием считались все случаи развития ИМ и ОНМК по ишемическому типу в предоперационном, интра- и раннем послеоперационных периодах;
- в предоперационном периоде КШ также оценивалось развитие ОКС, что в большинстве случаев приводило к смене технологии на экстренное ЧКВ;
- ИМ считался обусловленным хирургическим вмешательством в том случае, если происходило увеличение концентрации биохимических маркеров некроза миокарда в крови, превышающее в 5 раз исходный уровень данных показателей, плюс появление новых патологических зубцов Q, либо блокады левой ножки пучка Гиса по ЭКГ, или подтвержденного ангиографически тромбоза шунта, либо какой-то коронарной артерии больного [10].

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 13.0. Все номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов. В случаях, когда ожидаемое количество наблюдений в одной из ячеек таблицы сопряженности было меньше 5, применялся точный критерий Фишера. Все интервальные переменные представлены в виде «среднего значения ± стандартное отклонение». Проверка однородности двух выборок осуществлялась с исполь-

зованием критерия Манна-Уитни. Критически значимым принимался двусторонний уровень значимости $p < 0,05$ (5 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты в группе с продолженной в предоперационном периоде аспиринотерапией подверглись КШ. Среди пациентов с отменой аспирина у шести (2,7 %) за 2-3 суток до хирургического вмешательства развились ишемические события: у четырех (1,8 %) — острый коронарный синдром (ОКС) с проведением экстренного ЧКВ без развития ИМ и у двух пациентов (0,9 %) — ОНМК по ишемическому типу. Таким образом, из 224 пациентов группы без аспиринотерапии КШ подверглись только 218 человек, в связи с развившимися в предоперационном периоде ишемическими событиями. В группе аспиринотерапии, несмотря на более высокий исходный риск ишемических событий, неблагоприятных конечных точек перед операцией не развилось.

В интра- и раннем послеоперационном периодах КШ в группе с отменой аспирина в шести (2,8 %) случаях и у двух (2,0 %) пациентов из группы аспиринотерапии развился ИМ. В послеоперационном периоде ни в одной из групп не произошло ОНМК. Таким образом, в госпитальном периоде подготовки и послеоперационной реабилитации ишемические события развились у 12 (5,4 %) пациентов группы с отменой аспирина и только у двух (2,0 %) в группе без его отмены ($p = 0,0001$).

По интраоперационной кровопотере группы сравнения значимо не различались, тем не менее, отде-

Information about authors:

KRIVOSHAPOVA Kristina E., MD, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy; a Researcher, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: ya.kristi89@yandex.ru

ALTAREV Sergey S., MD, PhD, Senior Researcher, Rehabilitation Laboratory, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

PODANEVA Julia E., MD, Postgraduate Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

PLOTNIKOV George P. MD, PhD, Senior Research Associate, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

BARBARASH Olga L., MD, PhD, Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: olb61@mail.ru

ляемое по дренажам в течение первых 6 и 12 часов было значимо выше в группе аспириноотерапии. Суммарная же кровопотеря за 24 часа послеоперационного периода значимо не различалась (табл. 3). Частота проведения гемотрансфузий была значимо более высокой в группе аспириноотерапии, что отразилось и на частоте проведения трансфузий эритроцитарной массы и тромбоцитарного концентрата, в то же время трансфузии свежзамороженной плазмы проводились с сопоставимой частотой в обеих группах. Отмечено, что в случаях проведения гемотрансфузий средний объем использованных компонентов крови на одного пациента значимо не различался в группах аспириноотерапии и с отменой аспирина (табл. 3). Частота проведения рестернотомий по поводу кровотечений была сопоставимой в обеих группах.

По частоте развития послеоперационных пароксизмов фибрилляции/трепетания предсердий, желудочно-кишечных кровотечений и пневмонии, а также по потребности в ремидастиномии сравниваемые группы не различались.

Было зафиксировано два (2,0 %) летальных исхода в группе аспириноотерапии и три (1,4 %) — в группе сравнения ($p = 0,69$), причиной стали кардио-васкулярные ишемические события.

ОБСУЖДЕНИЕ

Периоперационные ишемические события в настоящем исследовании встречались в обеих группах, тем не менее в группе аспириноотерапии — значительно реже. Учитывая высокий сердечно-сосудистый риск пациентов группы аспириноотерапии и, соответственно, ожидаемый менее благоприятный прогноз, отсутствие значимых различий по другим видам осложнений можно расценить как проявление профилактического действия аспирина в отношении развития церебро- и кардио-васкулярных событий. Продолжение приема АСК у пациентов перед плановым КШ ассоциировалось со значимым увеличением послеоперационной кровопотери в течение 6 и 12 часов после вмешательства

а также повышением потребности в проведении гемотрансфузий. Тем не менее, суммарная кровопотеря через 24 часа после операции, а также частота проведения реопераций по поводу кровотечений значимо не различались.

Представленные данные соотносятся, прежде всего, с исследованиями, которые доказали опасность отмены аспирина у пациентов даже со стабильными проявлениями ИБС. В исследованиях Collet J.P. и соавторов [11], Ferrari E. и соавторов [12] оценивали время, прошедшее от момента отмены аспирина до развития острого коронарного синдрома. Ни в одном случае оно не превысило 12 суток (размах от $10,0 \pm 1,9$ до $11,9 \pm 0,8$ дней). В рамках проведенного нами исследования у пациентов даже низкого риска через 3-5 суток после отмены аспирина развились ОКС, что явилось причиной изменения у них тактики реваскуляризации.

Закономерно, наиболее опасна отмена АСК у ранее стентированных пациентов. Результаты же проведенного метаанализа доказали, что прерывание либо нерегулярный прием аспирина приводят к увеличению риска развития кардио-васкулярных событий (отношение шансов (ОШ) 3,1, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8-5,6, $p < 0,001$), особенно в группе пациентов со стентированием коронарных артерий в анамнезе (ОШ 89,8, 95% ДИ 29,9-269,6, $p < 0,001$) [13]. А недавно завершившееся исследование RECO выявило, что прерывание пероральной антитромбоцитарной терапии более чем на пять дней до некардиальной операции у пациентов с имплантированными коронарными стентами является одним из основных независимых предикторов развития церебро- и кардио-васкулярных событий [14]. В нашем исследовании у всех пациентов с наличием стентированной коронарной артерии в предоперационном периоде продолжена терапия аспирином.

Burger W. с соавторами [15] провели обзор клинических исследований, посвященных проблемам кардио-васкулярного риска после предоперационной отмены аспирина относительно риска кровотечений при

Таблица 3
Интра- и послеоперационная кровопотеря. Потребность в гемотрансфузиях
Table 3
Intra- and postoperative blood loss. The rates of blood transfusions

Показатели	Группа аспириноотерапии (n = 103)	Группа с отменой аспирина (n = 218)	P
Интраоперационная кровопотеря, мл	495,2 ± 66,8	490,5 ± 68,6	0,62
Отделяемое по дренажам в течение первых 6 часов после операции, мл	160,2 ± 99,2	124,9 ± 75,4	0,03
Отделяемое по дренажам в течение первых 12 часов после операции, мл	242,4 ± 159,1	176,2 ± 125,2	0,04
Отделяемое по дренажам в течение первых 24 часов после операции, мл	314,7 ± 250,8	250,8 ± 127,4	0,13
Трансфузии компонентов крови, n (%)	94 (91,9)	36 (16,2)	0,03
Трансфузии тромбоцитарного концентрата, n (%)	93 (90,5)	5 (4,1)	0,0002
Трансфузии СЗП ¹ , n (%)	21 (20,3)	30 (10,8)	0,11
Трансфузии эритроцитарной массы, n (%)	25 (25,7)	14 (6,8)	0,002

Примечание (Note): ¹СЗП - свежзамороженная плазма (FFP - fresh frozen plasma).

продолжении его приема, в котором было установлено, что отмена аспирина предшествует развитию 10,2 % от всех случаев острых кардио-васкулярных событий со средним интервалом между прекращением приема препарата и развитием острых цереброваскулярных событий, равным $14,3 \pm 11,3$ дней, острых кардио-васкулярных событий — $8,5 \pm 3,6$ дней.

В 2005 году Bybee K.A. и соавторы опубликовали результаты когортного исследования, включившего 1636 пациентов, которым было проведено первичное КШ. Пациенты были разделены на две группы: получавшие аспирин в течение пяти суток до операции (1316 человек) и не получавшие аспирин (320 человек). В результате госпитальная смертность была ниже в группе аспирина (ОШ 0,34, 95% ДИ 0,15-0,75, $p = 0,007$), при этом значимых различий в частоте гемотрансфузий либо реопераций отмечено не было (ОШ 1,17, 95% ДИ 0,88-1,54, $p = 0,28$). Ретроспективное исследование серии случаев, проведенное Dasey L.J. и коллегами, продемонстрировало 45%-ное снижение периоперационной смертности в группе пациентов, получавших аспиринотерапию до КШ, а Mangano D.T. отметил 65%-ное снижение смертности и 40%-ное снижение частоты развития нефатальных ишемических событий в группе пациентов, получавших аспирин в течение 48 часов до КШ.

Пациенты, ожидающие оперативное вмешательство, особенно с ИБС относятся к группе наивысшего риска развития повторных ишемических событий. Ранее неоднократно проводились попытки определить клинические предикторы развития послеоперационных ишемических осложнений, в частности, ИМ и ОНМК. Так, в исследовании Karimi A. и соавторов было показано, что независимыми факторами, влияющими на послеоперационную смертность и заболеваемость после изолированного КШ, являются анамнез сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), ранее проведенное КШ, высокий функциональный класс стенокардии, фракция выброса левого желудочка менее 31 %, трехсосудистое поражение коронарных артерий либо поражение ствола левой коронарной артерии. Большинство авторов сходятся во мнении, что к подобным факторам относятся пожилой возраст, женский пол, систолическая дисфункция левого желудочка, генерализованный атеросклеротический процесс, перенесенные ранее операции КШ, наличие АГ, СД, почечной дисфункции.

При проведении метаанализа рандомизированных и обсервационных исследований было установлено, что предоперационный прием аспирина увеличивает риск послеоперационных кровотечений. В свою очередь, стали появляться многочисленные работы, в которых отмечается отсутствие повышенного риска кровотечений и/или потребности в гемотрансфузиях в группе пациентов, принимавших аспирин в течение 48 часов до КШ. В исследовании, в которое было включено 12023 пациента, подвергшихся КШ, показано, что в группе пациентов, продолжавших прием аспирина до момента операции (2519 человек), отмечался сопоставимый объем отделяемого по дренажам и потребности в гемотрансфузиях по сравнению с пациентами, прекратившими прием аспирина за пять суток до вмешательства (9504 человек).

В проведенном в 2012 году крупном мета-анализе обсервационных исследований АКШ, включивших данные 557923 пациентов, было показано, что факторами риска проведения вмешательств по поводу послеоперационных кровотечений были пожилой возраст, мужской пол, наличие периферического атеросклероза, дооперационный прием аспирина и срочность/экстренность операции. В то же время, в этой работе было показано, что потребность во вмешательствах по поводу кровотечений связана с повышением относительного риска смерти в послеоперационном периоде (относительный риск 3,27, 95% ДИ 2,44-4,37), ОНМК, необходимостью применения внутриаортальной баллонной контрпульсации (ВАБК), развитием острой почечной недостаточности, инфекций грудной и пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование показывает, что к применению пролонгированной антитромбоцитарной терапии аспирином перед открытыми плановыми вмешательствами на коронарных артериях необходимо подходить индивидуально, учитывая факторы сердечно-сосудистого риска, при этом данная терапия является не менее безопасной альтернативой «стандартной» схемы предоперационной подготовки и исходя из полученных данных более эффективной, что в свою очередь свидетельствует о необходимости ее применения в ежедневной врачебной практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bokeria LA, Gudkova RG, Cardiovascular Surgery – 2013. Diseases and congenital malformations of the circulatory system. M: Bakoulev CCVS RAMS, 2014. 210 p.
2. Choong CK, Gerrard C, Goldsmith KA et al. Delayed re-exploration for bleeding after coronary artery bypass surgery results in adverse outcomes. *Eur. J Cardiothorac. Surg.* 2007; 31: 834-838.
3. Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009; 373: 1849-1860.
4. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction). Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons; endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007; 116: e148-304.

5. Antman EM, Hand M, Armstrong PW et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, writing on behalf of the 2004 Writing Committee). Developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society; endorsed by the American Academy of Family Physicians. *Circulation*. 2008; 117: 296-329.
6. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32(23): 2999-3054.
7. Wright RS, Anderson JL, Adams CD et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57(19): e215-367.
8. Sun JC, Whitlock R, Cheng J et al. The effect of pre-operative aspirin on bleeding, transfusion, myocardial infarction, and mortality in coronary artery bypass surgery: a systematic review of randomized and observational studies. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 1057-1071.
9. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A et al. Perioperative Antiplatelet Therapy. *Am. Fam. Physician.* 2010; 82(12): 1484-1489.
10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal.* 2012; 33: 2551-2567.
11. Collet JP, Himbert F, Steg PG. Myocardial infarction after aspirin cessation in stable coronary artery disease patients. *Int. J. Cardiol.* 2000; 76: 257-258.
12. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P et al. Coronary syndromes following aspirin withdrawal, a special risk for late stent thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 45: 456-459.
13. Biondi-Zoccai GG, Lotrionte M, Agostoni P et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50.279 patients at risk for coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 2667-2674.
14. Albaladejo P, Marret E, Samama CM et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart.* 2011; 97: 1566-1572.
15. Burguer W, Chernitius JM, Kneissl GD et al. Low-dose aspirin for secondary cardiovascular prevention – cardiovascular risks after its perioperative withdrawal versus bleeding risks with its continuation- review a meta-analysis. *J. Intern. Med.* 2005; 257: 399-414.



Статья поступила в редакцию 16.09. 2015 г.

Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ФАКТОРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА И ИХ АССОЦИИИ С НЕДОСТИЖЕНИЕМ ЦЕЛЕВЫХ ЗНАЧЕНИЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В Г. КЕМЕРОВО (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

Проблема артериальной гипертензии является актуальной в современном мире. Несмотря на разнообразие средств для контроля артериального давления, эффективность лечения остается крайне низкой. Часто неудовлетворительный контроль заболевания имеет ассоциацию с кардиоваскулярными факторами риска, определение которых может предоставить информацию, необходимую для разработки наиболее эффективных профилактических мероприятий в различных регионах нашей страны.

Цель – определить частоту выявления и ассоциации синдрома АГ с другими факторами сердечно-сосудистого риска среди жителей г. Кемерово в зависимости от достижения целевых уровней АД.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Выборка сформирована согласно протоколу исследования. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет), отклик составил 81,4 % (1628 человек). В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска рассматривались АГ, курение, наличие СД, гиперхолестеринемия (ГХЭ), ожирение. Для разделения групп по возрасту использованы критерии ВОЗ.

Результаты. 1. Среди обследованных в рамках программы ЭССЕ жителей Кемеровской области в возрасте от 25 до 64 лет повышенный уровень АД зарегистрирован в 43,42 % случаев. Независимо от половой принадлежности повышение АД ассоциировано с увеличением возраста, наличием сахарного диабета 2-го типа, ожирением, у мужчин – также с атерогенной дислипидемией. 2. Среди жителей Кемеровской области с АГ неудовлетворительный контроль АД отмечен в 65,1 % случаев, 31,4 % составили мужчины, 33,7 % – женщины. 3. С недостижением целевых уровней АД среди жителей Кемеровской области были ассоциированы возраст, наличие СД, ожирения. Гендерные особенности

неудовлетворительного контроля АД заключаются в выявленных ассоциациях с СД, ожирением и дислипидемией – у женщин. Независимо от половой принадлежности хуже контролируют АД пациенты старшего возраста.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ; артериальная гипертония; факторы риска; эффективность лечения.

Barbarash O., Karetnikova V., Kochergina A., Indukaeva E., Artamonova G.

Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND ITS ASSOCIATION WITH TARGET BLOOD PRESSURE LEVEL INREACHMENT IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN KEMEROVO

Arterial hypertension is a very actual healthcare issue nowadays. Despite of variety of hypertensive drugs, treatment is still non-effective. Poor control is often associated with cardiovascular risk factors, which identification can provide information to develop effective prevention measures.

Aim – to determine identification frequency of atrial hypertension and its association with another cardiovascular risk factors according to disease control.

Materials and methods. In the frame of Multicenter observational study ECVD-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation) by the unique protocol the investigation of representative selections of adult population at the age of 25-64 y.o. The prevalence of the following risk factors (RF) of cardiovascular diseases is evaluated: high blood pressure, obesity, high total cholesterol, high glucose level or diabetes, smoking (tobacco consumption). To divide population into groups we used the WHO age-criteria.

Results. 1. Elevated BP level was in 43,42 % cases. 2. Among Kemerovo population insufficient disease control was observed in 65,1 % cases – 31,4 % men и 33,7 % – women. 3. Age, diabetes and obesity was associated with poor disease control.

Key words: ECVD-RF; arterial hypertension; risk factors; treatment efficacy.

Артериальная гипертония (АГ) – самостоятельный и широко распространенный фактор сердечно-сосудистого риска. Частота встречаемости АГ в России колоссально велика и, по данным различных авторов, соответствует более 40 миллионам лиц с официально установленным диагнозом [1]. В настоящее время диагностика довольно проста, разработаны и широко изучены препараты для коррекции повышенного артериального давления (АД). Тем не менее, в общей популяции имеется значительная доля лиц с ранее неустановленным диагнозом (не обращались ввиду бессимптомности, либо не прошли назначенное обследование), а также доля лиц с установленным диагнозом, но при этом не достигших целевых показателей АД (не принимают лечение, принимают неадекватную терапию, резистентные гипертоники). И, хотя в целом отмечена положительная динамика в отношении выявляемости и контроля АГ, на настоящий момент остается немалая доля лиц с недостижением целевых цифр АД. В ряде работ показано, что доля лиц с неудовлетворительным контролем АД может достигать 90 % [2].

Очевиден факт, что существуют некие факторы, влияющие на эффективность терапии АГ, устранение их способно улучшить результаты терапии. Кроме того, эти факторы могут различаться в зависимости от пола больного. Так, имеются данные о том, что мужчины чаще бывают недостаточно привержены к выполнению рекомендаций по лечению, в то время как женщины чаще имеют ассоциацию таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ожирение и сахарный диабет 2-го типа, вследствие чего тоже имеют суммарно высокий риск сердечно-сосудистых событий [3]. Вместе с этим в ряде работ показано, что имеются различные патофизиологические

аспекты течения данного заболевания в зависимости от пола [4].

На сегодняшний день не вызывает сомнения необходимость контроля АД как инструмента первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5].

Актуален поиск факторов, ассоциированных с отсутствием достижения целевых уровней АД, так как неуспех лечения может быть обусловлен комплексом объективных и субъективных причин, а воздействие на них потенциально может содействовать достижению целевых цифр АД и, как следствие, снизить риски сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – определить частоту выявления и ассоциации синдрома АГ с другими факторами сердечно-сосудистого риска среди жителей г. Кемерово в зависимости от достижения целевых уровней АД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения города Кемерово в возрасте 25-64 лет. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Выборка согласно протоколу исследования формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений.

В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет), отклик составил 81,4 % (1628 человек).

В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска, достаточно хорошо изученных и используемых в большинстве известных моделей оценки сердечно-сосудистого риска, рассматривались АГ, куре-

Корреспонденцию адресовать:

КОЧЕРГИНА Анастасия Михайловна,
650070, г. Кемерово, пр. Молодежный, д. 8, кв. 142.
Тел.: +7-906-920-93-83.
E-mail: noony88@mail.ru

ние, наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемия (ГХЭ), ожирение. Измерение АД проводили по стандартной методике. За критерий АГ принимали уровень АД, равный или более 140/90 мм рт. ст. либо меньший уровень АД на фоне гипотензивной терапии. Гиперхолестеринемии констатировали при уровне общего холестерина более 5,2 ммоль/л. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг) / рост² (м). К избыточной массе тела или ожирению относили ИМТ более 25,0 кг/м². Также у обследуемых оценивали окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших 1 сигарету и более в день. Наличие СД регистрировалось по данным анкетирования.

Из 1628 обследованных ранее установленный диагноз АГ имели 43,42 % (707 человек). Средний возраст лиц с ранее известным диагнозом АГ составил 51,01 ± 9,77 лет, 51,21 % (362 человека) составили мужчины, 48,79 % (345 человек) — женщины. Среди обследованных лиц не было случаев симптоматической АГ.

Статистический анализ результатов произведен с помощью программ Statistica 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft (США). Для анализа вида распре-

ления количественных данных использовались критерии Колмогорова-Смирнова. Полученные данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Две независимые группы сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия принимались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от показателей систолического АД на момент обследования группы были разделены на лиц с нормальным АД — 1107 человек (452 мужчины и 655 женщин), и АД 140 мм рт. ст. и выше — 521 человек (248 мужчин и 273 женщины). Среди респондентов, демонстрировавших АД от 140 мм рт. ст. и выше, диагноз АГ ранее был установлен у 455 (87,43 %), в то время как впервые зарегистрированное повышение АД было у 12,56 % (66 человек). Особенности ФР ССЗ в группе обследованных респондентов представлены в таблице 1.

Мужчины с повышенным АД были достоверно старше, чаще имели сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию и характеризовались большим ИМТ по сравнению с мужчинами с уровнем АД менее 140 мм рт. ст.

Женщины с повышенным АД, как и мужчины, были достоверно старше, чаще имели сахарный ди-

Таблица 1
Сравнительная характеристика всех обследованных лиц в зависимости от пола ($M \pm m$, n %)

Table 1
Patient's characteristics in order to gender

Показатели	Мужчины (n = 700)			Женщины (n = 928)		
	АД менее 140 мм рт. ст. (n = 452)	АД 140 и более мм рт. ст. (n = 248)	p	АД менее 140 мм рт. ст. (n = 655)	АД 140 и более мм рт. ст. (n = 273)	p
Средний возраст, лет	43,01 ± 11,23	51,07 ± 9,93	0,0000	44,66 ± 11,25	54,38 ± 8,01	0,0000
Активные курильщики	124(27,43)	73(29,43)	0,5737	98(14,96)	26(9,52)	0,0412
СД 2-го типа	10(2,21)	16(6,45)	0,0047	12(1,83)	25(9,15)	0,0000
САД среднее, мм рт. ст.	126,13 ± 9,72	159,07 ± 16,24	0,0000	119,05 ± 12,59	160,48 ± 16,91	0,0000
ДАД среднее, мм рт. ст.	82,93 ± 10,38	98,54 ± 13,45	0,0000	78,62 ± 10,18	96,79 ± 11,59	0,0000
ЧСС средняя, уд/мин	72,91 ± 10,51	76,96 ± 15,34	0,0000	75,01 ± 10,45	78,16 ± 11,43	0,0001
ХС общий, ммоль/л	4,95 ± 1,07	5,28 ± 1,06	0,0001	5,11 ± 1,12	5,61 ± 1,22	0,5464
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,07 ± 1,64	3,8 ± 1,61	0,0352	3,77 ± 0,44	3,78 ± 0,81	0,8090
ИМТ средний, кг/м ²	27,13 ± 6,10	29,61 ± 5,3	0,0000	27,24 ± 5,99	32,96 ± 7,53	0,0000

Примечания: СД - сахарный диабет; САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; ЧСС - частота сердечных сокращений;

ХС - холестерин; ХС ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ - индекс массы тела (индекс Кеттел).

Note: DM - diabetes mellitus; SAD - systolic blood pressure; DAD - diastolic blood pressure; FCC - frequency of cardiac beats; CH - cholesterol; CH-LDLP - cholesterol low density; BMI - body mass index.

Сведения об авторах:

БАРБАРАШ Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: olb61@mail.ru

КАРЕТНИКОВА Виктория Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: tori1071@mail.ru

КОЧЕРГИНА Анастасия Михайловна, науч. сотрудник, лаборатория патологии кровообращения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: poony88@mail.ru

ИНДУКАЕВА Елена Владимировна, к.м.н., науч. сотрудник, лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: indelen@mail.ru

АРТАМОНОВА Галина Владимировна, д.м.н., профессор, зам. директора, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: artamono-va@kemcardio.ru

абет 2-го типа, более высокий ИМТ. Дислипидемия отмечалась у женщин с одинаковой частотой вне зависимости от показателей АД. Распространенность курения у женщин была значимо выше в группе с нормальными цифрами АД, что, по-видимому, объясняется возрастным фактором.

Следующим этапом работы был поданализ лиц с ранее известным диагнозом артериальной гипертензии (табл. 2). Из 707 обследованных целевые показатели систолического АД (менее 140 мм рт. ст.) зафиксированы у 34,9 % (247 человек). Среди пациентов с недостигнутыми целевыми значениями АД (460 человек) средние показатели АД систолического составили $161,1 \pm 16,84$ мм рт. ст.

Выявлены гендерные различия в отношении эффективности контроля АГ: целевые цифры АД были зафиксированы у 56 % мужчин и 44 % женщин ($p = 0,079$), что свидетельствует о тенденции к меньшей эффективности контроля АГ у женщин.

Пациенты, которые на момент обследования имели повышенные значения АД, независимо от пола были достоверно старше.

При проведении поданализа среди мужской популяции (табл. 2) выявлено, что недостижение целевых цифр АД чаще выявлялось у пациентов более старшего возраста. В группе лиц с недостижением целевого АД активное курение встречалось достоверно реже. У мужчин в анализируемых подгруппах не об-

наружено достоверных различий по ИМТ, распространенности сахарного диабета 2-го типа и дислипидемии.

При проведении поданализа среди женской популяции выявлено, что недостижение целевых цифр АД, как и у мужчин, было чаще у пациенток более старшего возраста. Цифры АД выше нормы достоверно чаще регистрировались у пациенток с сахарным диабетом 2-го типа и избыточной массой тела.

При сравнении пациентов с неудовлетворительным контролем артериального давления выяснилось, что женщины были достоверно старше мужчин, реже являлись активными курильщиками, характеризовались более высокими цифрами общего холестерина, но при этом — меньшими цифрами концентрации липопротеидов низкой плотности.

Женщины, имевшие на момент обследования нормальные цифры систолического АД, были также достоверно старше мужчин, имели более высокие значения ОХС и ЛПНП. Мужчины значимо чаще, чем женщины, курили. По остальным показателям достоверных различий не обнаружено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, в настоящее время частота АГ среди женского населения России составляет 40,1 %, среди мужского — 37,2 %. При этом

Таблица 2
Сравнительная характеристика пациентов с ранее установленной артериальной гипертензией ($M \pm m$, n %)
Table 2
Patients with previously established hypertension

Показатели	Мужчины (n = 362)		p	Женщины (n = 345)		p
	АД менее 140 мм рт. ст. (n = 140)	АД 140 и более мм рт. ст. (n = 222)		АД менее 140 мм рт. ст. (n = 107)	АД 140 и более мм рт. ст. (n = 238)	
Средний возраст, лет	45,72 $\pm$ 10,85	51,39 $\pm$ 9,39	0,0000	49,71 $\pm$ 9,05	54,36 $\pm$ 8,12	0,0000
Активные курильщики	56(40)	64(28,82)	0,0284	14(13,08)	25(10,5)	0,4541
СД 2-го типа	6(4,28)	16(7,2)	0,2579	1(0,93)	23(9,66)	0,0009
САД среднее, мм рт. ст.	132,21 $\pm$ 6,73	141,15 $\pm$ 16,67	0,0000	128,79 $\pm$ 9,36	162,02 $\pm$ 19,97	0,0000
ДАД среднее, мм рт. ст.	91,82 $\pm$ 9,28	99,9 $\pm$ 13,05	0,0000	89,45 $\pm$ 9,56	98,04 $\pm$ 11,32	0,0000
ЧСС средняя, уд/мин	75,25 $\pm$ 10,85	76,93 $\pm$ 15,78	0,2697	76,4 $\pm$ 11,84	79,12 $\pm$ 11,14	0,0404
ХС общий, ммоль/л	5,18 $\pm$ 1,04	5,34 $\pm$ 1,04	0,1503	5,52 $\pm$ 1,27	5,58 $\pm$ 1,22	0,6768
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,56 $\pm$ 1,24	3,9 $\pm$ 1,31	0,8275	3,43 $\pm$ 0,34	3,81 $\pm$ 0,87	0,4241
ИМТ средний, кг/м ²	29,26 $\pm$ 6,34	29,75 $\pm$ 5,28	0,4273	30,2 $\pm$ 6,78	33,28 $\pm$ 7,6	0,0004

Примечание: см. Таблицу 1. DM - diabetes mellitus; SAD - sistolic blood pressure; DAD - diastolic blood pressure; FCC - frequency of cardiac beats; CH - cholesterol; CH- LDLP - cholesterol low density; BMI - body mass index.

Information about authors:

BARBARASH Olga L., MD, PhD, Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: olb61@mail.ru

KARETNIKOVA Viktoria N., MD, PhD, Chief, Department of circulation pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: tori1071@mail.ru

KOCHERGINA Anastasia M., MD, Research Associate, Department of Circulation Pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: noony88@mail.ru.

INDUKAEVA Elena V., MD, PhD, Research Associate, Department of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: indelen@mail.ru

ARTAMONOVA Galina V., MD, PhD, Deputy Director for Research, Head of Department of Optimization of Medical Care in Cardiovascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: artamonova@kemcardio.ru

по прогнозам специалистов количество больных АГ будет постоянно увеличиваться и к 2025 г. в развивающихся странах предположительно достигнет 1,5 млрд. человек, в развитых странах — 413 млн. Несмотря на наличие множества эффективных антигипертензивных препаратов, контроль АД у больных АГ удастся достичь далеко не всегда: в США в популяционном регистре NHANES II (1976–1980) количество таких пациентов не превышало 10 %, в NHANES IV (1991–1994) — 27,4 %, а по данным JNC-7 (1999–2000) — 34 %.

По результатам обследования жителей Кемеровской области, выполненного в рамках исследования ЭССЕ, установлено, что доля лиц с ранее диагностированной АГ, не достигших целевых цифр АД, составила 65,06 %. Среди лиц с неудовлетворительным контролем АД 51,73 % приходится на долю женщин. Однако, в выборке в целом из 1628 человек доля женщин оказалась больше — 57,1 %. В целом по Кемеровской области отмечена более высокая распространенность АГ, вне зависимости от пола и возраста обследованных, чем по России в целом [6].

Проблема неудовлетворительного контроля АГ актуальна не только для России, но и для других стран. По данным ряда зарубежных авторов, доля лиц с артериальной гипертензией, не достигающих целевого АД, варьирует от 15 до 80 % [7]. В качестве факторов, потенциально влияющих на достижение целевых значений АД, активно обсуждаются возраст пациентов, половая принадлежность, социальный статус, приверженность к лечению. Так, в ряде работ ранее было установлено, что приверженность к лечению имеет половозрастные и социальные различия. Гораздо более последовательно лечатся женщины, пожилые люди, лица с высоким уровнем образования и дохода по сравнению с мужчинами, людьми молодого/среднего возраста и лицами с низким уровнем образования и дохода [8]. В то же время, в литературе встречаются противоречивые данные о гендерных различиях в отношении приверженности к терапии и, соответственно, достижения целевого АД. По данным С.А. Шальной с соавторами, менее приверженными к терапии являются женщины, в то время как по результатам другого исследования, на современном этапе адекватный контроль АД зарегистрирован только у 9,4 % мужчин и 13 % женщин [9]. По результатам настоящего исследования мужчины и женщины с не достижением целевых цифр АД встречались одинаково часто.

Кроме того, возраст пациентов с АГ, согласно представленным результатам, ассоциирован с неудовлетворительным контролем АД как среди мужчин, так и среди женщин. При этом следует подчеркнуть выявленную закономерность связи возраста с другими факторами сердечно-сосудистого риска. По результатам различных наблюдений, пациенты пожилого возраста чаще характеризуются коморбидностью, наличием сахарного диабета, а также являются социально не защищенным контингентом, что, в свою очередь, может оказывать отрицательное влияние на приверженность к лечению [10,11].

Ряд других работ, напротив, показывает, что в сравнении с молодыми пациентами, пожилые, особенно женщины, характеризуются более выраженной приверженностью к выполнению рекомендаций врача, вместе с этим значимо реже курят, чаще характеризуются наличием сахарного диабета и дислипидемии [12].

Также установлено, что распространенность курения ожидаемо выше среди мужчин, как в группе лиц с удовлетворительным контролем АД, так и среди лиц с недостижением целевых показателей АД. Интересным представляется тот факт, что среди мужчин с ранее установленным диагнозом АГ активные курильщики достоверно чаще демонстрировали АД менее 140 мм рт. ст., чем не курящие мужчины (40 % vs 28,82 %, $p = 0,0284$). Вместе с этим, распространенность курения снижалась с увеличением возраста обследуемых, поэтому можно считать неудовлетворительный контроль АД влиянием возраста, нежели предполагать «протективное» влияние курения на течение АГ.

Позиции курения как фактора риска, по результатам проведенного анализа, можно назвать спорными. С одной стороны, не вызывает сомнений отрицательное влияние курения на течение ССЗ [13], с другой — согласно полученным результатам, курящие пациенты значимо чаще имели не только нормальные показатели артериального давления, но и менее выраженное ожирение. Одна из причин такой закономерности — возрастной фактор, который ассоциируется как со снижением распространенности курения, так и ожирения.

Выявлены гендерные различия в ассоциации избыточной массы тела с неэффективным контролем АГ — в то время как у мужчин ИМТ был одинаковым вне зависимости от эффективности контроля АД, среди женщин этот показатель был достоверно выше в группе с повышенным артериальным давлением. Женщины, включенные в настоящее исследование, имели в целом более высокую распространенность избыточной массы тела, чем мужчины. Известно, что избыточная масса тела является не только доказанным ФР ССЗ, но и состоянием, затрудняющим лечение гипертонии [14]. Можно предположить, что влияние этого фактора более выражено у женщин, чем у мужчин.

Согласно данным литературы и собственным практическим наблюдениям, в настоящее время наиболее часто пациенты имеют не один фактор риска, а их ассоциацию. Например, более высокая распространенность курения среди мужчин ведет к ассоциации двух факторов риска (мужской пол и курение). У женщин же, более склонных к избыточной массе тела, наблюдается ассоциация «метаболических» факторов риска: нарушений углеводного обмена, дислипидемии, инсулинорезистентности.

Несмотря на то, что именно мужской пол является признанным фактором сердечно — сосудистого риска, неоспоримо, что пациенты женского пола также требуют повышенного внимания ввиду ряда особенностей. Так, известно, что пациенты женско-

го пола к моменту манифестации сердечно-сосудистого заболевания достоверно старше мужчин, вместе с этим более склонны иметь повышенную массу тела и нарушения углеводного и липидного обменов [14].

Таким образом, не имея одного — гендерного фактора риска, женщины сочетают в себе несколько не менее значимых факторов риска: АГ, пожилой возраст, сахарный диабет, дислипидемию и ожирение [15].

Таким образом, артериальная гипертензия в настоящее время занимает обособленную позицию, являясь одновременно и фактором риска, и фоновым заболеванием, и самостоятельной нозологией. Полученные нами результаты в очередной раз доказывают, что наиболее рациональным подходом к диагностике и лечению больного на современном этапе является индивидуализированный подход к выбору терапевтических и профилактических мероприятий [16].

ВЫВОДЫ:

1. Среди обследованных в рамках программы ЭССЕ жителей Кемеровской области в возрасте от 25 до 64 лет повышенный уровень АД зарегистрирован в 43,42 % случаев. Независимо от пола, повышение АД ассоциировано с увеличением возраста, наличием сахарного диабета 2-го типа, ожирением, у мужчин — также с атерогенной дислипидемией.
2. Среди жителей Кемеровской области с АГ неудовлетворительный контроль АД отмечен в 65,1 % случаев: 31,4 % составили мужчины и 33,7 % — женщины.
3. С недостижением целевых уровней АД среди жителей Кемеровской области были ассоциированы возраст, наличие СД, ожирения. Гендерные особенности неудовлетворительного контроля АД — выявление ассоциаций с СД, ожирением и дислипидемией у женщин. Независимо от пола, хуже контролируют АД пациенты старшего возраста.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА:

1. Pogosova GV, Koltunov IE. Compliance to Treatment of Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease – Key Condition of Lowering of Cardiovascular Mortality. *Cardiology*. 2007; 47(3): 79-84. Russian (Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности //Кардиология. 2007. Т. 47, № 3. С. 79-84).
2. Pogosova GV, Belova YuS, Roslavl'tseva AN. Arterial hypertension and coronary heart disease treatment compliance – a key factor in cardiovascular mortality reduction. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2007; 6(1): 99-104. Russian (Погосова Г.В., Белова Ю.С., Рославцева А.Н. Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца – ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. Т. 6, № 1. С. 99-104).
3. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JN, Koloda JA. Central and humoral mechanisms for arterial hypertension in women. *Systemic hypertension*. 2015; 12(1): 76-82. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н., Колода Ю.А. Центральные и гуморальные механизмы формирования артериальной гипертензии у женщин //Системные гипертензии. 2015. Т. 12, № 1. С. 76-82).
4. Podzolkov VI, Bragina AE, Rodionova JN. Gender characteristics of leptin concentration and intrarenal hemodynamics in patients with arterial hypertension and obesity. *Systemic hypertension*. 2011; 2: 42-46. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е., Родионова Ю.Н. Гендерные особенности концентрации лептина и внутрипочечной гемодинамики у больных эссенциальной артериальной гипертензией и ожирением //Системные гипертензии. 2011. № 2. С. 42-46).
5. Oganov RC, Pogosova GV, Koltunov IE, Belova YuS, Vygodin VA. RELIPH – REGularnoye Letcheniye I ProPHylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. *Cardiology*. 2007; 5: 58-66. Russian (Оганов Р.Г., Выгодин В.А., Погосова Г.В., Соколова Я.В., Колтунов И.Е., Белова Ю.С. РЕЛИФ – Регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I //Кардиология. 2007. № 5. С. 58-66).
6. Balanova IuA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive medicine*. 2014; 17(5): 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ //Профилактическая медицина. 2014. Т. 17, № 5. С. 42-52).
7. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancia G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertension*. Published online before print July 27, 2015; DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05463.
8. Oganov RG, Gilyarevsky SR, Ageev FT et al. How to improve adherence to treatment of the patient with hypertension. Available at: <http://health-ua.com/article/2682.html> (accessed 10.09.2015). Russian (Оганов Р.Г., Гиляревский С.Р., Агеев Ф.Т. и др. Как улучшить приверженность к лечению пациента с артериальной гипертензией.) <http://health-ua.com/article/2682.html> (дата обращения 10.09.2015).
9. Jokisalo E, Enlund H, Halonen P et al. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy. *Blood Press*. 2003; 12(1): 49-55.
10. Philippova YM. Adherence of patients with arterial hypertension and ways to improve it. *Journal of Smolensk State Medical Academy*. 2012; (1): 63-67. Russian (Филиппова Ю.М. Комплаентность больных артериальной гипертензией и пути ее улучшения //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2012. № 1. С. 63-67).
11. Harkov EI, Davidov EL, Shulmin AV. Aged patients and hypertension: peculiarities of disease and treatment (Part 1). *Siberian Medical Review*. 2010; (5/65): 3-7. Russian (Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Шульмин А.В. Пожилой пациент и артериальная гипертензия: особенности течения и терапии. Сообщение 1й. //Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 5(65). С. 3-7).

12. Badykin DV. Novel pathways for atrial hypertension treatment in the elderly. *News of Medicine and Pharmacy*. 2011; (1/359): 42-44. Russian (Бадыкин Д.В. Новые возможности лечения артериальной гипертензии у пожилых пациентов. *Новости медицины и фармации*. 2011. № 1(359). С. 42-44).
13. Nevzorova VA, Zaharchuk NV, Agafonova IG, Sarafanova NS. Features of arterial hypertension and smoking-related cerebrovascular dysfunction. *Pacific Medical Journal*. 2013; (4): 9-16. Russian (Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и курении // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 9-16).
14. Chazova IE, Zhernakova YuV, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Yarovaya EB, Konradi AO et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients With Arterial Hypertension. *Cardiology*. 2014; 54(10): 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014. Т. 54, № 10. С. 4-12).
15. Dubinina EA, Rotar OP, Moguchaia EV, Boyarinova MA, Kolesova EP, Selikova AYU et al. Metabolic syndrome and cognitive dysfunctions in older adults: women are a risk group. *Arterial hypertension*. 2014; 20(4): 238-248. Russian (Дубинина Е.А., Ротарь О.П., Могучая Е.В., Бояринова М.А., Колесова Е.П., Селикова А.Ю. и др. Метаболический синдром и когнитивные дисфункции у лиц пожилого возраста: женщины – группа риска // *Артериальная гипертензия*. 2014. Т. 20, № 4. С. 238-248).
16. Skripchenko AE, Indukayeva EV, Ogarkov MYu, Maximov SA, Mulerova TA, Artamonova GV. Gender features of violations of a lipidic exchange and smoking among unorganized population of city dwellers. *Complex issues of cardiovascular disease*. 2014; (3): 77. Russian (Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Огарков М.Ю., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Артамонова Г.В. Гендерные особенности нарушений липидного обмена и курения среди неорганизованной популяции городских жителей // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014. № 3. С. 77).
17. Podzolkov VI, Bragina AE. Features of treatment of arterial hypertension at women. *Doktor.Ru*. 2013; 6(84): 5-9. Russian (Подзолков В.И., Брагина А.Е. Особенности лечения артериальной гипертензии у женщин // *Доктор.Ру*. 2013. № 6(84). С. 5-9).



Статья поступила в редакцию 09.11.2015 г.

Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Жучкова Е.А., Барбараш Л.С.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОПРОТЕЗОВ «КЕМАНГИОПРОТЕЗ», МОДИФИЦИРОВАННЫХ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ, В ИНФРАИНГВИНАЛЬНОЙ ПОЗИЦИИ

Предмет исследования – биологические протезы «КемАнгиопротез».

Цель исследования – изучение результатов отдаленной проходимости в инфраингвинальной позиции биопротезов артерий «КемАнгиопротез» модифицированных низкомолекулярным гепарином.

Методы исследования. В период с 2010 г. до 2014 г. выполнено 67 реконструкций инфраингвинальных артерий с применением биопротезов «КемАнгиопротез», модифицированных низкомолекулярным гепарином «Клексан». Всем пациентам биопротезы имплантировали в бедренно-надколенную позицию. Все пациенты были взяты под диспансерное наблюдение с интервалом обследования 3-6 месяцев у ангиохирурга и кардиолога. При каждом посещении исследовали функцию биопротеза методом дуплексного сканирования.

Основные результаты. Средний срок наблюдения составил $38 \pm 4,1$ мес. Средний балл оттока составил $5,3 \pm 1,3$ балла по Rutherford. В госпитальном периоде летальных исходов не было. Тромбозы биопротезов были выявлены в различные сроки после операции у 12 (18,8 %) пациентов. Ранние тромбозы (до 3 мес.) диагностировали у 1 (1,5 %), в отсроченном периоде (до 18 мес.) – у 7 (10,9 %), в позднем послеоперационном периоде – у 4 (6,2 %) пациентов. Исходами тромбозов явились: сохранение конечности с ишемией 2Б – у 2 пациентов, ампутация нижней конечности – у 5, реконструктивные операции – у 5. Через 36 месяцев были проходимы 80 % протезов, что сопоставимо с применением аутовены.

Область применения – сосудистая хирургия.

Заключение. Применение «КемАнгиопротезов», модифицированных низкомолекулярным гепарином «Клексан», может быть рекомендовано как метод выбора для снижения риска отдаленных осложнений инфраингвинальных артериальных реконструкций.

Ключевые слова: биопротез артерий; тромбоз; аневризмы; сосудистая хирургия.

Burkov N.N., Kudryavtseva Yu.A., Zhuchkova E.A., Barbarash L.S.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

LONG-TERM RESULTS OF APPLICATION OF BIOPROSTHESES «KEMANGIOPROSTHESIS»
MODIFIED LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN, IN INFRAINGUINAL POSITION

Research subject – biological prostheses KemAngioprostheses.

Objective – to study the results of long-term patency of the infrainguinal arterial grafts (KemAngioprostheses) treated with low molecular weight heparin.

Research methods. During the period from 2010 to 2014 we performed 67 infrainguinal arteries reconstructions of with bioprostheses KemAngioprostheses treated with low molecular weight heparin Clexane. Bioprostheses were implanted in femoral-patellar position in all the subjects.

All the subjects were taken under dispensary observation with examination interval of 3-6 months by a vascular surgeon and cardiologist. At every visit graft's patency was examined by a duplex scanning.

Results. The mean follow-up period was $38 \pm 4,1$ months. Mean Rutherford class was $5,3 \pm 1,3$ points. During the hospital stay period no deaths occurred. Grafts' thromboses were detected in various times after surgery in 12 (18,8 %) subjects. Early thromboses (up to 3 months) were diagnosed in 1 (1,5 %) subject, in the delayed period (up to 18 months) – in 7 (10,9 %) subjects, in late postoperative period – in 4 (6,2 %) subjects. Thromboses outcome of the were limb preservation with 2B ischemia – in 2 subjects, lower limb amputation – in 5 subjects, reconstructive operations – in 5 subjects. In 36 months 80 % of prostheses were patent, which is comparable to autovein application.

Application field – vascular surgery.

Conclusion. Application of KemAngioprostheses treated with low molecular weight heparin Clexane can be recommended as a method of choice for reducing the risk of long-term outcomes of infrainguinal arteries reconstructions.

Key words: arterial graft; thrombosis; graft aneurysms; vascular surgery.

Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей встречаются у 2-3 % населения, что составляет около 20 % среди сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Оптимальным способом лечения пациентов с выраженной ишемией нижних конечностей является реваскуляризация. Количество пациентов с критической ишемией нижних конечностей неуклонно растет – по данным общества ангиологов и сосудистых хирургов количество артериальных реконструкций ежегодно увеличивается в среднем на 10 % [2].

При бедренно-подколенных реконструкциях лучшие результаты наблюдаются при использовании аутовены, проходимость которой к 5 годам функционирования на 20-25 % выше, чем при использовании синтетических и биологических протезов [3]. Однако в 25 % случаев по различным причинам, большая подкожная вена оказывается непригодной для использования [4]. Сегодня существует возможность улучшения результатов использования сосудистых протезов, например, путем повышения их гемосовместимости посредством различных модификаций [5].

Сердечно-сосудистая хирургия в Кемеровском кардиологическом центре располагает 40-летним опытом клинического применения биопротезов. За этот период использовали различные подходы к материалу и его консервации [5], а также к показаниям для их имплантации [6]. Технология производства биопротезов артерий включает консервацию в растворе диглицидилового эфира этиленгликоля и последующую антитромботическую модификацию нефракционированным гепарином. Ранее нами был представлен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных (до 18 месяцев) результатов применения биопротезов, модифицированных нефракционированным гепарином и низкомолекулярным гепарином эноксапарином натрия (Клексан) [7]. Ре-

зультаты проведенного анализа показали преимущество новой технологии, что позволило улучшить проходимость биопротеза в сроки до 18 месяцев и увеличить количество функционирующих протезов с 68 % до 83 %.

Цель настоящей работы – оценка отдаленных результатов применения биопротезов, модифицированных эноксапарином натрия, в период с 2010 по 2014 гг.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 2010 г. до 2014 г. в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний было оперировано 64 пациента, у 3 пациентов оперативное вмешательство проведено на обеих конечностях. В целом выполнено 67 реконструкций инфраингвинальных артерий с применением биопротезов «КемАнгиопротез», модифицированных низкомолекулярным гепарином – эноксапарином натрия. Всем пациентам биопротезы имплантировали в бедренно-надколенную позицию.

Среди оперированных больных преобладали пациенты мужского пола – 86 %, средний возраст составил $62,1 \pm 1,8$ лет (табл. 1). Из клинической характеристики видно, что большинство пациентов имели мультифокальное поражение артериального русла. Так, сопутствующую ишемическую болезнь сердца (ИБС) имели 56 %, а цереброваскулярная болезнь (ЦВБ) была выявлена у 81 % пациента, по поводу которых более половины (62,4 %) наблюдаемых пациентов перенесли ранее реваскуляризацию коронарных артерий и реконструктивные операции на экстракраниальных артериях.

Следует отметить, что практически половина больных (45 %) имела критическую степень ишемии нижних конечностей. Ишемия 2Б ст. (по Фонтейну-Покровскому) была диагностирована у 55 % пациентов. Средний балл оттока составил $5,3 \pm 1,3$ балла по Rutherford (табл. 1).

Средний срок наблюдения составил $38 \pm 4,1$ мес. Все пациенты были взяты под диспансерное наблюдение с интервалом обследования 3-6 месяцев у ан-

Корреспонденцию адресовать:

БУРКОВ Николай Николаевич,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-46-15.
E-mail: burkovn79@mail.ru

Таблица 1
Характеристика оперированных пациентов
Table 1
Characteristics of operated patients

Показатель	(n = 64)	
	абс.	%
Мужчины	55	86
Женщины	9	14
Возраст, лет	62,1 ± 1,8	
Сопутствующие заболевания		
Ишемическая болезнь сердца	36	56
Цереброваскулярная болезнь	52	81
Сахарный диабет	18	28
Ранее перенесенные операции на других бассейнах		
Аортокоронарное шунтирование	21	33
Чрезкожное коронарное вмешательство	6	9,4
Каротидная эндалтерэктомия	13	20
Ранее перенесенные операции на реваскуляризуемой конечности		
На путях «притока»	12	19
Инфраингвинальные реконструкции	11	17
Степень ишемии конечности		
Хроническая IIб ст.	35	55
Хроническая III ст.	23	36
Хроническая IV ст.	6	9
Состояние путей «оттока» на голени по Rutherford		
Хорошие	21	33
Удовлетворительные	38	59
Плохие	5	8
Средний балл «оттока»	5,3 ± 1,3	
Состояние путей «притока»		
Хорошие	47	73,4
Удовлетворительные (умеренные стенозы подвздошных артерий)	17	26,6

гиохирурга и кардиолога. При каждом посещении исследовали функцию биопротеза методом дуплексного сканирования. Дуплексное сканирование артерий (с цветным доплеровским картированием кровотока и импульсной доплерографией) выполняли на аппарате Vivid 7 Dementia GE линейным датчиком с частотой 5 и 10 МГц.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.10.2010). Данные по среднему возрасту пациентов, срокам наблюдения и среднему баллу оттока, представлены как среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (±m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В госпитальном периоде летальных исходов не было. Тромбозы биопротезов были выявлены в различные сроки после операции у 12 (18,8 %) пациентов (табл. 2). Ранние тромбозы (до 3 мес.) диагностировали у 1 (1,5 %), в отсроченном периоде (до 18 мес.) — у 7 (10,9 %), в позднем послеоперационном периоде — у 4 (6,2 %) пациентов. Исходами тромбозов явились: сохранение конечности с ишемией 2Б — у 2, ампутация нижней конечности — у 5, реконструктивные операции — у 5 пациентов. По данным литературы, отдаленные результаты выполнения бедренно-надколенного шунтирования, то есть с наложением дистального анастомоза с проксимальной порцией подколенной артерии, синтетическим протезом и аутовеной через 36 месяцев составляют 70 % и 80 %, соответственно [8]. Сравнивая с результатами, полученными в нашем исследовании, через 36 месяцев были проходимы 80 % протезов, что сопоставимо с применением аутовены.

Низкую частоту ранних тромботических осложнений при использовании биопротезов можно объяснить улучшением гемосовместимых свойств «новых» биопротезов. Известно, что низкомолекулярные гепарины более эффективно предупреждают тромботические осложнения в реконструктивной хирургии в клинической практике [9]. В эксперименте также было доказано, что модификация биоматериала эноксапарина натрия более эффективно препятствует активации тромбоцитов в первые минуты контакта с кровью, по сравнению с нефракционированным гепарином [10]. В дальнейшем данный эффект поддерживается преимущественной сорбцией альбумина и формированием ровного слоя адсорбированных белков крови на поверхности биопротеза.

Основной причиной тромбоза биопротезов в отсроченном периоде является рестеноз, вызванный гиперплазией неоинтимы в зоне анастомозов [11]. Учитывая высокую турбулентность потока крови в зоне анастомозов, рельеф внутренней поверхности биопротезов играет большую роль. Чем грубее и неоднороднее рельеф, тем выше его избирательная сорбционная активность в отношении фибриногена и высокомолекулярных иммуноглобулинов, провоцирующих тромбообразование. Низкомолекулярный гепарин — эноксапарин натрия — формирует ровный «ячеистый» рельеф на внутренней поверхности биопротеза (рис.), что способствует развитию более ровного и тонкого слоя неоинтимы, профилируя ее гиперплазию и развитие рестеноза.

Сведения об авторах:

БУРКОВ Николай Николаевич, к.м.н., науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярного биопротезирования, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: burkovn79@mail.ru

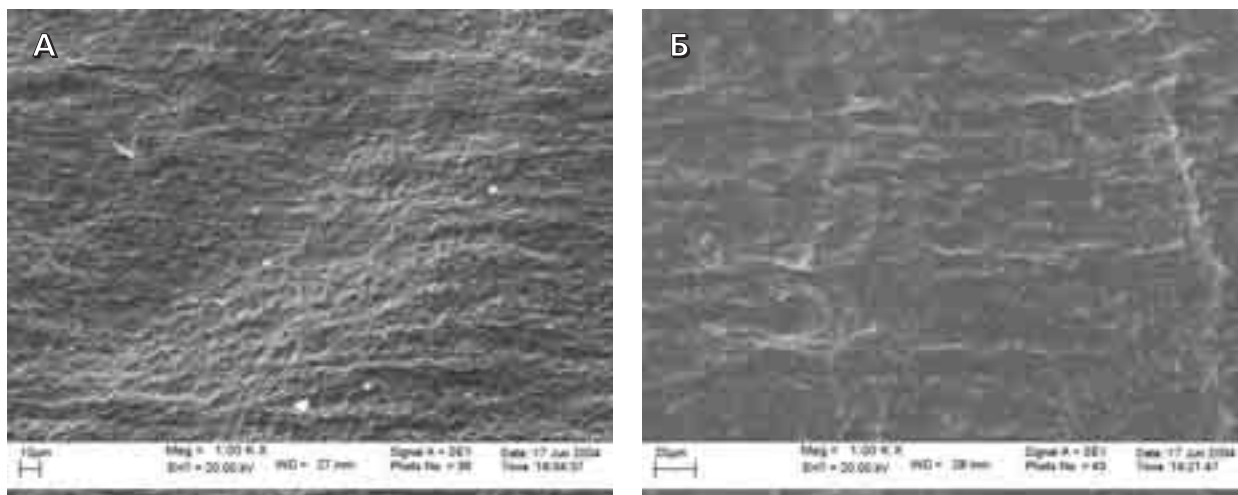
КУДРЯВЦЕВА Юлия Александровна, д.б.н., зав. отделом экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

ЖУЧКОВА Елена Александровна, науч. сотрудник, лаборатория ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

БАРБАРАШ Леонид Семенович, академик, гл. науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

Рисунок
Внутренняя поверхность биопротеза, консервированного диэпоксидом
и дополнительно обработанного «Клексаном» (А), нефракционированным гепарином (Б)
Figure

The inner surface of the prosthesis, canned diepoxidum and further processed «Clexan» (A), unfractionated heparin (B)



Далеко не последнюю роль в адекватном и продолжительном функционировании реконструированного артериального сегмента играют такие гемодинамические факторы, как состояние путей «притока» и «оттока». Несостоятельность путей «притока», как основная причина осложнений, составляет 5-16 % в структуре ранних тромбозов после инфраингвинального шунтирования [12]. В нашем наблюдении большая часть пациентов имели хорошие пути притока (73,4 %) (табл. 1). Треть пациентов имели гемодинамически незначимые стенозы подвздошных артерий, что является фактором риска развития тромбоза протеза в случае прогрессирования атеросклероза. Выраженное прогрессирование атеросклероза с гемодинамически значимым стенозом подвздошных артерий и тромбозом бедренно-подколенного протеза наблюдали у 1 (5,8 %) пациента. В данном случае важная роль в профилактике тромбозов отводится динамическому наблюдению за пациентами с оценкой путей оттока и притока и своевременной коррекции стенозирующего поражения. Следует отметить, что пятая часть пациентов (19 %) ранее перенесла реконструктивные вмешательства на аорто-подвздошном сегменте (табл. 1), что улучшает прогноз функционирования биопротеза.

В настоящее время вопрос о влиянии путей «оттока» на продолжительность функционирования любых сосудистых заменителей трактуется однозначно:

результаты артериальной реконструкции напрямую зависят от состоятельности дистального русла [13]. В настоящем исследовании, как и следовало ожидать, проходимость биопротезов во многом определялась состоянием периферического русла. Так, у всех пяти пациентов с плохим периферическим руслом к 18 месяцам наблюдения функция протезов была нарушена, что согласуется с литературными данными [14]. У пациентов с хорошими и удовлетворительными путями оттока тромбозы были выявлены у 2 (9,5 %) и 5 (13,1 %) пациентов, соответственно. Причиной тромбоза у 3-х пациентов явилась гиперплазия неоинтимы (тромбоз возник до 18 месяцев), у 4-х — прогрессирование атеросклероза.

Исходами тромбозов у 5 (41,7 %) пациентов явилась высокая ампутация нижней конечности. Следует отметить, что все эти пациенты исходно были с критической ишемией нижних конечностей с измененным периферическим руслом. У двух больных (16,6 %) исходом тромбоза стало сохранение конечности с ишемией 2Б ст. (по Фонтейну-Покровскому), пяти (41,7 %) пациентам выполнили различные реконструктивные вмешательства (табл. 2).

Помимо тромбозов, у 5 (7,8 %) пациентов наблюдали аневризмы биопротезов (табл. 2). Биопротез подвергался структурной дегенерации с развитием аневризм на всем протяжении с разной степенью выраженности и расширением протеза от 1,5 до 2,8 см.

Information about authors:

BURKOV Nikolai I., PhD, Researcher, Laboratory of Bioprosthetic Heart Valves, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: burkovn79@mail.ru

KUDRYAVTSEVA Yulia A., PhD, Head, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

ZHUCHKOVA Elena A., Researcher, Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Methods, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia.

BARBARASH Leonid S., MD, PhD, Academician, Chief Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Таблица 2
Осложнения в послеоперационном периоде
Table 2
Postoperative complications

Период	Количество больных	
	абс.	%
Ранний тромбоз (до 3 месяцев)	1	1,5
Отсроченный тромбоз (от 3 до 18 месяцев)	7	10,9
Поздний тромбоз (свыше 18 месяцев)	4	6,2
Всего:	12	18,8
Исход тромбозов, возникших в отдаленном и позднем периодах (n = 12)		
Сохранение конечности с ишемией 2Б ст	1	1,5
Ампутация	5	7,8
Реконструктивные операции	6	9,4
Аневризмы бедренно-подколенных биопротезов (n = 5)		
Ранний (до 3 месяцев)	-	-
Отсроченный (от 3 до 18 месяцев)	1	1,5
Поздний (свыше 18 месяцев)	4	6,2
Всего:	5	7,8

В нашем исследовании развитие аневризм наблюдали у двух пациентов на обеих нижних конечностях, что подтверждает индивидуальную реакцию на имплантацию биологического протеза. Данное осложнение развилось в среднем через 18-24 месяца после имплантации и потребовало повторного хирургического вмешательства (репротезирования). Образование аневризм биопротезов может быть вызвано несколькими причинами — гипертоническая болезнь, индивидуальная реактивность пациента, а также качество самого протеза (толщина стенки, скрытые дефекты).

Главной задачей при изготовлении биологических сосудистых заменителей является обеспечение биологической инертности, стерильности, структурной стабильности и высокой тромбозостойчивости токовой поверхности. К сожалению, пока ни один из известных способов обработки не может гарантировать

сохранности этих свойств после имплантации протеза в кровеносное русло, так как в организме реципиента присутствует ряд других факторов, способных оказать выраженное негативное влияние на имплантат.

Поскольку все сосудистые протезы являются для организма инородными телами, то их имплантация сопровождается тканевой (воспалительной или иммунной) реакцией. Выраженность её зависит от остаточной антигенности, структуры артериозаменителя и шовного материала, адекватности отмывки от консерванта, а также от индивидуальной реактивности реципиента. Чрезмерная реакция окружающих тканей в виде образования фиброзной капсулы вокруг биопротеза негативно влияет на его структурную стабильность [15]. Для изготовления биопротезов применяют артерии животных, в связи с чем существует проблема стандартизации исходного материала. Качество биопротезов во многом зависит от породы животного, его возраста и условий выращивания. Помимо тщательного входного, промежуточного и выходного контроля качества биоматериала в процессе производства, существует возможность укрепить стенку биопротеза артерии синтетической оплеткой. Данный подход позволит повысить устойчивость протеза к повышенному давлению крови в сосуде, послужит прослойкой между тканями пациента и материалом протеза, а также придаст последнему дополнительную прочность на изгиб, что может улучшить результаты применения биопротезов при имплантации ниже щели коленного сустава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение «КемАнгиопротезов», модифицированных низкомолекулярным гепарином — эноксапарином натрия, может быть рекомендовано как метод выбора для снижения риска отдаленных осложнений инфраингвинальных артериальных реконструкций. Полученные результаты использования модифицированных биопротезов позволяют расширить показания к их использованию у больных с инфраингвинальным поражением артериального русла.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Diagnosis and treatment of patients with peripheral arterial disease. Russian recommendations. M., 2007. P. 86-135. Russian (Диагностика и лечение больных с заболеваниями периферических артерий. Российские рекомендации. М., 2007. С. 86-135.)
2. Pokrovsky AV, Gontarenko VN. Status of Vascular Surgery in Russia in 2013. *Russian Society of Angiology and Vascular Surgery*. 2014; 94. Russian (Покровский А.В., Гонтаренко В.Н. Состояние сосудистой хирургии в России в 2013 году //Российское Общество ангиологов и сосудистых хирургов. 2014. 94 с.)
3. Zatevakhin II, Shipovsky VN, Zolkin VN et al. Long-term results of open and endovascular operations in the correction of occlusive-stenotic lesions of the femoropopliteal arterial segment. *Angiology and Vascular Surgery*. 2011; 17(3): 59-62. Russian (Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Золкин В.Н. и др. Отдаленные результаты открытых и эндоваскулярных операций в коррекции окклюзионно-стенотических поражений артерий бедренно-подколенного сегмента //Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т. 17, № 3. С. 59-62.)
4. Novoselzev OS. Autovenous grafting in situ when distal arteries o occlusion. *Proceedings of the 11th (XV) of the conference of the Russian Society of Angiology and Vascular Surgery*. M., 2000. S. 51. Russian (Новосельцев О.С. Аутовенозное шунтирование in situ при дистальных окклюзиях артерий //Материалы 11-й (XV) конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов. М., 2000. С. 51.)
5. Zhuravlev IY, Kudryatsev Yu, Ivanov SV et al. Ways and prospects for improving infrainguinal arterial bioprosthesis. *Pathology circulatory and cardiac surgery*. 2005; (1): 78-83. Russian (Журавлева И.Ю., Кудрявцева Ю.А., Иванов С.В. и др. Пути и перспективы совершенствования инфраингвинальных артериальных биопротезов //Патология кровообращения и кардиохирургия. 2005. № 1. С. 78-83.)

6. Barbarash LS, Ivanov SV, Zhuravlev IY et al. The 12-year-old experience in using bioprosthesis for the replacement of infrainguinal arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2006; 12(3): 91-97. Russian (Барбараш Л.С., Иванов С.В., Журавлева И.Ю. и др. 12-летний опыт использования биопротезов для замещения инфраингвинальных артерий //Ангиология и сосудистая хирургия. 2006. Т. 12, № 3. С. 91-97.)
7. Barbarash LS, Burkov NN, Kudryavtseva YA, Anoufriev AI, Zhuravleva IYu. Comparative analysis of the use of bioprosthesis arteries with different antithrombotic modification. *Angiology and Vascular Surgery*. 2012; 18(2): 21-25. Russian (Барбараш Л.С., Бурков Н.Н., Кудрявцева Ю.А., Ануфриев А.И., Журавлева И.Ю. Сравнительный анализ применения биопротезов артерий с различной антитромботической модификацией //Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18, № 2. С. 21-25.)
8. Pereira CE. Meta-analysis of femoropopliteal bypass grafts for lower extremity arterial insufficiency. *J Vasc Surg*. 2006 Sep; 44(3): 510-517.
9. Goncharenko VN, Sapelkin SV, Titova MI et al. Prevention of thrombotic complications in reconstructive surgery with the use of low molecular weight heparin. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center. Pirogov*. 2008; 3(2): 102-105. Russian (Гончаренко В.Н., Сапелкин С.В., Титова М.И. и др. Профилактика тромботических осложнений в реконструктивной хирургии с использованием низкомолекулярных гепаринов //Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008. Т. 3, № 2. С. 102-105.)
10. Koppensteiner R., Spring S., Amann-Vesti BR et al. Low-molecular-weight heparin for prevention of restenosis after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty: a randomized controlled trial. *J. Vasc. Surg*. 2006; 44(6): 1247-1253.
11. Schwalbe PG, Kalinin RE, Ukhov Yu et al. Intimal hyperplasia as a cause of restenosis after reconstructive and endovascular operations on the arteries of the lower extremities. *Angiology and Vascular Surgery*. 2007; 13(4): 144-147. Russian (Швальб П.Г., Калинин Р.Е., Ухов Ю.И. и др. Гиперплазия интимы как причина рестеноза после реконструктивных и эндоваскулярных операций на артериях нижних конечностей //Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 4. С. 144-147.)
12. Veith FJ, Ascer E, Gupta SK. Secondary arterial reconstructions in the lower extremity. *Vascular Surgery. Colorado*. 1995; 1: 848-857.
13. Pokrovsky VA, Yakhontov DI. The assessment of the outflow tract in the femoral-tibial reconstructions. *Russian medical-biological Bulletin n.a. acad. I. P. Pavlov*. 2013; (4): 104. Russian (Покровский В.А., Яхонтов Д.И. Значение оценки путей оттока при бедренно-тибиальных реконструкциях //Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2013. № 4. С. 104.)
14. Gavrilenko AV, Egorov AA, Molokopoy SN, Mamuhov AS. Methods of surgical treatment of patients with obliterating diseases of lower limb arteries with lesions of the distal bed. *Angiology and Vascular Surgery*. 2011; 17(3): 121-125. Russian (Гавриленко А.В., Егоров А.А., Молокопой С.Н., Мамухов А.С. Методы хирургического лечения больных облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей с поражением дистального русла //Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т. 17, № 3. С. 121-125.)
15. Menger M, Hammersen F, Messmer K. In vivo assessment of neovascularization and incorporation of prosthetic vascular biografts. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 1992; 40: 19-25.

Статья поступила в редакцию 07.12. 2015 г.

Давидович И.М., Процык О.М., Воронова Т.А.

ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России,
КБГУЗ «Консультативно-диагностический центр» МЗ Хабаровского края «Вивея»,
г. Хабаровск, Россия

ВЛИЯНИЕ ФИКСИРОВАННОЙ НИЗКОДОЗОВОЙ КОМБИНАЦИИ ЛИЗИНОПРИЛА И АМЛОДИПИНА НА СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОГО КРОВОТОКА У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Предмет исследования. Пациенты молодого возраста с гипертонической болезнью I-II стадией.

Цель исследования – оценка влияния 24-недельной терапии фиксированной низкодозовой комбинацией амлодипина и лизиноприла на величину офисного АД и показатели цереброваскулярного кровотока у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни (ГБ).

Методы исследования. Определение цереброваскулярного кровотока (артериального притока и венозного оттока) ультразвуковым методом.

Основные результаты. Фиксированная низкодозовая комбинация амлодипина и лизиноприла у данной категории пациентов эффективно контролировала артериальное давление, что сопровождалось ростом пиковой скорости кровотока в сонных и мозговых артериях и повышением растяжимости внутренних яремных вен.

Область их применения. Внутренние болезни, кардиология, неврология.

Выводы. У пациентов молодого возраста гипертонической болезнью I-II стадии и АГ 1-2 степени применение фиксированной низкодозовой комбинации лизиноприла и амлодипина приводило через 24 недели к достоверному по отношению к исходному гипотензивному эффекту, при повышении скоростей кровотока в магистральных артериях головы и шеи и увеличении растяжимости внутренних яремных вен и скоростей кровотока в них.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; цереброваскулярный кровоток; антигипертензивная терапия.

Davidovich I.M., Protsik O.M., Voronova T.A.

Far Eastern State Medical University,

Consultative Diagnostic Center «Viveya», Khabarovsk, Russia

EFFECT OF A FIXED LOW DOSE COMBINATION OF LISINAPRIL AND AMLODIPIN ON THE CEREBROVASCULAR BLOOD FLOW IN YOUNG PATIENTS WITH HYPERTENSION DISEASE

Research subjects. Patients of young age with arterial hypertension I-II stages.

Goal of the research – to assess 24 days therapy with a fixed low dose combination of Amlodipin and Lisinopril on the levels of office arterial pressure (AP) and parameters of cerebrovascular blood flow in young patients with early stages of arterial hypertension (HD).

Methods. Determination of cerebrovascular blood flow (arterial inflow and venous outflow) by ultrasound.

Results. A fixed low dosage combination of Amlodipin and Lisinopril in the studied group of patients effectively controlled arterial blood pressure resulting in increase in peak blood flow velocity in carotid and cerebral arteries and uprising elasticity of internal jugular veins.

Clinical application. Internal diseases, cardiology, neurology.

Conclusion. In young patients with arterial hypertension of I-II stage and AH of 1-2 levels a fixed low dosage combination of Lisinopril and Amlodipin for 24 days, led to a reliable, initial hypertensive effect accompanied by blood flow velocity increase in the main arteries of the head and the neck with increasing elasticity of internal jugular veins and circulation velocity in them.

Key words: arterial hypertension; cerebrovascular blood flow; hypertensive therapy.

В современном мире артериальная гипертензия (АГ) является не только самым распространённым хроническим неинфекционным заболеванием, но и ведущим фактором риска смертности, связанной с ней. Свыше 1 миллиарда людей на земле имеют стойко повышенное артериальное давление (АД), которое обуславливает более 9,5 миллионов смертей в год [1]. Особенно настораживает факт увеличения количества пациентов с АГ в молодом трудоспособном возрасте. По данным исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 17 регионах нашей страны, распространённость АГ среди лиц трудоспособного возраста составляет свыше 43 % [2]. При этом показано, что у пациентов с АГ в 30-летнем возрасте пожизненный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний превышает 60 % [1]. Поэтому настоятельным требованием нашего времени является активное лечение молодых людей с повышенным АД на ранних стадиях заболевания [3].

Согласно современным рекомендациям, для более быстрого и эффективного достижения целевых значений АД у данной категории пациентов с АГ допускается применение фиксированных низкодозовых комбинаций в качестве стартовой терапии [4].

Цель настоящей работы – оценка влияния 24-недельной терапии фиксированной низкодозовой комбинации амлодипина и лизиноприла на величину офисного АД и показатели цереброваскулярного кровотока у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни (ГБ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было включено 15 пациентов с ГБ (10 мужчин и 5 женщин) молодого возраста, в среднем 38,3 ± 4,6 лет. Диагноз ГБ устанавливался согласно приня-

тым рекомендациям [4], 9 человек (60 %) имели I и 6 (40 %) – II стадию заболевания, АГ 1 степени была у 5 (33,3 %) и 2 степени – у 10 (66,7 %) пациентов. Средняя длительность анамнеза АГ составила 5,7 ± 2,2 лет. Критерии включения: возраст не более 44 лет; АГ 1-2 степени и ГБ I-II стадии без постоянной антигипертензивной терапии (АГТ); согласие на включение и продолжение исследования; отсутствие критериев исключения. Критерии исключения: возраст свыше 44 лет; хроническая патология (ИБС, хроническая сердечная недостаточность, тяжелые нарушения ритма сердца, сахарный диабет, атеросклероз аорты и крупных артерий, наличие в анамнезе сосудистой или какой-либо другой патологии головного мозга, требующих постоянного лекарственного или другого вида лечения, ожирение, злоупотребление алкоголем); симптоматический характер АГ, выявляемый с помощью комплексного обследования по стандартной схеме; постоянный прием АГП; отказ от начала или продолжения исследования. Работа была одобрена локальным этическим комитетом при ГБОУ ВПО «ДВГМУ» Минздрава России в соответствии с положением Хельсинкской декларации по вопросам медицинской этики и на основании ст. 43 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» в редакции законов от 02.03.1998 г. № 30-ФЗ, от 20.12.1999 г. № 214-ФЗ соответствует общепринятым нормам морали, требованию соблюдения прав, интересов и личного достоинства лиц, принимавших участие в исследовании, и не представляет риска для участников. Все включенные пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Фиксированная комбинация амлодипина (5 мг) и лизиноприла (10 мг) была назначена после первоначальной оценки цереброваскулярного кровотока, продолжительность терапии составила 24 недели с повторной оценкой кровотока.

Оценку состояния цереброваскулярного кровотока проводили на аппарате Logiq 9 с использованием на интракраниальном уровне секторного фазированного датчика с частотой 1,5-3,5 МГц и на экстракраниальном уровне – линейным датчиком 5-10 МГц.

Корреспонденцию адресовать:

ДАВИДОВИЧ Илья Михайлович,

680000, г. Хабаровск, ул. Ким ЮЧена, д. 10, кв. 21.

Тел.: +7-914-542-48-21.

E-mail:ilyadavid@rambler.ru

В общей сонной артерии (ОСА) измеряли диаметр (в см) и площадь сечения (в см²), во внутренней сонной артерии (ВСА) — диаметр артерий с обеих сторон. Во всех артериях определяли пиковую систолическую скорость кровотока (Vps, м/сек), конечную диастолическую (Ved, м/сек) и усреднённую (Vmean, м/сек) скорости кровотока и индекс периферического сопротивления (Ri); в передней (ПМА) и средней (СМА) мозговых артериях — также Vps (м/сек), Ved (м/сек), Vmean (м/сек), импульсационный индекс (Pi) [5]. Во внутренних яремных венах (ВЯВ) измеряли площадь поперечного сечения (в см²) в области нижней луковичи по нижнему краю лопаточно-подъязычной мышцы. Проводили пробу Вальсальвы с измерением площади ВЯВ после ее проведения и процент (%) прироста площади по отношению к исходной величине. В ВЯВ определяли пиковую скорость кровотока (Vps, м/сек) и усреднённую по времени максимальную скорость кровотока (Vmean, м/сек) и наличие асимметрии скорости кровотока между ВЯ венами [6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ MS Excel 2010. Для проверки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. Данные представлялись как $M \pm SEM$, где M — средняя арифметическая величина, SEM — ошибка репрезентативности. Поскольку выборка не соответствовала критериям нормального распределения, для статистического расчета применялся непараметрический метод Манна-Уитни: критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам офисного измерения АД в целом по всей группе пролеченных больных были достигнуты целевые значения САД ($157,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. исходно и $131,6 \pm 2,9$ мм рт. ст. через 24 недели, $p = 0,001$) и ДАД ($85,7 \pm 2,5$ и $74,4 \pm 2,6$ мм рт. ст., соответственно, $p = 0,006$).

Оценка состояния артериального цереброваскулярного кровотока выявила, что к концу 24 недели лечения у людей молодого возраста с ГБ при достижении целевых значений АД сохранялась нормальная ауторегуляция кровотока, поскольку в ответ на снижение у них САД и ДАД происходило достоверное возрастание пиковой систолической скорости кровотока Vps во внутренних сонных артериях с обеих сторон (табл. 1). Аналогичная ситуация наблюдалась и со стороны Vps в правой и левой СМА, которая сопровождалась и ростом пульсационного индекса справа (табл. 2).

Таблица 1
Размеры и показатели кровотока в сонных артериях у пациентов с ГБ до и после 24 недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла

Table 1
Sizes and indexes of blood flow in carotid arteries in patients with HD before and after 24 day course with a fixed combined dose of Amlodipin and Lisinopril

Артерии	Показатель	До лечения	После лечения	P
Общая сонная справа	Диаметр	$0,71 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$	0,48
	Площадь	$0,43 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,01$	0,66
	Vps	$1,07 \pm 0,08$	$1,13 \pm 0,09$	0,62
	Ved	$0,2 \pm 0,02$	$0,19 \pm 0,01$	0,66
	Ri	$0,81 \pm 0,02$	$0,82 \pm 0,02$	0,73
Общая сонная слева	Диаметр	$0,69 \pm 0,01$	$0,69 \pm 0,02$	0,95
	Площадь	$0,41 \pm 0,02$	$0,39 \pm 0,02$	0,49
	Vps	$1,26 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,08$	0,74
	Ved	$0,25 \pm 0,02$	$0,27 \pm 0,02$	0,49
	Ri	$0,79 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,01$	0,38
Внутренняя сонная справа	Диаметр	$0,71 \pm 0,03$	$0,72 \pm 0,03$	0,82
	Vps	$0,78 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,08$	0,001
	Ved	$0,29 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,02$	0,49
	Ri	$0,61 \pm 0,01$	$0,63 \pm 0,02$	0,38
Внутренняя сонная слева	Диаметр	$0,7 \pm 0,02$	$0,73 \pm 0,02$	0,29
	Vps	$0,78 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,04$	0,002
	Ved	$0,3 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,03$	0,78
	Ri	$0,6 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,02$	0,067

Примечание: p - значимость различий до и после лечения.

Note: p - values' reliability of differences before and after therapy.

Оценка размеров и показателей венозного оттока по ВЯВ показала, что через 24 недели от начала терапии у данной категории пациентов наблюдалось увеличение растяжимости ВЯВ. Это проявлялось в одностороннем, справа, достоверном возрастании площади сечения вены и двустороннем достоверном приросте процента площади после проведения пробы Вальсальвы. Изменение растяжимости ВЯВ сопровождалось и увеличением соотношения площади ВЯВ при проведении пробы Вальсальвы к площади ОСА (S_v/S_a до лечения справа $4,3 \pm 0,07$ и слева $4,3 \pm 0,06$, после лечения справа $5,9 \pm 0,09$, $p = 0,001$ и слева $5,4 \pm 0,08$, $p = 0,001$). Кроме того, было отмечено достоверное возрастание Vps в левой ВЯВ (табл. 3).

Ранее в целом ряде работ была продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность указанной фиксированной комбинации у пациентов среднего и старшего возраста [7-9]. Отличием настоящего исследования было то, что мы применили данную комбинацию у людей молодого возраста с небольшой длительностью анамнеза гипертонии и на ранних стадиях заболевания. Аналогичные результаты по влиянию

Сведения об авторах:

ДАВИДОВИЧ Илья Михайлович, доктор мед. наук, профессор, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии, ГБОУ ВПО ДВГМУ Минздрава России, г. Хабаровск, Россия. E-mail:ilyadavid@rambler.ru

ПРОЦЫК Оксана Михайловна, зав. отделением функциональной диагностики, КГБУЗ КДЦ «Вивея», г. Хабаровск, Россия.

ВОРОНОВА Татьяна Анатольевна, зав. кардиологическим отделением, КГБУЗ КДЦ «Вивея», г. Хабаровск, Россия.

Таблица 2

Размеры и показатели кровотока в средних мозговых артериях у пациентов с ГБ до и после 24-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла

Table 2

Sizes and indexes of blood flow in medular cerebral arteries in patients with HD before and after 24 day course with a fixed combined dose of Amlodipin and Lisinopril

Артерия	Показатель	До лечения	После лечения	P
Правая СМА	Vps	94,2 ± 2,8	104,3 ± 2,9	0,022
	Ved	44,2 ± 3,7	37,9 ± 2,9	0,19
	V mean	61,3 ± 3,0	64,1 ± 2,3	0,47
	Pi	0,68 ± 0,04	0,84 ± 0,05	0,021
	S/D	1,8 ± 0,1	2,1 ± 0,09	0,054
Левая СМА	Vps	89,4 ± 4,4	118,2 ± 4,8	0,001
	Ved	41,3 ± 4,2	41,8 ± 2,1	0,92
	V mean	58,3 ± 3,5	73,9 ± 2,6	0,001
	Pi	0,75 ± 0,05	0,85 ± 0,02	0,074
	S/D	2,12 ± 0,05	2,1 ± 0,04	0,76

Примечание: p - значимость различий до и после лечения.

Note: p - values' reliability of differences before and after therapy.

Таблица 3

Размеры и показатели кровотока во внутренних яремных венах у пациентов с ГБ до и после 24-недельной терапии фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла

Table 3

Sizes and indexes of blood flow in internal jugular arteries in patients with HD before and after 24 day course with a fixed combined dose of Amlodipin and Lisinopril

Вена	Показатель	До лечения	После лечения	P
Правая	Площадь	1,12 ± 0,13	1,07 ± 0,09	0,75
	Площадь при ПВ	1,86 ± 0,16	2,51 ± 0,19	0,015
	% прироста площади	66,1 ± 5,9	139,1 ± 9,4	0,001
	Vps	44,0 ± 4,5	52,4 ± 3,4	0,15
	Vmean	25,1 ± 4,6	23,7 ± 3,0	0,81
Левая	Площадь	0,96 ± 0,05	0,92 ± 0,03	0,49
	Площадь при ПВ	1,77 ± 0,16	2,1 ± 0,22	0,24
	% прироста площади	84,4 ± 7,3	128,3 ± 8,9	0,001
	Vps	39,6 ± 3,4	49,3 ± 3,2	0,047
	Vmean	21,5 ± 3,5	23,1 ± 3,4	0,75
% асимметрии ЛСК между ВЯВ		35,9 ± 1,2	34,4 ± 1,6	0,46

Примечание: p - значимость различий до и после лечения.

Note: p - values' reliability of differences before and after therapy.

на АД фиксированной комбинацией амлодипина и лизиноприла были получены и в группе мужчин молодого возраста с АГ 1-2 степени [10].

Ранее нами было установлено, что у пациентов молодого возраста с ГБ I-II стадии в ответ на повышение системного АД наблюдалось снижение Vps в

системе сонных и мозговых артерий, что подтверждалось расчетами коэффициентов корреляции между различными параметрами суточного мониторингирования АД и скоростями кровотока в указанных сосудах [11]. Это свидетельствовало о том, у людей молодого возраста с ГБ I-II стадии и АГ 1-2 степени сохранены механизмы ауторегуляции мозгового кровотока. Наряду с этим было выявлено, что у них же при I стадии заболевания и 1 степени АГ имели место отклонения со стороны венозного оттока, которые носили компенсаторный характер, поскольку, несмотря на снижение кровотока в ВЯВ, наблюдалось увеличение площади сечения ВЯВ и сохранение в них оттока без признаков клапанной недостаточности. Отношение площади ВЯВ к площади общей сонной артерии (Свяв/Соса) показало ее достоверно более высокие значения у больных АГ, по сравнению с лицами с нормальным АД, как в покое, так и при проведении пробы Вальсальвы, что свидетельствовало о сохраненной способности внутренних яремных вен к растяжению. В дальнейшем, с ростом АД и увеличением стадии ГБ, происходило снижение растяжимости ВЯВ, на что указывал достоверно меньший процент прироста их площади в пробе Вальсальвы и соотношение Свяв/Соса, что сочеталось со снижением скорости кровотока в яремных венах. Следовательно, у данных пациентов с АГ имели место ультразвуковые признаки нарушения венозного оттока [11].

Применение у этой группы лиц молодого возраста с АГ 1-2 степени и ГБ I-II стадии фиксированной низкодозовой комбинации амлодипина 5 мг и лизиноприла 10 мг не только эффективно контролировало уровень САД и ДАД, но и не нарушало при этом ауторегуляцию артериального кровотока, поскольку в ответ на снижение АД происходил рост пиковой систолической скорости кровотока в двух основных церебральных артериальных бассейнах. Наряду с этим, данная комбинация способствовала и повышению растяжимости ВЯВ, что сопровождалось уменьшением ультразвуковых признаков венозного застоя в голове. По нашему мнению, это могло быть обусловлено тем, что у данной группы пациентов с АГ был достаточно небольшой анамнез заболевания и невысокая величина АД, что способствовало сохранению у них эластичности артериальных сосудов [12]. Кроме того, этому могла содействовать и способность комбинации амлодипина и лизиноприла снижать центральное и пульсовое АД в аорте [13]. Увеличение растяжимости ВЯВ при терапии данной комбинацией, возможно, могло быть обусловлено входящим в его состав ингибитора АПФ лизиноприла,

Information about authors:

DAVIDOVICH Ilya M., MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases with the Course of Endocrinology, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia. E-mail:ilyadavid@rambler.ru

PROTSIK Oksana M., MD, Head, Department of Functional Diagnostic, Consultative Diagnostic Center «Viveya», Khabarovsk, Russia.

VORONOVA Tatyana A., MD, Head, Department of Cardiology, Consultative Diagnostic Center «Viveya», Khabarovsk, Russia.

который, как и другие ангиотензинпревращающие ферменты (ИАПФ), влияет и на тонус венул [14].

Таким образом, применение низкодозовой фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла у людей молодого возраста на ранних стадиях ГБ позволяет не только эффективно контролировать уровень АД, но и осуществлять защиту таких органов-мишеней, как сосуды и, возможно, головной мозг, что в свою очередь может быть одним из факторов, способствующих уменьшению риска развития инсульта в аналогичной группе пациентов с АГ [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов молодого возраста гипертонической болезнью I-II стадии и АГ 1-2 степени применение фиксированной низкодозовой комбинации лизиноприла и амлодипина приводило через 24 недели к достоверному по отношению к исходному гипотензивному эффекту, при повышении скоростей кровотока в магистральных артериях головы и шеи и увеличении растяжимости внутренних яремных вен и скоростей кровотока в них.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Hypertension: an urgent need for global control and prevention. *Lancet*. 2014; 383: 1861.
2. Chazova IE, Scherbakov Yu, Oshchepkova EV, Shalnova SA, Spring EB, Conrad SA et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension. *Cardiology*. 2014; (10): 4-12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. № 10. С. 4-12).
3. Liu K, Colangelo LA, Daviglius ML, Goff DC, Pletcher M, Schreiner PJ et al. Can Antihypertensive Treatment Restore the Risk of Cardiovascular Disease to Ideal Levels? The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2015; 4: e002275 doi: 10.1161/JAHA.115.002275
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31: 1281-1357.
5. Lelyuk VG, Lelyuk SE., Ultrasonic Angiology. M.; Real time, 2003. 168 p. Russian (Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. М.: Реальное время, 2003. 168 с).
6. Shumilin MV, Gorbunova EV. Integrated ultrasonic diagnosis of venous outflow. *Clinical Physiology of circulation*. 2009; (3): 21-29. Russian (Шумилин М.В., Горбунова Е.В. Комплексная ультразвуковая диагностика нарушений венозного оттока // Клиническая физиология кровообращения. 2009. № 3. С. 21-29).
7. Ostroumova OD, Pervichko EI. Influence of fixed combination Equator on blood pressure and cognitive function in elderly patients with arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2013; (1): 76-78. Russian (Остроумова О.Д., Первичко Е.И. Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2013. № 1. С. 76-78).
8. Ruff SP, Zaitsev VI, Romanchuk EV, Kugach VV. The effectiveness of long-term therapy with Equator hypertensive patients in an outpatient setting. *International Review of: clinical practice and health*. 2014; (2): 74-85. Russian (Ерш И.П., Зайцев В.И., Романчук Э.В., Кугач В.В. Эффективность длительной терапии препаратом Экватор больных артериальной гипертензией в амбулаторных условиях // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. № 2. С. 74-85).
9. Zadionchenko VS, Shehyan GG, Timofeev NY, Snetkova AA. Clinical trials of the drug Equator in the treatment of hypertension. *Russian Medical Journal*. 2012; (11): 554-560. Russian (Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Снеткова А.А. Результаты клинических исследований препарата Экватор в лечении артериальной гипертензии // Русский медицинский журнал. 2012. № 11. С. 554-560).
10. Davidovich IM, Afanasyev OV. Hypertension in young men, army officers. Khabarovsk, 2010. 220 p. Russian (Давидович И.М., Афонасов О.В. Артериальная гипертензия у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск. Хабаровск, 2010. 220 с.)
11. Davidovich IM, Protsyk OM. Condition cerebrovascular blood flow in young adults in the early stages of hypertension. *Complex problems cardiovascular diseases*. 2015; (1): 10-17. Russian (Давидович И.М., Процык О.М. Состояние цереброваскулярного кровотока у людей молодого возраста на ранних стадиях гипертонической болезни // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015. № 1. С. 10-17).
12. Davidovich IM, Vinokurova IG. Influence of main factors of cardiovascular risk in the structure and function of the vascular wall in patients with hypertension younger. *Far East Medical Journal*. 2013; (4): 6-10. Russian (Давидович И.М., Винокурова И.Г. Влияние основных факторов сердечно-сосудистого риска на структуру и функцию сосудистой стенки у больных с артериальной гипертензией молодого возраста // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 6-10.)
13. Kobalava JD, Kotovskaya JV, Simagin IM, Bogomaz AV. Daily profile of arterial pressure in the brachial artery and the aorta: the ratio and the effects of the fixed combination of amlodipine and Lisinopril. *Cardiology*. 2014; 10: 3-18. Russian (Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Семагина И.М., Богомаз А.В. Суточные профили артериального давления в плечевой артерии и аорте: соотношение и эффекты фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла // Кардиология. 2014. № 10. С. 3-18).
14. Nechesova TA, Liventseva MM, Korobko IY, Kalinina TV. Effect of combination antihypertensive therapy with Equator on the state of the target. *Arterial hypertension*. 2008; (2/2): 17-21. Russian (Нечесова Т.А., Ливенцева М.М., Коробко И.Ю., Калинина Т.В. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии препаратом Экватор на состояние органов-мишеней // Артериальная гипертензия. 2008. № 2(2). С. 17-21).
15. Sundström J, Arima H, Jackson R, Turnbull F, Rahimi K, Chalmers J et al. Effects of Blood Pressure Reduction in Mild Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015; 162(3): 184-191.

Статья поступила в редакцию 13.12.2015 г.

Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Кашталап В.В., Груздева О.В., Шибанова И.А., Коков А.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем

сердечно-сосудистых заболеваний»,

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

СВЯЗЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С ТЯЖЕСТЬЮ И ХАРАКТЕРОМ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Оценка нарушений липидного обмена в настоящее время является «золотым» стандартом диагностики у пациента с любым проявлением атеросклероза. Однако у пациентов с длительным анамнезом ишемической болезни сердца (ИБС), перенесших коронарную реваскуляризацию, принимающих статины, параметры рутинной липидограммы могут не отражать клиническую тяжесть пациента и степень «остаточного» сердечно-сосудистого риска.

Цель исследования – анализ связи нарушений липидного обмена с различными характером и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС.

Материал и методы. В исследование последовательно включены 119 мужчин, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с верифицированной стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил 61 (55,5; 66,0) год. Всем пациентам выполнялись: коронарография с определением тяжести коронарного атеросклероза по числу пораженных коронарных артерий и баллу по шкале SYNTAX, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с количественным анализом кальциевого индекса коронарных артерий [«кальций-скоринг» (CaScore)] по методу Agatston, определение параметров липидограммы (общий холестерин и его фракции).

Результаты исследования. Не выявлено значимых связей между параметрами липидограммы (общего холестерина и его фракций) и тяжестью поражения коронарного русла, оцененного по количеству пораженных артерий и с помощью шкалы SYNTAX, а также с количественными показателями кальциевого индекса коронарных артерий.

Заключение. У пациентов с ИБС необходим дальнейший поиск биологических маркеров, отражающих тяжесть атеросклероза.

Ключевые слова: липидный обмен; атеросклероз; кальцификация.

Novitskaya A.A., Hryachkova O.N., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V., Shibanova I.A., Kokov A.N.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases,

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

RELATIONSHIP BETWEEN LIPID DISORDERS AND SEVERITY AND NATURE OF CORONARY ARTERY LESIONS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

Currently, the gold standard for the diagnosis of any manifestations of atherosclerosis in patients is the assessment of lipid disorders. However, the parameters of routine lipid profile in patients with a long history of coronary artery disease (CAD) who have undergone coronary revascularization, receiving statin therapy, may not reflect the clinical severity of patients and the level of residual cardiovascular risk.

Objective – to study the relationship between lipid disorders and the severity and nature of coronary lesions in patients with coronary artery disease.

Material and methods. 119 consecutive male patients admitted to the clinic of the «NII KPSSZ» with verified stable coronary artery disease were included in the study. The mean age of patients was 61 (55,5; 66,0) years. All patients underwent coronary angiography with the severity assessment of coronary atherosclerosis according to the number of diseased vessels and the SYNTAX score, and multislice computed tomography (MSCT) with the quantitative CACS calculation according to the Agatston method. The parameters of lipid profile (total cholesterol and its fractions) were measured in all patients.

Results. There were no significant relationships between the parameters of lipid profile (total cholesterol and its fractions) and the severity of coronary lesions, assessed by the number of affected arteries and by the SYNTAX score, as well as coronary artery calcium scoring.

Conclusion. The further search for biomarkers in patients with coronary artery disease, that reflect the severity of atherosclerosis, is required.

Key words: lipid metabolism; atherosclerosis; calcification.

В настоящее время доказано, что нарушения липидного обмена являются неотъемлемым атрибутом атеросклероза [1]. Однако известно, что у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза различной локализации отсутствует четкая связь между тяжестью клинических проявлений

ишемии органов, тканей и степени липидных нарушений [2]. Кроме того показано, что острые сосудистые события могут развиваться у пациентов как с отсутствием гемодинамически значимых стенозов, так и при наличии субтотального атеросклеротического поражения магистральных артерий [3]. В последние годы активно обсуждается проблема кальцификации артерий как проявления финальной стадии прогрессирования атеросклеротического поражения. Наибольшую актуальность представляет проблема кальцификации коронарных артерий, поскольку ее наличие во многом определяет прогноз пациента с

Корреспонденцию адресовать:

НОВИЦКАЯ Анастасия Александровна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: +7 (3842) 64-53-60; +7-904-577-15-96.
E-mail: nastushka84@rambler.ru

ишемической болезнью сердца (ИБС), особенности тактики ведения [4] и перспективы хирургической реваскуляризации миокарда [5].

Однако на сегодняшний день не ясна роль нарушений липидного обмена в формировании кальцификации коронарных артерий. Более того, высказывается мнение о том, что использование статинов (лекарственных препаратов, снижающих проатерогенный потенциал) способно даже усиливать процесс кальцификации артерий [6]. Актуальным представляется изучение возможной параллели между нарушениями липидного обмена и степенью, а также характером поражения коронарного русла.

Цель настоящего исследования — анализ связи нарушений липидного обмена с различными характером и тяжестью поражения коронарного русла у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены последовательно 119 мужчин, находившихся на лечении в клинике ФГБНУ «НИИ КПССЗ» с верифицированной стабильной ИБС. Средний возраст пациентов составил 61 (55,5;66,0) год. Критериями включения в исследование являлись: возраст до 75 лет, наличие стабильной стенокардии не выше III ФК по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией: онкологическими, ревматическими, эндокринными заболеваниями (за исключением неосложненного сахарного диабета 2-го типа), заболеваниями органов пищеварения, болезнями системы крови, хронической обструктивной болезнью легких, алкоголизмом, синдромом длительной неподвижности, с приемом глюкокортикостероидов более 3-х месяцев; пациенты с IV функциональным классом стенокардии и сердечной недостаточности; пациенты, перенесшие ранее коронарную реваскуляризацию.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Эти-

ческим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В таблице 1 представлена клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1
Клинические характеристики
обследованных пациентов
Table 1
Clinical characteristics of patients studied

Клинические характеристики	Значения
Возраст, Ме, [LQ - UQ] (лет)	61 [55,5; 66]
АГ, n (%)	109 (91,6)
ПИКС, n (%)	95 (80)
СД, n (%)	12 (10)
ФВ по ЭхоКГ, Ме, [LQ - UQ]	56 [48; 63]
Признаки мультифокального атеросклероза, n (%)	17 (14)
Без клиники стенокардии, n (%)	22 (18,6)
Стенокардия ФК I, n (%)	5 (4,2)
Стенокардия ФК II, n (%)	59 (49,5)
Стенокардия ФК III, n (%)	33 (27,7)
ФК ХСН, Ме, [LQ - UQ]	2 [1;3]
ХСНФК I, n (%)	39 (33)
ХСНФК II, n (%)	49 (41)
ХСНФК III, n (%)	22 (18)
ХСНФК IV, n (%)	9 (8)
ИМТ, Ме, [LQ - UQ]	28 [25;30]
СКФ, Ме, [LQ - UQ]	102 [85;123]
Принимали статины, n (%)	106 (89)

Примечание: Ме - (медиана); [LQ - UQ] - верхний и нижний квартили; n - количество обследованных; АГ - артериальная гипертензия; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; СД - сахарный диабет; ФВ - фракция выброса; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФК - функциональный класс; ИМТ - индекс массы тела; СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Note: ME - (median); [LQ - UQ] - the upper and lower quartiles; n - number of patients; Ht - hypertension; MI - myocardial infarction; DM - diabetes mellitus; EF - ejection fraction; CHF - congestive heart failure; FC - functional class; BMI - body mass index; GFR - glomerular filtration rate.

Все включенным больным выполнялись: коронарография с определением тяжести коронарного атеросклероза по числу пораженных коронарных арте-

Сведения об авторах:

НОВИЦКАЯ Анастасия Александровна, врач-кардиолог, кардиологическое отделение, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastushka84@rambler.ru

ХРЯЧКОВА Оксана Николаевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

КАШТАЛАП Василий Васильевич, д.м.н., зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ; доцент, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ГРУЗДЕВА Ольга Викторовна, д.м.н., заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

КОКОВ Александр Николаевич, к.м.н., зав. лабораторией рентгеновской и томографической диагностики отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

ШИБАНОВА Ирина Александровна, к.м.н., ст. науч. сотрудник лаборатории реабилитации, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

рий и баллу по шкале SYNTAX, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с количественным анализом кальциевого индекса коронарных артерий [«кальций-скоринг» (CaScore)] по методу Agatston, забор крови для определения липидного спектра.

Полипоекционная коронарография проводилась с использованием ангиографической установки «Innova» для уточнения характера и тяжести поражения коронарного русла. Оценивались варианты поражения коронарных артерий (КА): одно-, двух- и трехсосудистое. Гемодинамически значимым считали сужение артерии, составляющее более 50 % ее диаметра для ствола ЛКА, и более 70 % для других артерий. Кроме того, использовалась шкала SYNTAX как объективный критерий оценки тяжести коронарного атеросклероза, что позволило выделить идентичные по тяжести поражения коронарного русла группы: умеренное поражение (< 22 баллов), тяжелое (22-32 баллов) и крайне тяжелое (> 32 баллов).

МСКТ проводилась с целью количественной оценки кальциноза коронарных артерий на 64-срезовом компьютерном томографе SOMATOM Sensation 64 по стандартной методике с использованием программного продукта, установленного на мультимодальной рабочей станции Leonardo. Кальциевый индекс коронарных артерий (CaScore) оценивали по методу Agatston, и при выявлении кальциноза его степень классифицировали по 4 степеням: 1-10 – минимальный, 11-100 – средний, 101-400 – умеренный, > 401 – выраженный. Согласно рекомендациям Американского общества сердца (2010), кальциевый индекс может быть использован для оценки риска развития фатальных коронарных событий в зависимости от возраста [7]. Пациентами высокого риска считали больных с показателями кальциевого индекса (CaScore) в абсолютных единицах выше 75-й процентиля, соответствующей его возрасту.

Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом с помощью стандартных тест-систем на автоматическом биохимическом анализаторе Kone-lab 30i. Индекс атерогенности (ИА) оценивали по формуле: $ИА = (ОХС - ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП$.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.1 (лицензия № AXXR003E608729FAN10 от 31.10.2010). Для количественных признаков результаты представлены в виде медианы (Me) с межквартильным интервалом (Q25%; Q75%) с учетом отсутствия нормального распределения. Количественные и порядковые переменные сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона – χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении коронарной ангиографии поражение одной коронарной артерии выявлено у 17 (14,5 %) пациентов, двух – у 29 (24,5 %), трех и более – у 73 (61 %) пациентов. При сравнительном анализе показателей липидного спектра и количества пораженных коронарных артерий выявлено, что у пациентов с трехсосудистым поражением коронарных артерий уровень ХС ЛПВП оказался достоверно ниже, чем у пациентов с одно- и двухсосудистым поражением. Кроме того, имела место тенденция к увеличению индекса атерогенности от группы с одно- и двухсосудистым поражением к группе с трехсосудистым поражением коронарных артерий (табл. 2).

Сравнение показателей липидного профиля у пациентов с различными значениями балльной оценки степени поражения коронарных артерий по шкале SYNTAX (табл. 3) не выявило их достоверных различий. Однако наблюдалась тенденция к снижению значений ТГ у пациентов с большим баллом по SYNTAX.

С увеличением у пациентов с ИБС значений кальциевого индекса коронарных артерий (CaScore) не было выявлено достоверных различий показателей липидного профиля (табл. 4).

При проведении корреляционного анализа (табл. 5) между показателями, характеризующими нарушения липидного обмена и количественными показателями тяжести коронарного атеросклероза и кальциноза выявлено, что с увеличением числа пораженных

Information about authors:

NOVITSKAYA Anastasia A., MD, Physician, Department of Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: nastushka84@rambler.ru

HRYACHKOVA Oksana N., Junior Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Department of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

KASHTALAP Vasily V., MD, PhD, Head of the Laboratory of the Pathophysiology of Atherosclerosis, Department of Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Associate Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

GRUZDEVA Olga V., MD, PhD, Head of the Laboratory Homeostasis Research, Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

KOKOV Alexander N., MD, PhD, Head of the Laboratory of X-ray Tomography, Department of Diagnosis of Cardiovascular Diseases, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

SHIBANOVA Irina A., MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Таблица 2

Параметры липидограммы у больных ИБС с различным количеством пораженных коронарных артерий

Table 2

Options lipidogram CAD patients with different amounts of coronary lesions

Показатели липидограммы	Одно-двухсосудистое поражение коронарных артерий (n = 45)	Трехсосудистое поражение коронарных артерий (n = 70)	p
ОХ, ммоль/л	5,00 (4,30-5,50)	4,70 (4,00-5,70)	0,417
ХС ЛНП, ммоль/л	2,80 (2,35-3,16)	2,73 (2,00-3,55)	0,494
ХС ЛВП, ммоль/л	1,10 (0,94-1,30)	1,01 (0,82-1,22)	0,009
ИА, ммоль/л	3,64 (2,60-4,20)	3,90 (2,80-4,70)	0,147
ТГ, ммоль/л	1,71 (1,28-2,17)	1,74 (1,40-2,31)	0,203

Примечание: ОХ - общий холестерин; ХС ЛНП - холестерина липопротеины низкой плотности; ХС ЛВП - холестерина липопротеины высокой плотности; ИА - индекс атерогенности; ТГ - триглицериды.

Note: TC - total cholesterol; LDL cholesterol - low density lipoprotein cholesterol; LVP cholesterol - high density lipoprotein cholesterol; IA - atherogenic index; TG - triglycerides.

Таблица 3

Параметры липидограммы у больных ИБС с различной тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX

Table 3

Options lipidogram CAD patients with varying severity of coronary lesions on SYNTAX score

Показатели липидограммы	Первая группа - до 21 балла (n = 50)	Вторая группа - от 22 и выше (n = 63)	p
ОХ, ммоль/л	4,85 (4,20-5,60)	4,70 (4,10-5,60)	0,838
ХС ЛНП, ммоль/л	2,79 (2,25-3,42)	2,78 (2,04-3,55)	0,921
ХС ЛВП, ммоль/л	1,02 (0,87-1,18)	1,06 (0,84-1,29)	0,581
ИА, ммоль/л	3,64 (3,00-5,00)	3,90 (2,70-4,60)	0,927
ТГ, ммоль/л	1,84 (1,40-2,38)	1,58 (1,35-1,90)	0,054

Таблица 4

Параметры липидограммы у больных ИБС с различными значениями кальциевого индекса коронарных артерий (CaScore)

Table 4

Options lipidogram CAD patients with different coronary artery calcium score (CaScore)

Показатели липидограммы	CaScore < 400 (n = 50)	CaScore > 400 (n = 65)	p
ОХ, ммоль/л	4,80 (4,20-5,50)	4,70 (4,00-5,70)	0,692
ХС ЛНП, ммоль/л	2,81 (2,32-3,55)	2,73 (2,04-3,50)	0,717
ХС ЛВП, ммоль/л	1,00 (0,82-1,17)	1,10 (0,89-1,25)	0,135
ИА, ммоль/л	3,85 (3,10-4,80)	3,70 (2,55-4,45)	0,119
ТГ, ммоль/л	1,79 (1,40-2,33)	1,70 (1,35-2,17)	0,337

артерий и индекса по Syntax уменьшается уровень ХС ЛПВП.

Выявлена также слабая положительная корреляционная связь уровня ХС ЛПВП с величиной кальциевого индекса коронарных артерий, что является достаточно противоречивым результатом, отражающим дискутируемую в настоящее время «протективную» роль коронарного кальция в отношении стабилизации атеросклеротических бляшек в венечных

артериях. Определено наличие слабых отрицательных корреляционных связей между величиной индекса атерогенности и кальциевым индексом коронарных артерий, а также уровнем ТГ и кальциевым индексом коронарных артерий.

Представленные данные свидетельствуют о достаточно скромной и противоречивой связи нарушений липидного обмена с тяжестью коронарного атеросклероза у пациентов со стабильной ИБС, что согласуется с данными, полученными нами ранее у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) [8]. При сравнительном анализе параметров липидного спектра у пациентов с ИМ с различной тяжестью поражения коронарных артерий не было выявлено значимых различий по традиционным параметрам липидного спектра, оцененным в госпитальном периоде ИМ. В то же время, более информативными показателями, отражающими тяжесть атеросклеротического поражения коронарных артерий при ИМ, явились окислительно-модифицированные липопротеины низкой плотности (омЛПНП). Так, было показано, что содержание омЛПНП значительно выше в группах с многососудистым поражением коронарного русла, по сравнению с пациентами, имеющими стеноз одной коронарной артерии, как в 1-е сутки наблюдения, так и на 12-е сутки пребывания в стационаре [9]. По-видимому, омЛПНП являются более специфическими показателями, отражающими патологический процесс, протекающий в атеросклеротической бляшке. Известно, что окисленные ЛПНП цитотоксичны для эндотелиоцитов, они усиливают адгезию нейтрофилов, что вызывает повреждение эндотелия. Помимо этого, омЛПНП способствуют активации макрофагов, экспрессии индуцируемой циклооксигеназы (ЦОГ-2), усиленной продукции провоспалительных простагландинов (PGE2 и PGI2), а также матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9), которые являются непосредственными факторами эрозии фиброзной капсулы бляшки.

Кроме того, не выявлено убедительных связей нарушений липидного обмена с тяжестью коронарного кальциноза, оцененного с помощью МСКТ коронарных артерий. Одной из причин таких результатов может являться факт использования пациентами с ИБС статинов, снижающих проатерогенный потенциал крови. Отсутствие таких связей может указывать на участие иных регуляторных систем в реализации дальнейшего прогрессирования поражений коронарных артерий. В литературе описан так называемый «кальциевый парадокс», о котором авторитетные исследователи активно дискутируют в настоящее время [6]. С одной стороны известно, что выраженная коронарная кальцификация является самостоятельным и сильным предиктором развития отдаленных сердечно-сосудистых событий [10], с другой — регресс атеросклеротичес-

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа между показателями, характеризующими нарушения липидного обмена и степенью поражения коронарных артерий

Table 5

The results of the correlation analysis between the indicators of the lipid metabolism and the degree of coronary lesions

Показатели	Число пораженных коронарных артерий	р	Значение SYNTAX	р	Значение CaScore	р
ОХ, ммоль/л	-0,062	0,350	-0,068	0,306	-0,095	0,158
ХС ЛНП, ммоль/л	-0,029	0,683	-0,115	0,103	-0,037	0,604
ХС ЛВП, ммоль/л	-0,192	0,006	-0,043	0,545	0,171	0,016
ИА, ммоль/л	0,108	0,139	0,026	0,719	-0,173	0,019
ТГ, ммоль/л	0,086	0,223	-0,204	0,004	-0,205	0,004

кой бляшки на фоне терапии статинами с одновременным ее «укреплением» за счет увеличения количества депонированного кальция может являться, вероятно, благоприятным прогностическим фактором. Известно, что распространенная микрокальцификация коронарных артерий ассоциируется с активной местной воспалительной реакцией и нестабильностью бляшки, в свою очередь, плотная очаговая кальцификация связана с более стабильным морфологическим типом бляшки [11].

Такое представление о противоречивой роли кальция в атерогенезе было подтверждено и рядом клинических исследований с использованием внутрисосудистого коронарного ультразвука (SATURN и IBIS 4) [12, 13] для оценки эффекта статинов в отношении коронарной атеросклеротической бляшки. Было выявлено, что использование у пациентов высоких доз статинов приводило к значимому регрессу атеросклеротической бляшки в течение 18-24 месяцев, что одновременно сопровождалось повышением количества коронарного кальция. У пациентов, не получавших

статины, регистрировалось прогрессирование коронарной бляшки без увеличения количества кальция. Был сделан вывод, что повышение количества кальция в атеросклеротической бляшке на фоне терапии статинами в высоких дозах может быть патофизиологической основой улучшения исходов в этой группе пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятно, у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, длительно принимающих статины, стандартные параметры липидограммы не в полной мере отражают имеющийся проатерогенный потенциал и, так называемый, «остаточ-

ный» сердечно-сосудистый риск, который и ассоциирован с развитием повторных сердечно-сосудистых событий.

В связи с этим, все больше внимания уделяется факторам, так или иначе ассоциирующимся с процессами кальцификации артерий: маркерам системного сосудистого воспаления (С-реактивный белок, интерлейкины 6, 10, 12, 1β), эндотелиальной и почечной дисфункции (эндотелин, оксид азота, липокалин), биохимическим показателям состояния метаболизма костной ткани (остеокальцин, остеопротегерин, система катепсинов), клиническая и прогностическая значимость которых активно обсуждается в последние годы [14, 15].

Таким образом, оценка только традиционных показателей, характеризующих липидный профиль, не отражает характер и степень тяжести поражения коронарных артерий, что диктует необходимость активного изучения новых биологических маркеров атеросклероза, оценки их клинической и прогностической ценности.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES:

- Expert Dyslipidemia Panel, Grundy S.M. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J. Clin. Lipidol.* 2013; 6 (7): 561-565.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *JACC.* 2014; 5(64): 485-494.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 31 (359): 2195-2207.
- Alexopoulos N, Raggy P. Calcification in atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2009; 6:681-688.
- Clinical Cardiology: diagnostic and treatment /in 3 Vol. Redactors: LA Bokeriya, EZ Goluhova. 2011: 662. Russian. (Клиническая кардиология: диагностика и лечение. В 3 т. Под ред.: Л.А. Бокерия, Е.З. Голуховой. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2011. 662 с.)
- Ferencik M, Chatzizisis YS. Statins and the coronary plaque «calcium paradox»: Insights from non-invasive and invasive imaging. *Atherosclerosis.* 2015; 241: 783-785.
- Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: e50-e103.
- Barbarash OL, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Uchasova EG, Silonova AA, Fedorova TS. Myocardial infarction and diabetes. The effect of statins. *Doktor.Ru* 2014; (4): 18-24. Russian (Барбараш О.Л., Груздева О.В., Акбашева О.Е., Учасова Е.Г., Силонова А.А., Федорова Т.С. Инфаркт миокарда и сахарный диабет. Эффект статинов // Доктор.Ру. 2014. № 4. С. 18-24.)
- Gruzdeva O, Uchasova E, Belik E, Dyleva Y, Shurygina E, Barbarash O. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction. *Lipids in health and disease.* 2014; 13(1): 111.
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1336-1345.

11. Libby P, How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 472-474.
12. Puri R, Nicholls SJ, Shao M, Kataoka Y, Uno K, Kapadia SR et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1273-1282.
13. Reaber L, Taniwaki M, Zaugg S, Kelbick H, Roffi M, Holmvang L et al. Effect of high-intensity statin therapy on atherosclerosis in non-infarct-related coronary arteries (IBIS-4): a serial intravascular ultrasonography study. *Eur. Heart J.* 2015; 36: 490-500.
14. Eisen A, Tanenbaum A, Koren-Morag N et al. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death. *Circulation.* 2008; 118: 1328-1334.
15. Barbarash OL, Lebedeva NB, Kokov AN, Novitskaya AA, Khryachkova ON, Voronkina AV et al. The relationship of biochemical markers of bone metabolism, osteopenic syndrome and coronary atherosclerosis in men with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* 2015; 2(11): 5-13. Russian (Барбараш О.Л., Лебедева Н.Б., Коков А.Н., Новицкая А.А., Хрячкова О.Н., Воронкина А.В. и др. Связь биохимических маркеров метаболизма костной ткани, остеопенического синдрома и коронарного атеросклероза у мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца // Атеросклероз. 2015. Т. 2, № 11. С. 5-13.)



Статья поступила в редакцию 14.01.2016 г.

Сумин А.Н., Шушунова О.В., Архипов О.Г.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия
ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз»,
г. Мыски, Россия

ВЛИЯНИЕ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Контроль эффективности реабилитационных мероприятий у больных артериальной гипертензией может включать в себя динамическое наблюдение за вариабельностью сердечного ритма и внутрисердечной гемодинамикой, отражением которой является диастолическая функция, однако вопрос о взаимоотношениях реакций вегетативного баланса и функции наполнения желудочков недостаточно изучен.

Цель исследования – оценка динамики показателей диастолической функции левого желудочка при различных эффектах реабилитации у больных артериальной гипертензией.

Объект исследования. 50 больных артериальной гипертензией с улучшением уровня адаптации в ходе физической реабилитации ($n = 24$) и без его улучшения по данным повторной активной ортостатической пробы ($n = 26$).

Методы. Эхокардиография с исследованием диастолической функции и кардиоинтервалография с помощью диагностической системы ORTO expert.

Основные результаты. В ходе реабилитации отмечено существенное увеличение скорости распространения раннего митрального потока (СРМП) на 13,5 % ($p = 0,009$) и скорости раннего движения латеральной части кольца митрального клапана e' на 9 % ($p = 0,0058$) у больных с повышением уровня симпатической активности.

Область применения. Кардиология и кардиореабилитация.

Выводы. Курс санаторной реабилитации привел к улучшению диастолической функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией, что более отчетливо проявилось у больных с повышением уровня симпатической активности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; диастолическая функция; физическая реабилитация; уровень адаптации; активная ортостатическая проба.

Sumin A.N., Shushunova O.V., Arkhipov O.G.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Federal Budgetary Institution Rehabilitation Center of the Social Insurance Fund of the Russian Federation «Topaz»,
Myski, Russia

EFFECT OF REHABILITATION ON DIASTOLIC LEFT VENTRICULAR FUNCTION IN HYPERTENSIVE PATIENTS

Rehabilitation effective control of hypertensive patients may include dynamic monitoring of heart rate variability and diastolic function. However, the relationship between the reactions of vegetative balance and function of left ventricular filling are poorly understood.

Aim – the purpose of this study was to evaluate left ventricular diastolic function of the dynamics at various rehabilitation effects in hypertensive patients.

The object of study. 50 hypertensive patients with the improvement of adaptation after physical rehabilitation ($n = 24$) and without improvements in active orthostatic test data ($n = 26$).

Methods. Echocardiography with the study of diastolic function and cardiointervalography using diagnostic system «ORTO expert».

Main results. During the rehabilitation course was a significant increase of the mitral flow propagation velocity (Vp) by 13,5 % ($p = 0,009$) and mitral annular lateral movement velocity e' by 9 % ($p = 0,0058$) in patients with increased sympathetic activity.

Scope. Cardiology and cardio-rehabilitation.

Conclusion. The rehabilitation course has led to an improvement in left ventricular diastolic function in patients with hypertension, which is more clearly evident from the increased level of sympathetic activity patients.

Key words: arterial hypertension; diastolic function; physical rehabilitation; adaptation layer; active orthostatic test.

Наличие диастолической дисфункции левого желудочка имеет существенное клиническое значение при сердечно-сосудистой патологии. Показана ее взаимосвязь с толерантностью к физической нагрузке и прогнозом у больных после инфаркта миокарда, при хронической сердечной недостаточности [1, 2]. При хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса диастолическая дисфункция ЛЖ определяет клиническую симптоматику, однако и при ХСН со сниженной ФВЛЖ частота выявления диастолической дисфункции достигает 78 % [3]. Кроме того, нарушения наполнения ЛЖ определяются уже на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, например, при артериальной гипертензии [4]. Одним из методов улучшения показателей внутрисердечной гемодинамики при сердечно-сосудистой патологии являются физические тренировки, причем показатели диастолической функции более чувствительны к данному виду воздействий по сравнению со структурными параметрами [5-8]. Однако неадекватные физические нагрузки потенциально могут вести не только к повышению симпатической активации [9], но и неблагоприятному ремоделированию левого желудочка [10]. Вопрос о взаимоотношениях реакций вегетативного баланса и показателей внутрисердечной гемодинамики в ходе реабилитационных мероприятий недостаточно изучен.

Это послужило предпосылкой для настоящего исследования, целью которого было проанализировать динамику показателей диастолической функции левого желудочка при различных эффектах реабилитации у больных артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 50 пациентов с гипертонической болезнью 1-3 стадии, средний возраст 58,0 [54,0-62,0] лет, проходивших курс восстановительного лечения в Центре реабилитации и давших информированное согласие на проведение исследования. Всем исследуемым были проведены инструментальные методы обследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), цветное дуплексное сканирование сонных артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента.

Корреспонденцию адресовать:

СУМИН Алексей Николаевич,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-44-61; +7-903-940-86-68.
E-mail: sumian@kemcardio.ru

Критериями исключения из исследования были: декомпенсация основного или сопутствующего заболевания, пороки сердца, нарушение сердечного ритма, почечная и печеночная недостаточность, сахарный диабет I типа, тиреотоксикоз, онкологические заболевания, патология костно-мышечной системы.

Всем исследуемым проведена кардиоинтервалография с помощью диагностической системы ORTO expert (www.orto.ru). Исследование проводилось дважды, до и после выполнения реабилитационной программы, с промежутком в 2 недели. Для проведения исследования оптимальными считались утренние часы (в промежутке с 9 до 12 часов). Предварительно больной находился в положении лежа на кушетке в течение 4-6 минут под контролем ритмограммы, до устранения помех в записи, последние 128 секунд использовались для ее анализа. Далее проводилась активная ортостатическая проба, в ходе которой запись продолжалась в течение 200 кардиоинтервалов (NN-интервал, соответствующий промежутку между последовательными QRS-комплексами электрокардиограммы). NN-интервалы с 80 по 180 после начала ортостатической пробы использовались для анализа кардиоинтервалоритмограммы.

Для участков записи в покое и ортостазе рассчитывались статистические и временные характеристики variability сердечного ритма (SDNN, RMSSD, M, Мо, АМо, X, ИИ). Заключение о функциональном состоянии организма экспертной системой формировалось автоматически на основе оценки вегетативного тонуса, степени напряжения регуляторных систем, параметров переходного процесса, данных об активности вегетативной нервной системы в покое и в ходе выполнения активной ортостатической пробы.

В зависимости от результатов повторной кардиоинтервалографии пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа с улучшением уровня адаптации в ходе выполнения реабилитационной программы ($n = 24$), в эту же группу были включены пациенты, у которых уровень адаптации исходно был удовлетворительный и не изменился в динамике. 2-ю группу исследуемых составили пациенты без улучшения уровня адаптации в ходе проведения реабилитационных мероприятий ($n = 26$).

Эхокардиографию проводили на ультразвуковой системе Vivid S5 при помощи секторного датчика 2-3,5 МГц с фазированной решеткой. Исследования выполнялись в положении пациента на левом боку, показатели регистрировались в конце нефорсированного выдоха, при этом оценивались средние значения, полученные при регистрации не менее 3-х кардиоциклов. В импульсном доплеровском режиме оценива-

ли параметры трансмитрального кровотока: пиковая скорость раннедиастолического потока (Е), потока предсердной систолы (А), их отношение (Е/А), время замедления раннедиастолического потока (ВЗЕ).

В комбинированном цветном М-режиме измеряли скорость распространения митрального потока (СРМП). При этом исследовании М-линия устанавливалась максимально параллельно направлению потока наполнения левого желудочка. Скорость распространения потока измерялась по углу наклона наиболее яркой части спектра.

В режиме спектрального тканевого Допплера измеряли скорости раннего (e' , $e'_{\text{септ}}$) и позднего (a' , $a'_{\text{септ}}$) движения латеральной и септальной части фиброзного кольца митрального клапана, их отношение e'/a' и $e'_{\text{септ}}/a'_{\text{септ}}$, определяли индекс общей производительности левого желудочка как отношение времени от закрытия до открытия атрио-вентрикулярного клапана к времени изгнания левого желудочка. Индекс левого предсердия рассчитывали как отношение объема левого предсердия к площади поверхности тела.

Группы были сопоставимы по медикаментозной терапии, включающей в себя прием бета-адреноблокаторов, блокаторов рецепторов кальциевых каналов, сартанов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, статинов, аспирина. Курс санаторной реабилитации состоял из физиотерапевтических методов (массаж, лечебная физкультура, терренкур, бальнеолечение, бассейн). Больные принимали светолечение биоптроном, сухие углекислые ванны, магнитоинфракраснолазерную терапию. Кроме того, больным проводился курс пассивных мышечных тренировок в виде электромиостимуляции. По всем видам реабилитационных мероприятий группы были сопоставимы.

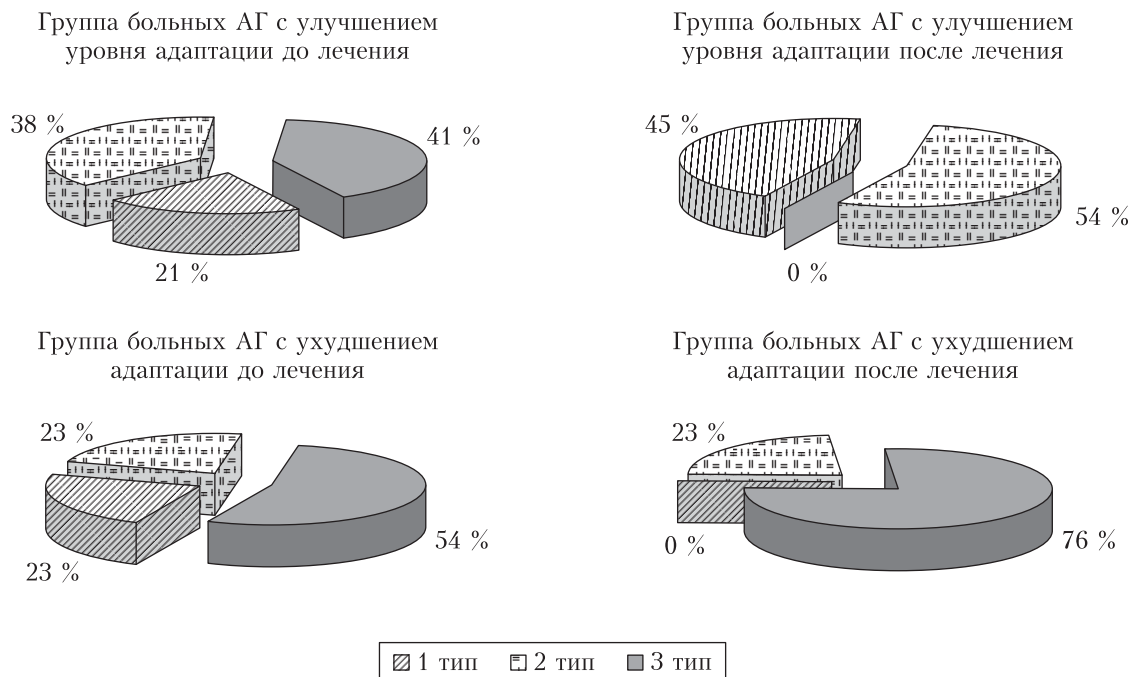
Статистическую обработку проводили с использованием стандартного пакета программ STATISTICA 6.0 (лицензия № АХХR003Е608729FAN10). Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для большинства количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me \pm Q$). Сравнение групп

Рисунок
Типы адаптации у больных АГ с различным эффектом реабилитации в ходе проведения восстановительных мероприятий
Figure

Types of adaptation in hypertensive patients with different rehabilitation effect during recovery programs

Примечание: 1 тип - больные с удовлетворительной адаптацией; 2 тип - больные с неудовлетворительной адаптацией; 3 тип - больные со срывом адаптации

Notes: 1 type- patients with satisfactory adaptation; Type 2 - patients with unsatisfactory adaptation; 3 type - patients with disruption of adaptation



Сведения об авторах:

СУМИН Алексей Николаевич, д.м.н., зав. отделом мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: sumian@kemcardio.ru

ШУШУНОВА Ольга Вениаминовна, врач-кардиолог, ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз», г. Мыски, Россия.

АРХИПОВ Олег Геннадьевич, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, ФГУ Центр реабилитации ФСС РФ «Топаз», г. Мыски, Россия.

проводилось с использованием теста Манна-Уитни. Связь возможных факторов с повышением уровня адаптации в ходе реабилитации оценивалась в модели однофакторной логистической регрессии. Уровень статистической значимости (p) был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группы больных были сопоставимы по возрасту, половому составу, антропометрическим данным, количеству пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, сахарным диабетом 2 типа, по толщине комплекса интима-медиа на общей сонной и общей бедренной артериях, уровню холестерина, липопротеидов низкой плотности, количеству курящих, пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, больных хронической сердечной недостаточностью I-II NYHA класса. Не отличались группы и по количеству пациентов со стенозом сонных артерий, артерий подвздошно-бедренного сегмента, с поражением 2-х и более коронарных артерий и их окклюзией при коронароангиографии (табл. 1). По количеству больных с удовлетворительной адаптацией, с напряжением ее механизмов и срывом адаптации при оценке исходного состояния значимых различий в группах найдено не было ($Z = -1,05$; $p = 0,29$) (рис.).

В ходе проведения реабилитационных мероприятий наблюдалось значительное изменение вегетативного статуса в обеих группах. Так, в 1-й группе наблюдалось существенное увеличение количества исследуемых с удовлетворительным уровнем адаптации и ее напряжением, при этом срыв адаптации у больных в этой группе не наблюдался. Во 2-й группе, напротив, при значительном увеличении количества больных со срывом адаптации наблюдалось снижение количества лиц с напряжением механизмов адаптации и отсутствие лиц с удовлетворительной адаптацией ($Z = 5,68$; $p < 0,0001$), что неудивительно, поскольку служило критерием отбора групп (рис.).

В ходе проведения реабилитационных мероприятий в группе больных АГ с ухудшением адаптации наблюдался значительный сдвиг в сторону преобладания тонуса симпатической нервной системы таких показателей активной ортостатической пробы, как индекс напряжения регуляторных систем ИН ($p = 0,02$), показатель SDNN – стандартное отклонение NN интервалов за весь просматриваемый период ($p = 0,03$), RMSSD-квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательности пар

Таблица 1
Характеристика групп исследуемых с различным эффектом реабилитации по данным интервалокардиограммы ORTO expert
Table 1
Characteristics of groups studied with different effect of rehabilitation according to rhythmogram ORTO expert

Параметры	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=26)	p
Возраст	57,5 [53,0-60,5]	58,5 [55,0-64,0]	0,24
Мужчины	20 (83 %)	18 (69,2 %)	0,39
Масса тела	82 [71-91,5]	82 [74-96]	0,35
Рост	165,7 [160-172]	170 [163-178]	0,70
ППТ	1,86 [1,75-1,96]	1,90 [1,78-2,0]	0,44
Ожирение	4 (16,7 %)	2 (7,7 %)	0,58
Дефицит веса	0	1 (3,8 %)	0,81
ХОБЛ	5 (20,8 %)	10 (38,5 %)	0,69
ДН	3 (12,5 %)	7 (26,9 %)	0,38
Курение	12 (50 %)	16 (61,5 %)	0,65
СД 2тип	0	1 (3,8 %)	0,81
Стеноз ПБС	6 (25 %)	9 (34,6 %)	0,52
Окклюзия КА	1 (4,2 %)	1 (3,8 %)	0,99
2СП	1 (4,2 %)	1 (3,8 %)	0,99
ИБС	8 (33,3 %)	4 (15,4 %)	0,65
ПИКС	1 (4,2 %)	1 (3,8 %)	0,98
КИМ ОСА	1,0 [0,9-1,1]	1,0 [0,9-1,0]	0,75
КИМ ОБА	1,1 [1,0-1,65]	1,15 [1,0-1,8]	0,92
Холестерин	5,9 [5,8-5,94]	6,02 [5,75-7,2]	0,71
ЛПВП	2,7 [1,6-3,6]	4,1 [3,5-4,5]	0,08
ЛПНП	3,5 [2,1-3,9]	3,1 [1,96-3,4]	0,39

Примечание: Группа 1 - группа с положительным эффектом реабилитации; Группа 2- без эффекта; ППТ - площадь поверхности тела; ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; СД 2тип - сахарный диабет 2-го типа; Стеноз ПБС- наличие стенозов артерий подвздошно-бедренного сегмента; АГ-артериальная гипертензия; ИБС- ишемическая болезнь сердца; Окклюзия КА - окклюзия коронарных артерий при коронарографии; 2СП-наличие поражения 2-х и более коронарных сосудов; КИМ ОСА - толщина комплекса интима-медиа на сонных артериях; КИМ ОБА - толщина комплекса интима-медиа на общих бедренных артериях; ЛПВП-липопротеиды высокой плотности; ЛПНП- липопротеиды низкой плотности.

Note: Group 1 is the group with the positive effect of rehabilitation; Group 2 - without effect; PPT body surface area; COPD - chronic obstructive pulmonary disease; DM 2тип - diabetes mellitus of the 2nd type; Stenosis SAIFS - the presence of stenosis of the arteries of the iliac-femoral segment; AH - arterial hypertension; IHD - ischemic heart disease; Occlusion of the KA - occlusion of coronary arteries in coronary angiography; 2SP-the presence of lesions 2 or more coronary vessels; KThIM CA complex thickness intima-media in carotid arteries; KThIM CFA complex thickness intima-media to the common femoral arteries; HDL-high density lipoproteins; LDL - low density lipoprotein.

Information about authors:

SUMIN Aleksei N., MD, PhD, Head of the Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: sumian@kemcardio.ru

SHULUNOVA Olga V., MD, Cardiologist, Rehabilitation Center «Topaz», Myski, Russia.

ARKHIPOV Oleg G., MD, PhD, Physician, Rehabilitation Center «Topaz», Myski, Russia.

интервалов NN ($p = 0,02$). Среднее значение NN интервалов M во 2-й группе существенно снизилось в ходе проведения курса реабилитации ($p = 0,04$), что достоверно отличалось от 1-й группы, где этот показатель стал даже несколько выше (табл. 2).

Структурные показатели эхокардиографии в исходном состоянии у исследуемых в обеих группах не имели существенных различий, за исключением индекса левого предсердия, который у больных 1-й группы был на 10,6 % больше ($p = 0,02$). Не отме-

Таблица 2
Данные активной ортостатической пробы у исследуемых с различным эффектом реабилитации в ходе проведения восстановительных мероприятий

Table 2
Data from the active orthostatic test in the studied with different effect of rehabilitation during the remediation

Показатели	Группы	До лечения	После лечения	p
ЧСС	Группа 1 (n=24)	71,150 [60,35-79,5]	67,850 [63,100-75,000]	0,44
	Группа 2 (n=26)	71,35 [65,6-79,1]	74,600 [68,500-81,200]	0,09
M	Группа 1 (n=24)	0,869 [0,7685-1,0080]	0,885 [0,801-0,952]	0,94
	Группа 2 (n=26)	0,8415 [0,7590-0,9150]	0,805 [0,739-0,876]*	0,04
SDNN	Группа 1 (n=24)	0,0235 [0,0155-0,0365]	0,022 [0,018-0,031]	0,50
	Группа 2 (n=26)	0,0275 [0,0160-0,0430]	0,019 [0,015-0,034]	0,03
Мода	Группа 1 (n=24)	0,8550 [0,7600-1,000]	0,875 [0,810-0,940]	0,89
	Группа 2 (n=26)	0,8450 [0,7600-0,9000]	0,810 [0,740-0,880]	0,15
Амо	Группа 1 (n=24)	76,5 [54,5-86,5]	72,0 [50,50-83,50]	0,23
	Группа 2 (n=26)	64,5 [50,-84,0]	74,50 [61,00-89,00]	0,06
X	Группа 1 (n=24)	0,1090 [0,0765-0,1735]	0,110 [0,084-0,17]	0,88
	Группа 2 (n=26)	0,1150 [0,07100-0,1810]	0,097 [0,065-0,160]	0,06
ИН	Группа 1 (n=24)	439,10 [159,85-677,05]	404,65 [263,70-550,35]	0,30
	Группа 2 (n=26)	318,8 [136,9-701,0]	452,90 [237,90-839,80]	0,02
RMSSD	Группа 1 (n=24)	0,0150 [0,0090-0,0239]	0,014 [0,011-0,021]	0,76
	Группа 2 (n=26)	0,0165 [0,0090-0,0340]	0,010 [0,008-0,021]	0,02

Примечания: ЧСС - частота сердечных сокращений, M - среднее значение NN - интервалов; SDNN - стандартное отклонение NN интервалов за весь просматриваемый период; Мода - соответствие количеству NN - интервалов, Амо - амплитуда моды, X - значение интервала NN, ИН - индекс напряжения регуляторных систем, RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательности пар интервалов NN

Notes: HR - heart rate, M - mean value of NN-intervals; SDNN - standard deviation of NN intervals over the entire review period; Mo - according to the number of NN - intervals, Amo - amplitude Mo, the X - value of the interval NN, IN is the index of tension of regulatory systems, RMSSD - the square root of the sum of the squares of the difference values of the sequence of pairs of NN intervals.

Таблица 3
Структурные показатели эхокардиографии у исследуемых с различным эффектом реабилитации
Table 3
Structural indicators of echocardiography we studied the effect of different effect of rehabilitation

Показатели	Группа 1 (n=24)	Группа 2 (n=26)	p
ДЛП (мм)	35 [31,5-37]	35 [31-38]	0,83
ИЛП (мл/м ²)	33,0 [31,0-39,5]	29,5 [31,0-34,0]	0,02
КДР ЛЖ (мм)	48 [45-52]	50 [48-53]	0,41
КДО ЛЖ (мм)	110 [92,5-129,5]	118 [105-139]	0,53
ФВ ЛЖ %	64,5 [60,5-66,5]	62 [56-67]	0,49
Масса ЛЖ (г)	170,5 [149-201]	186 [149-209]	0,74
ДЛА(мм)	20 [20-20,5]	21 [20-22]	0,11
КДР ПП(мм)	34 [32-32,6]	34 [30-35]	0,90
КДР ПЖ(мм)	29 [25,5-32]	30 [27-32]	0,79
СПЖд	5,0 [4,25-5,25]	5,0 [4,0-5,75]	0,73

Примечание: ДЛП - диаметр левого предсердия; ИЛП - индекс левого предсердия (Объем ЛП/площадь поверхности тела); КДР ЛЖ - конечный диастолический размер левого желудочка; КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка; ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ДЛА - диаметр легочной артерии; КДР ПП - конечный диастолический размер правого предсердия; КДР ПЖ - конечный диастолический размер правого желудочка; СПЖд - толщина стенки правого желудочка в диастолу.
Notes: DLA - the diameter of the left atrium; ILA - the index of the left atrium (Volume LP /body surface area); EDS LV - end-diastolic size of left ventricle; EDV LV end-diastolic volume of the left ventricle; EFLV - ejection fraction of the left ventricle; DPA - diameter pulmonary artery; EDSRA - end-diastolic size of the right atrium; EDSRV - end-diastolic size of the right ventricle; WThRVd - wall thickness of the right ventricle in diastole.

чено различий по исходным показателям систолической функции левого желудочка (табл. 3).

Данные сердечно-сосудистого сопряжения в группах не имели существенных различий, как в исходном состоянии, так и в ходе выполнения реабилитационных мероприятий (табл. 4). Данные потоков наполнения левого и правого желудочков, такие как скорости раннедиастолического митрального (E) и трикуспидального (E_T) потока и отношения E_T/A_T , после курса реабилитации в группах значимо не различались, хотя и наблюдалась тенденция к увеличению отношения E/A на 18 % при повторном исследовании в группе больных с улучшением адаптации ($p = 0,068$). Вместе с тем, в динамике отмечено существенное увеличение скорости распространения раннего митрального потока (СРМП) на 13,5 % ($p = 0,009$) в группе больных с ухудшением уровня адаптации, хотя эти показатели и не отличались зна-

чимо между группами при повторном исследовании (табл. 4).

При анализе данных спектральной тканевой доплерометрии (табл. 4) наблюдалось значимое исходное снижение скорости раннего движения септальной части кольца митрального клапана $e'_{\text{септ}}$ ($p < 0,05$) в группе больных без улучшения адаптации, которая при повторном исследовании в группах не отличалась. Также было отмечено увеличение скорости раннего движения латеральной части кольца митрального клапана e' на 9 % ($p = 0,0058$), отношения e'/a' на 33 % ($p = 0,008$), скорости s' на 10 % ($p = 0,039$) в группе больных без улучшения адаптации.

При однофакторном логистическом регрессионном анализе (табл. 5) положительный эффект реабилитации был ассоциирован с исходными значениями скорости раннего систолического движения септальной части кольца митрального клапана $e'_{\text{септ}} > 10$ см/сек

Таблица 4
Показатели потоков наполнения левого желудочка и данных спектральной тканевой доплерометрии
кольца митрального клапана у исследуемых с различным эффектом реабилитации в ходе ее проведения

Table 4
The indicators of the flows of left ventricular filling and data spectral tissue Doppler of the mitral valve ring
at c investigated the different effect of rehabilitation during the conference

Показатели	Группы	До лечения	После лечения	p
E (см/сек)	Группа 1 (n=24)	57,0 [54,0-66,0]	70,0 [56,0-75,0]	0,051
	Группа 2 (n=26)	62,0 [50,0-76,0]	69,0 [56,0-82,0]	0,30
E/A	Группа 1 (n=24)	0,92 [0,81-1,04]	1,09 [0,81-1,27]	0,068
	Группа 2 (n=26)	0,88 [0,713-1,08]	0,98 [0,83-1,12]	0,25
СРМП	Группа 1 (n=24)	42,0 [36,5-53,5]	46,0 [41,5-54,0]	0,23
	Группа 2 (n=26)	40,5 [36,0-46,0]	46,0 [41,0-51,0]	0,009
e' (см/сек)	Группа 1 (n=24)	11,0 [10,0-13,0]	12,0 [10,0-13,0]	0,26
	Группа 2 (n=26)	11,0 [8,0-13,0]	12,0 [11,0-15,0]	0,0058
e'/a'	Группа 1 (n=24)	1,15 [0,89-1,35]	1,22 [0,84-1,51]	0,93
	Группа 2 (n=26)	1,00 [0,89-1,18]	1,33 [0,91-1,53]	0,008
s' (см/сек)	Группа 1 (n=24)	10,0 [9,0-11,0]	11,0 [9,0-11,0]	0,67
	Группа 2 (n=26)	10,0 [9,0-11,0]	11,0 [10,0-13,0]	0,039
$e'_{\text{септ}}$ (см/сек)	Группа 1 (n=24)	11,0 [8,0-12,0]	10,0 [9,0-13,0]	0,81
	Группа 2 (n=26)	9,0 [7,0-11,0] *	10,0 [9,0-12,0]	0,28
$e'_{\text{септ}} / a'_{\text{септ}}$	Группа 1 (n=24)	0,87 [0,72-1,0]	0,94 [0,72-1,03]	0,38
	Группа 2 (n=26)	0,79 [0,72-1,0]	0,92 [0,8-1,13]	0,15
$s'_{\text{септ}}$ (см/сек)	Группа 1 (n=24)	10,5 [9,0-12,0]	11,5 [9,0-11,0]	0,50
	Группа 2 (n=26)	10,0 [9,0-12,0]	10,0 [9,0-13,0]	0,82
Индекс Теи	Группа 1 (n=24)	0,39 [0,33-0,48]	0,39 [0,32-0,43]	0,107
	Группа 2 (n=26)	0,39 [0,37-0,44]	0,35 [0,32-0,43]	0,37

Примечание: E - скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка; A - скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; E/A - отношение раннего и позднего диастолического трансмитрального потока; СРМП - скорость распространения раннего митрального потока; e' - скорость раннего диастолического движения кольца митрального клапана; $e'_{\text{септ}}$ - скорость раннего диастолического движения септальной части кольца митрального клапана; a' - скорость позднего диастолического движения кольца митрального клапана; e'/a' - отношение скоростей раннего и позднего движения кольца митрального клапана; $e'_{\text{септ}}/a'_{\text{септ}}$ - отношение скоростей раннего и позднего движения септальной части кольца митрального клапана; s' - скорость систолического движения кольца митрального клапана; $s'_{\text{септ}}$ - скорость систолического движения септальной части кольца митрального клапана. Индекс Теи - индекс общей производительности левого желудочка; * - значение $p < 0,05$ в сравнении с 1 группой.

Notes: E - velocity to early diastolic filling of the left ventricle; A - the rate of late diastolic filling of the left ventricle; E/A -ratio of early and late diastolic transmitral flow; V_p - the propagation velocity of early mitral flow; e' - the speed of early diastolic motion of the mitral valve ring; e'_{sept} - the speed of early diastolic motion of the septal part of the mitral valve ring; a' - the velocity of late diastolic motion of the mitral valve ring; e'/a' - ratio of early and late velocities of motion of the mitral valve ring; $e'_{\text{sept}}/a'_{\text{sept}}$ - the ratio of the velocities of early and late movement of the septal part of the mitral ring; s' - systolic velocity of motion of the mitral valve ring; s'_{sept} - the speed of systolic motion of the septal part of the mitral valve ring. Thea index - the index of the overall performance of the left ventricle; * - $p < 0.05$ in comparison with group 1.

(ОШ 3,77; 95% ДИ 1,14-12,5; $p = 0,026$). а также с увеличением индекса левого предсердия > 30 мл/м² (ОШ 8,0; 95% ДИ 2,0-31,4; $p = 0,002$), который является одним из критериев диастолической дисфункции ЛЖ. В модель многофакторной логистической регрессии (табл. 5) вошли значения индекса левого предсердия > 30 мл/м² (ОШ 7,7; 95% ДИ 1,85-32,4; $p = 0,0038$).

ОБСУЖДЕНИЕ

После курса санаторной реабилитации более выраженное улучшение показателей диастолической функции левого желудочков отмечено среди больных с возрастанием симпатической активации и менее выраженное — в группе с улучшением адаптации по данным оценки вариабельности сердечного ритма при активной ортостатической пробе.

Действительно, физические тренировки при экспериментальной сердечной недостаточности приводили к снижению конечно-диастолического давления и к увеличению отношения $-dP/dt_{max}$ в левом желудочке [11]. В клинических исследованиях это проявляется улучшением показателей наполнения ЛЖ в диастолу. После курса кардиореабилитации у больных ИМ отмечалось снижение жесткости левого предсердия и улучшение диастолической функции ЛЖ [8]. Физические тренировки после ЧКВ способствовали уменьшению числа больных с нарушениями наполнения ЛЖ, но не влияли на его размеры ЛЖ [7]. У больных стабильной ИБС 3-месячный курс кардиореабилитации приводил к снижению отношения E'/e' ($11,9 \pm 4,5$ против $10,7 \pm 4,5$; $p = 0,048$). Примерно у половины больных отмечено улучшение диастолической функции, у них выявлено большее снижение индекса ЛП ($-4,2 \pm 6,3$ против $1,6 \pm 6,3$ мл/м²; $p = 0,04$) и большее повышение максимальной скорости раскручивания ЛЖ (20 ± 36 против $-42 \pm 45^\circ/\text{сек}$; $p = 0,003$) по сравнению с пациентами без улучшения диастолической функции ЛЖ [5]. Похожие результаты отмечены и у больных АГ — программа ФТ привела к улучшению таких показателей тканевой доплерометрии ЛЖ, как ранняя диастолическая скорость миокарда (E_m) и отношение E_m/A_m [6].

Если рассматривать обследованную нами когорту в целом, то результаты вполне соответствуют ожиданиям — курс санаторной реабилитации привел к улучшению показателей диастолического наполнения. Однако наибольший прирост этих параметров отмечен у больных с повышением симпатической активации в ответ на повторную АОП. Адекватной реакцией на курс физических тренировок является преобладание парасимпатического тонуса [13]. Сдвиг вегетативного баланса в сторону симпатикотонии является од-

Таблица 5
Анализ факторов, влияющих
на положительный эффект реабилитации
Table 5
Analysis of factors affecting
the positive effect of rehabilitation

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный логистический регрессионный анализ		
Индекс левого предсердия > 30 мл/м ²	8,0 (2,0-31,4)	0,002
$e'_{\text{септ}}$ исходное	1,34 (1,02-1,78)	0,03
$e'_{\text{септ}}$ исходное > 10 см/сек	3,77 (1,13-12,5)	0,026
Многофакторный логистический регрессионный анализ		
Индекс левого предсердия > 30 мл/м ²	7,7 (1,8-32,4)	0,0038

Примечание: $e'_{\text{септ}}$ — скорость раннего диастолического движения боковой стенки кольца митрального клапана.

Note: $e'_{\text{септ}}$ — the speed of early diastolic motion of the lateral wall of the mitral valve ring.

ним из проявлений неадекватных физических тренировок, это показано у спортсменов при «перетренированности» и у кардиологических больных при неблагоприятных результатах реабилитационных программ [14, 15]. Также интенсивные физические нагрузки и неадекватные реабилитационные программы могут приводить к неблагоприятному ремоделированию ЛЖ после инфаркта миокарда [9, 10, 12]. В нашем исследовании неадекватные адаптационные реакции у больных не сопровождались ухудшением диастолической функции, по-видимому, вследствие кратковременности курса реабилитации. Соответственно, динамику показателей наполнения ЛЖ в ходе физической реабилитации необходимо оценивать в комплексе с изучением вегетативного баланса, например, с помощью использованной нами автоматизированной системы в АОП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После курса санаторной реабилитации отмечается улучшение диастолической функции левого желудочка у больных с артериальной гипертензией. Наиболее выраженным это улучшение было у больных с повышением симпатической активности, что проявлялось неблагоприятной динамикой реакции на ортопробу: отмечено возрастание скорости распространения раннего трансмитрального ($p = 0,009$), отношение e'/a' кольца митрального клапана ($p = 0,008$). Оценка динамики вегетативного баланса при проведении активной ортостатической пробы позволяет уточнить степень напряжения адаптационных систем организма в ходе реабилитационных мероприятий и предотвратить неблагоприятные гемодинамические реакции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Yoon HJ, Kim KH, Kim JY, Cho JY, Yoon NS, Park HW et al. Impaired Diastolic Recovery after Acute Myocardial Infarction as a Predictor of Adverse Events. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 23(3): 150-157.
2. Fontes-Carvalho R, Sampaio F, Teixeira M, Rocha-Goncalves F, Gama V, Azevedo A et al. Left ventricular diastolic dysfunction and E'/E' ratio as the strongest echocardiographic predictors of reduced exercise capacity after acute myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2015; 38(4): 222-9.

3. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296: 2209-2216.
4. Komori T, Eguchi K, Kabutoya T, Ishikawa J, Hoshida S, Kario K. Left ventricular diastolic function evaluated by the E/e' ratio is impaired in patients with masked uncontrolled hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2014; 36(8): 538-544.
5. Wuthiwaropas P, Bellavia D, Omer M, Squires RW, Scott CG, Pellikka PA. Impact of cardiac rehabilitation exercise program on left ventricular diastolic function in coronary artery disease: a pilot study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013; 29(4): 777-785.
6. Leggio M, Mazza A, Cruciani G, Sgorbini L, Pugliese M, Bendini MG et al. Effects of exercise training on systo-diastolic ventricular dysfunction in patients with hypertension: an echocardiographic study with tissue velocity and strain imaging evaluation. *Hypertens Res*. 2014; 37(7): 649-654.
7. Soleimannejad K, Nouzari Y, Ahsani A, Nejatian M, Sayehmiri K. Evaluation of the effect of cardiac rehabilitation on left ventricular diastolic and systolic function and cardiac chamber size in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Tehran Heart Cent*. 2014; 9(2): 4-8.
8. Acar RD, Bulut M, Ergun S, Yesin M, Akcakoyun M. Evaluation of the effect of cardiac rehabilitation on left atrial and left ventricular function and its relationship with changes in arterial stiffness in patients with acute myocardial infarction. *Echocardiography*. 2015; 32(3): 443-447.
9. Kiviniemi AM, Tulppo MP, Hautala AJ, Vanninen E, Uusitalo AL. Altered relationship between R-R interval and R-R interval variability in endurance athletes with overtraining syndrome. *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24(2): e77-85.
10. Kubo N, Ohmura N, Nakada I, Yasu T, Katsuki T, Fujii M et al. Exercise at ventilatory threshold aggravates left ventricular remodeling in patients with extensive anterior acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147(1): 113-120.
11. Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, Dal Lago P. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68(6): 876-882.
12. Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World J Cardiol*. 2015; 7(2): 52-64.
13. Sales AR, Silva BM, Neves FJ, Rocha NG, Medeiros RF, Castro RR, et al. Diet and exercise training reduce blood pressure and improve autonomic modulation in women with prehypertension. *Eur J Appl Physiol*. 2012; 112(9): 3369-3378.
14. Dupuy O, Bherer L, Audiffren M, Bosquet L. Night and postexercise cardiac autonomic control in functional overreaching. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013; 38(2): 200-208.
15. Sumin AN, Beresneva VL, Yenina TN, Verkhoshapova NN, Kaboyeva YeA, Valeyeva VI, et al. The vegetative status of patients after myocardial infarction, and the effectiveness of sanatorium rehabilitation. *Clinical medicine*. 2006; (6): 27-34. Russia (Сумин А.Н., Береснева В.Л., Енина Т.Н., Верхошапова Н.Н., Кабоева Е.А., Валеева В.И. и др. Вегетативный статус у больных, перенесших инфаркт миокарда, и эффективность санаторной реабилитации // Клиническая медицина. 2006. № 6. С. 27-34).

Статья поступила в редакцию 31.12.2015 г.

Кочергина А.М., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л.
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

ГЕНДЕРНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ФАКТОРОВ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА У ПАЦИЕНТОВ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП (ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ ЭССЕ-РФ)

Широкая распространенность кардиоваскулярной патологии остается весьма актуальной медико-социальной проблемой в современном мире. Несмотря на разностороннюю изученность факторов сердечно-сосудистого риска, в настоящее время недооцененными в плане первичной и вторичной профилактики являются женщины. Ранее было установлено, что принадлежность к мужскому полу является самостоятельным фактором риска, однако данные последних лет показывают, что категория пациентов женского пола не только не менее подвержена указанным заболеваниям, но и, зачастую, недооценена по степени риска. Определение гендерных различий в отношении факторов кардиоваскулярного риска позволит разработать гендерно-ориентированные подходы к профилактике и лечению сердечно-сосудистой патологии.

Цель – оценить частоту встречаемости и гендерные различия факторов сердечно-сосудистого риска у лиц разных возрастных групп.

Материал и методы. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Выборка сформирована согласно протоколу исследования. В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет), отклик составил 81,4 % (1628 человек). В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска рассматривались АГ, курение, наличие СД, гиперхолестеринемия (ГХЭ), ожирение. Для разделения групп по возрасту использованы критерии ВОЗ.

Результаты. С увеличением возраста женщины имеют более высокий ИМТ (25 кг/м² – в молодом возрасте, 32 кг/м² – в возрасте старше 60 лет). Среди обследованных мужчин такой тенденции нет. Распространенность курения в моло-

дом возрасте 55 %, в то время как в пожилом — вдвое ниже. Вне зависимости от пола, с увеличением возраста значительно чаще встречается сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия.

Ключевые слова: ЭССЕ-РФ; женский пол; факторы риска.

Kochergina A., Barbarash O., Karetnikova V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

GENDER-SPECIFIC DIFFERENCES OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN DIFFERENT AGE GROUPS

Because of widely spread incidence of cardiovascular pathology in still remains actual medico-social issue nowadays. Despite of well-known features of cardiovascular risk factors, women seem to be underestimated because only male gender is known as an independent risk factor. Recent literature data shows that women not only have the same cardiovascular risk but also stay untreated because of underestimation of their condition. Identifying the gender-specific risk factors will result in gender-specific approach for primary prophylaxis and treatment.

Aim — to estimate incidence and gender differences of the main cardiovascular risk factors in different age groups.

Materials and methods. In the frame of Multicenter observational study ECVD-RF (Epidemiology of Cardiovascular Diseases and their Risk Factors in Regions of Russian Federation) by the unique protocol the investigation of representative selections of adult population at the age of 25-64 y.o. The prevalence of the following risk factors (RF) of cardiovascular diseases is evaluated: high blood pressure, obesity, high total cholesterol, high glucose level or diabetes, smoking (tobacco consumption). To divide population into groups we used the WHO age-criteria.

Results. Age elevation in women associated with elevated BMI (25 kg/m² — for the young, 32 kg/m² — for the elderly). Among men such a tendency is not evident. Incidence of smoking in young respondents is 55 %, while in the elderly in decrease 2-fold. Both in men and women elevated age is associated with higher incidence of diabetes and arterial hypertension.

Key words: ECVD-RF; female gender; risk factors.

Занимая лидирующие позиции в структуре смертности, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) приводят к значительной разнице в средней продолжительности жизни лиц разного пола, традиционно принадлежность к мужскому полу — признанный фактор кардиоваскулярного риска. Ввиду несколько большей продолжительности жизни, протективного влияния эстрогенов в молодом и среднем возрасте, а также более позднего возраста дебюта таких заболеваний, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, роль женского пола как фактора кардиоваскулярного риска в настоящее время недооценена. В ходе различных эпидемиологических исследований было показано, что распространенность факторов риска (ФР) ССЗ имеет гендерные и возрастные особенности [1]. Так, курение традиционно ассоциируется с мужским полом [1], в то время как избыточная масса тела, ожирение и нарушения углеводного обмена — с женским. [2]

Однако в настоящее время наблюдается тенденция к повышению частоты курения среди женщин, особенно в молодом возрасте. Именно возраст принято рассматривать как независимый и мощный фактор кардиоваскулярного риска, однако его ассоциация с другими ФР, а также их динамика в течение жизни пациентов с учетом современных особенностей популяции, изучены недостаточно.

Представленные данные литературы, характеризующие сердечно-сосудистый риск, основаны на более ранних исследованиях и, возможно, неполно отражают ситуацию в настоящий момент. В связи с этим, особую ценность представляют материалы, полученные в недавнем (2013) исследовании ЭССЕ-РФ.

Корреспонденцию адресовать:

КОЧЕРГИНА Анастасия Михайловна,
650070, г. Кемерово, пр. Молодежный, д. 8, кв. 142.
Тел.: +7-906-920-93-83.
E-mail: Noony88@mail.ru

Цель — оценить частоту встречаемости и гендерные различия факторов сердечно-сосудистого риска у лиц разных возрастных групп.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторов их риска в Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ). Объектом исследования явилась случайная популяционная выборка мужского и женского взрослого населения в возрасте 25-64 лет города Кемерово. Одномоментное эпидемиологическое исследование проведено в период с марта по октябрь 2013 г. Выборка, согласно протоколу исследования, формировалась в 3 этапа, которые включали последовательный отбор муниципальных лечебно-профилактических учреждений, врачебных участков и домовладений.

В конечном виде объем выборки составил 2 тыс. человек (мужчин и женщин в возрасте 25-64 лет), отклик — 81,4 % (1628 человек), 699 (42,9 %) человек — мужчины, 929 — женщины (57,1 %). Средний возраст 46,81 ± 11,39 лет. Всего курильщиков выявлено 300 человек (18,4 %), лиц с ранее установленным диагнозом артериальная гипертензия (АГ) — 345 (21,2 %), с СД 2 типа — 44 человека (0,02 %). Повышенный индекс массы тела (ИМТ) имели 1106 человек (67,9 %).

В качестве основных факторов сердечно-сосудистого риска, достаточно хорошо изученных и используемых в большинстве известных моделей их оценки, рассматривались АГ, курение, наличие СД, гиперхолестеринемия (ГХЭ), ожирение. Для разделения групп по возрасту использованы критерии ВОЗ.

Измерение артериального давления проводили по стандартной методике. За критерий АГ принимали уровень артериального давления 140/90 мм рт. ст. и выше, либо меньший уровень артериального давле-

ния на фоне гипотензивной терапии. Антропометрическое исследование включало измерение роста с точностью до 0,5 см, массы тела — с точностью до 0,2 кг с последующим расчетом индекса массы тела по формуле: масса тела (кг) / рост² (м). Под ожирением рассматривали индекс массы тела более 25,0 кг/м². За нормальный показатель отношения «талия-бедро» принималось значение ниже 0,85 для женщин и менее 0,9 для мужчин. Регулярно курившими считали лиц, выкуривавших 1 сигарету и более в день. Наличие СД регистрировалось по данным анкетирования.

Статистический анализ результатов произведен с помощью программ Statistica 8.0.360.0 for Windows фирмы StatSoft (США). Для анализа вида распределения количественных данных использовались кри-

терии Колмогорова-Смирнова. Полученные данные свидетельствовали о ненормальном распределении. Полученные данные представлены в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$). Две независимые группы сравнивались с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Различия признавались статистически значимыми при p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распространенность факторов кардиоваскулярного риска среди обследованных женщин представлена в таблице 1. Обнаружено, что с увеличением возраста женщины имеют более высокий показатель ИМТ. Распространенность курения в молодой группе дос-

Таблица 1
Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска среди женщин в разных возрастных группах

Table 1
Incidence of cardiovascular risk factors among women in different age groups

Признаки	25-44 года (n = 351)	45-59 лет (n = 428)	60-64 года (n = 149)	p
Средний возраст, лет	34,85 ± 5,54	52,85 ± 4,18	62,06 ± 1,55	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
ИМТ, кг/м ²	25,65 ± 6,26	30,49 ± 6,78	32,14 ± 6,09	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
Курение, n (%)	157 (54,73)	114 (27,64)	29 (19,47)	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
АГ ранее, n (%)	53 (15,09)	211 (49,29)	81 (45,63)	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,4416 p1,3 = 0,0001
СД 2-го типа, n (%)	4 (1,13)	25 (5,85)	15 (11)	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
АД систолическое, мм рт. ст.	117,57 ± 16,45	137,94 ± 23,07	144,17 ± 23,22	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
Креатинин, мкмоль/л	63,56 ± 7,21	67,04 ± 13,39	68,86 ± 10,46	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,1325 p1,3 = 0,0001
ОХС, ммоль/л	4,69 ± 0,93	5,55 ± 1,18	5,74 ± 1,14	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0011 p1,3 = 0,0001
ЛПНП, ммоль/л	2,94 ± 0,85	3,75 ± 1,04	3,39 ± 1,09	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0004 p1,3 = 0,0001
Гликемия натощак, ммоль/л	4,67 ± 0,78	5,29 ± 1,66	5,38 ± 1,29	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,5478 p1,3 = 0,0001

Примечание (здесь и далее): СД - сахарный диабет; АД - систолическое артериальное давление; ОХС - холестерин; ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ - индекс массы тела (индекс Кетле).

Note: DM - diabetes mellitus; BP - systolic blood pressure; CH - total cholesterol; CH - LDLP - cholesterol low density; BMI - body mass index.

Сведения об авторах:

БАРБАРАШ Ольга Леонидовна, д.м.н., профессор, директор, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: Olb61@mail.ru

КАРЕТНИКОВА Виктория Николаевна, д.м.н., зав. лабораторией патологии кровообращения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

E-mail: Tori1071@mail.ru

КОЧЕРГИНА Анастасия Михайловна, науч. сотрудник, лаборатория патологии кровообращения, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: Noony88@mail.ru

тигала почти 55 %, снижаясь к 60-64 годам более чем в 2,5 раза. Также с увеличением возраста среди обследованных женщин значимо увеличивалась распространенность артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа. Отмечена тенденция к увеличению с возрастом уровней креатинина плазмы и концентрации ОХС и ЛПНП.

В отличие от женщин, среди обследованных мужчин тенденция к увеличению массы тела отмечена лишь при сравнении лиц до 44 лет с лицами более старшего возраста (табл. 2). Аналогичные закономерности в отношении распространенности курения. Как и среди женщин, отмечено достоверное возрастное увеличение распространенности артериальной гипертен-

зии и сахарного диабета, увеличение концентрации ОХС. Отмечена склонность к более высоким показателям гликемии натощак в старших возрастных группах.

При анализе особенностей выявления ФР в различных возрастно-половых группах, среди молодых лиц установлена большая частота встречаемости курения (на 14,5 %) и практически вдвое — АГ среди мужчин по сравнению с женщинами соответствующей возрастной группы (рис. 1).

В группе лиц среднего возраста сохранялись вышеописанные тенденции к преобладанию большинства ФР у мужчин. Не было получено достоверных различий в отношении частоты выявления СД 2-го

Таблица 2
Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска среди мужчин в разных возрастных группах
Table 2
Incidence of cardiovascular risk factors among men in different age groups

Признаки	25-44 года (n = 312)	45-59 лет (n = 292)	60-64 года (n = 96)	p
Средний возраст, лет	34,68±5,43	52,5±4,26	62,06±1,48	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0001
ИМТ, кг/м ²	26,63±5,24	29,03±6,41	29,36±5,72	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,6573 p1,3 = 0,0001
Курение, n (%)	216(69,24)	235(80,48)	66(69)	p1,2 = 0,0016 p2,3 = 0,9645 p1,3 = 0,0197
АГ ранее, n (%)	118(37,82)	176(60,27)	68(70,83)	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0639 p1,3 = 0,0001
СД 2-го типа, n (%)	1(0,32)	15(5,14)	13(13,53)	p1,2 = 0,0002 p2,3 = 0,0061 p1,3 = 0,0001
АД систолическое, мм рт ст	130,91±15,01	141,7±21,84	149,32±21,2	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0030 p1,3 = 0,0001
Креатинин, мкмоль/л	80,07±13,07	78,61±12,47	79,44±14,47	p1,2 = 0,1605 p2,3 = 0,5874 p1,3 = 0,1612
ОХС, ммоль/л	4,9±1,02	5,9±1,11	5,23±1,1	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0001 p1,3 = 0,0069
ЛПНП, ммоль/л	3,31±0,91	3,51±0,93	3,63±1,04	p1,2 = 0,0078 p2,3 = 0,2074 p1,3 = 0,0038
Гликемия натощак, ммоль/л	4,21±0,85	5,27±1,37	5,78±2,18	p1,2 = 0,0001 p2,3 = 0,0073 p1,3 = 0,0001

Примечание (здесь и далее): СД - сахарный диабет; АД - систолическое артериальное давление; ОХС - холестерин; ЛПНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ИМТ - индекс массы тела (индекс Кетле).

Note: DM - diabetes mellitus; BP - systolic blood pressure; CH - total cholesterol; CH - LDLP - cholesterol low density; BMI - body mass index.

Information about authors:

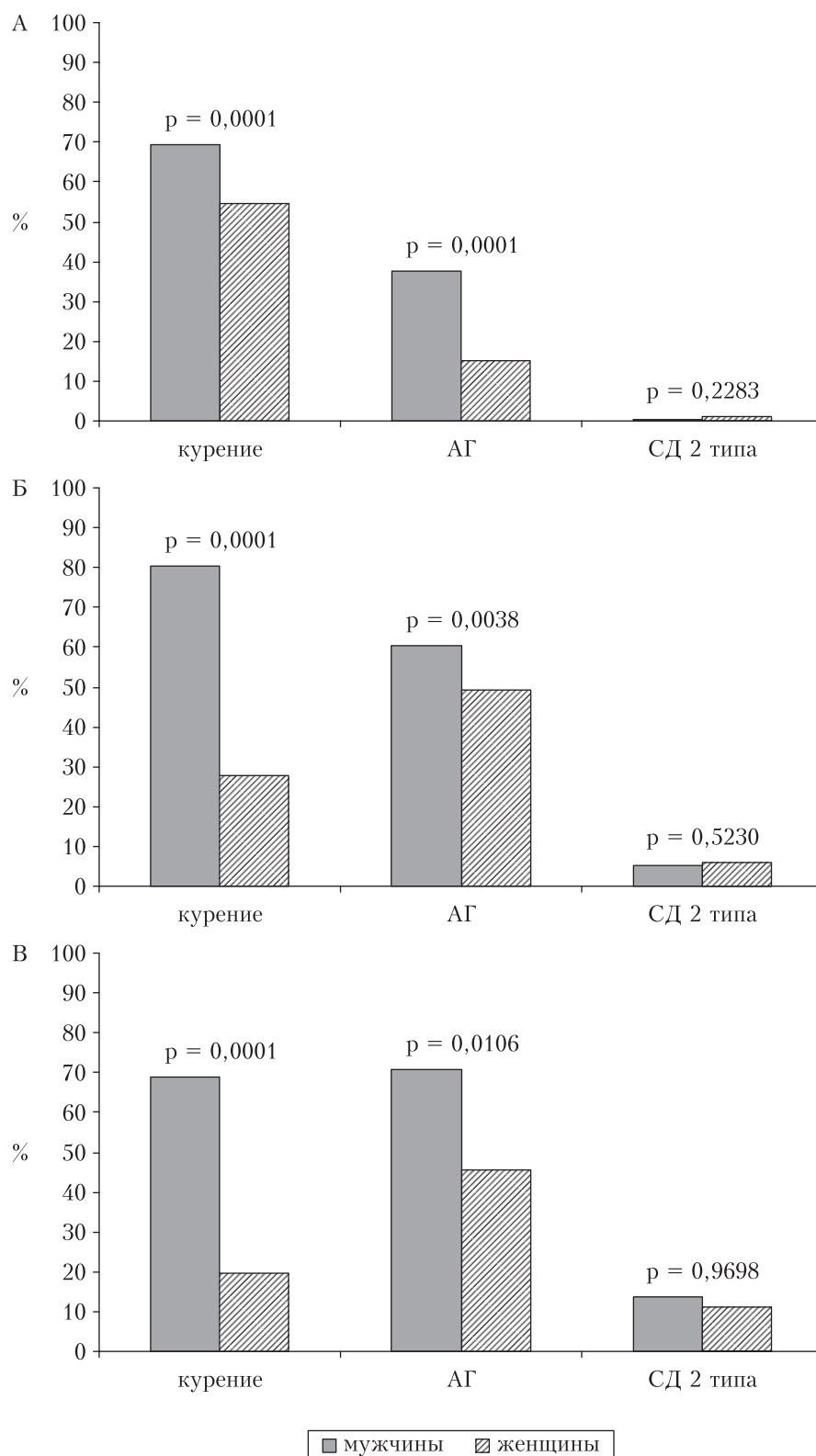
BARBARASH Olga L., MD, PhD, Professor, Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: olb61@mail.ru

KARETNIKOVA Viktoria N., MD, PhD, Chief, Department of circulation pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: tori1071@mail.ru

KOCHERGINA Anastasia M., MD, Research Associate, Department of Circulation Pathology, Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: noony88@mail.ru

Рисунок 1
Гендерные особенности частоты выявления факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в различных возрастных группах (А – в группе лиц 25–44 лет; Б – в группе лиц 45–59 лет; В – в группе 60 лет и старше)

Picture 1
Gender-related frequency of cardiovascular risk factors among patients of different age groups (А – aged 25–44 years; Б – aged 45–59 years; В – aged 60 and over)



типа между мужчинами и женщинами среднего возраста.

Среди обследованного населения в возрасте старше 59 лет отмечены достоверные гендерные различия в отношении таких ФР, как курение (34,37 % против 9,39 %; $p = 0,0000$), а также артериальной гипертензии (70,82 % против 54,36 %; $p = 0,0106$). Значимых гендерных различий среди пожилых в отношении распространенности СД также получено не было.

На рисунке 2 представлена распространенность избыточной массы тела у мужчин и женщин в зависимости от возрастной группы. Обращает на себя внимание высокая частота выявления избыточной массы тела (более чем у половины обследованных) у лиц обоего пола уже в молодом возрасте. Примечательно, что среди молодых мужчин избыточный вес встречается достоверно чаще, чем среди женщин. Тем не менее, с увеличением возраста мы наблюдали схожую для обоих полов тенденцию к увеличению распространенности ожирения с отсутствием гендерных различий в группах 45-59 и 60-64 лет.

Распространенность абдоминального ожирения в целом имела схожие тенденции, что и повышенный ИМТ. Признаки абдоминального ожирения отмечены более чем у 50 % молодых мужчин. В возрастной группе 25-44 и 45-59 лет у мужчин достоверно чаще выявляли повышенный индекс ОТ/ОБ по сравнению с женщинами той же возрастной группы. С увеличением возраста гендерные различия нивелировались (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Социально-экономическое бремя ССЗ определяет актуальность дальнейшего изучения мер первич-

ной и вторичной их профилактики. Несмотря на доказанное пагубное влияние таких модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска, как курение и избыточная масса тела, их распространенность на сегодняшний день не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту [3].

Традиционно принято относить мужчин в группу повышенного риска ССЗ. Тем не менее, согласно полученным недавним результатам исследования ЭССЕ-РФ, женское население, ввиду сочетания таких факторов риска, как ожирение, сахарный диабет и курение, представляет собой едва ли не более «проблемную» группу.

Характеризуя частоту выявления различных факторов сердечно-сосудистого риска в целом по России, следует отметить, что распространенность курения среди всех обследованных составила 23,5 %, среди мужчин выше, чем среди женщин (40,0 % и 12,8 %, соответственно), и с возрастом снижается — от 29,7 % среди лиц 25-34 лет до 14,3 % — 55-64 лет [4]. Полученные нами результаты показывают, что население города Кемерово более привержено к данному фактору риска, что, в сочетании с аэрополлютантами, потенцирует пагубное влияние курения [5]. Также была показана более высокая распространенность и других факторов кардиоваскулярного риска по сравнению с общероссийскими данными. В целом среди всех регионов-участников ЭССЕ-РФ отмечается высокая распространенность курения, избыточной массы тела, артериальной гипертензии.

Кроме того, нами выявлены гендерные различия динамики факторов риска с возрастом. Характерной для женщин оказалась тенденция к прогрессированию выраженности ожирения с увеличением возраста и патогенетически ассоциированная с этим тенденция к росту заболеваемости СД 2-го типа. Вместе с

Рисунок 2
Распространенность избыточной массы тела в зависимости от пола и возраста
Picture 2
Elevated BMI frequency in association with gender and age

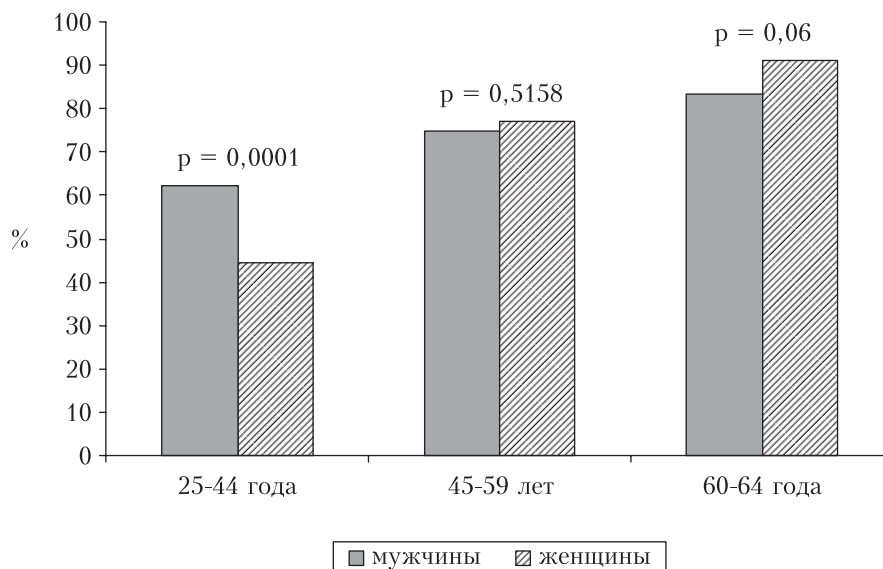
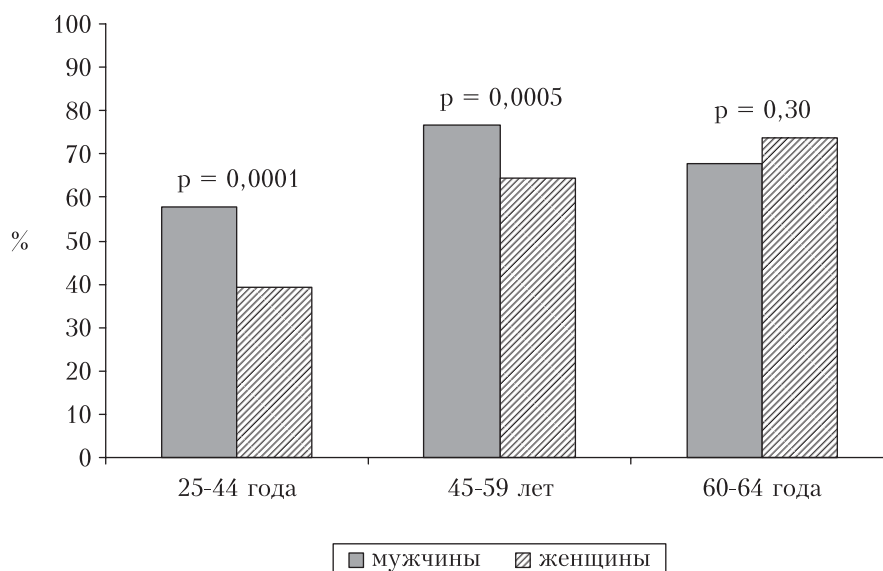


Рисунок 3
Распространенность абдоминального ожирения (отношение окружности талии/бёдер выше гендерной нормы) в зависимости от пола и возраста
Picture 3
Incidence of abdominal obesity in association with gender and age



этим, женщины молодого возраста курят достоверно чаще, чем в старших возрастных группах.

У мужчин же, напротив, не отмечено динамики приверженности к курению и изменению массы тела с увеличением возраста. Следует отметить в сравнительном аспекте, что ИМТ у мужчин в исследуемой популяции ниже, чем у женщин.

Общая для обоих полов тенденция — увеличение числа лиц с артериальной гипертензией с возрастом. Тем не менее, стоит указать, что число молодых мужчин с АГ в исследуемой выборке крайне высоко, что требует дальнейшего изучения, в том числе поиска причин симптоматической АГ. Исследование ЭССЕ позволило оценить распространенность поведенческих ФР в российской популяции, определить необходимость и приоритеты популяционной профилактики, как на национальном, так и региональном уровнях,

выделить целевые группы профилактического воздействия.

ВЫВОДЫ:

1. Мужской пол — признанный немодифицируемый фактор ССЗ риска, вместе с этим ассоциированный с курением и АГ, наблюдаемыми уже в молодом возрасте. Несмотря на то, что в молодом возрасте среди женской популяции АГ распространена значительно реже, с увеличением возраста показатели имеют тенденцию к уравниванию среди мужчин и женщин.
2. Полученные результаты оправдывают индивидуализацию подхода к первичной и вторичной профилактике ССЗ не только в зависимости от пола и возраста, но также с учетом региона проживания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Skripchenko AE, Indukayeva EV, Ogarkov MYu, Maximov SA, Mulerova TA, Artamonova GV. Gender features of violations of a lipidic exchange and smoking among unorganized population of city dwellers. *Complex issues of cardiovascular disease*. 2014; (3): 77. Russian (Скрипченко А.Е., Индукеева Е.В., Огарков М.Ю., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Артамонова Г.В. Гендерные особенности нарушений липидного обмена и курения среди неорганизованной популяции городских жителей // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2014. № 3. С. 77.)
2. Hobel CJ, Chander P Arora. Cardiovascular disease risk factors for women. A life course-events perspective. *Biopolymers and cell*. 2010; 26(2): 87-96.
3. Balanova YuA, Shalnova SA, Deyev AD, Konstantinov VV, Kapustina AV. Dynamics of arterial hypertension and its impact on mortality in the Russian population. *Systemic hypertension*. 2014; 11(4): 17-21. Russian (Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Капустина А.В. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в Российской популяции // Системные гипертензии. 2014. Т. 11, № 4. С. 17-21.)
4. Balanova luA, Kontsevaia AV, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Preventive medicine*. 2014; 17(5): 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в Российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // Профилактическая медицина. 2014. Т. 17, № 5. С. 42-52.)

5. Bazdyrev ED, Barbarash OL. Ecology and cardiovascular diseases. *Human ecology*. 2014; (5): 53-59. Russian (Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. Экология и сердечно-сосудистые заболевания // Экология человека. 2014. № 5. С. 53-59.)



Статья поступила в редакцию 20.01.2015 г.

Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Колмыкова Ю.А., Отт М.В., Водопьянова Н.И.,
Трубникова О.А., Коваленко А.В., Павлова В.Ю., Доронин Б.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Кемерово, Россия

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск, Россия

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Актуальность. На сегодняшний день остается актуальным вопрос изучения гендерных особенностей жесткости артериальной стенки как одного из факторов риска развития ишемического инсульта.

Цель исследования. Оценить клиническое значение сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) у мужчин и женщин с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Материалы и методы. У пациентов оценивали наличие сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующие сосудистые события, тип и подтип инсульта, неврологический статус. Для оценки более полного клинического состояния пациентов использовали шкалы (GLASGOW, NIHSS, MMSE, Ривермид). Для оценки наличия атеросклероза проведены цветное дуплексное сканирование брахицефальных артерий и лабораторные исследования (липидограмма).

Результаты. В ходе исследования гендерных различий в значении СЛСИ не выявлено. Тем не менее, корреляционные связи СЛСИ различались у мужчин и женщин. У мужчин отмечалась ассоциация СЛСИ со стажем артериальной гипертензии ($r = 0,23$; $p = 0,02$), длительностью стресса ($r = 0,17$; $p = 0,03$), выраженностью неврологического дефицита ($r = 0,19$; $p = 0,02$), а у женщин – с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) ($r = 0,30$; $p = 0,0008$), сахарным диабетом (СД) ($r = 0,18$; $p = 0,04$), приемом статинов до поступления ($r = -0,22$; $p = 0,02$).

Заключение. У больных с ишемическим инсультом не отмечается гендерных различий в значениях СЛСИ. Но, в то же время, отмечена корреляция СЛСИ с различными показателями у мужчин и женщин. Выявленные закономерности целесообразно учитывать как в профилактических, так и реабилитационных программах у данной категории больных.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; гендерные особенности; инсульт; атеросклероз.

Sumin A.N., Kukhareva I.N., Kolmykova J.A., Ott M.V., Vodopyanova N.I.,
Trubnikova O.A., Kovalenko A.V., Pavlova V.Y., Doronin B.M.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE: GENDER FEATURES

Relevance. To date, the question remains the study of gender characteristics of stiffness of the arterial wall as one of the risk factors for ischemic stroke.

The purpose of the study. To study the clinical significance of cardio-ankle vascular index (CAVI) in men and women with acute violation of cerebral circulation (AMCC).

Materials and methods. The patients were evaluated with the presence of cardiovascular disease, previous cardiovascular events, type, and subtype of stroke, neurological status. To assess more fully the clinical condition of the patients used the scale (GLASGOW, NIHSS, MMSE, Riverbed). To assess the presence of atherosclerosis, performed color duplex scanning of brachycephalic arteries and laboratory studies (lipid profile).

Results. The study of gender differences in the value of CAVI was not detected. However, correlation of CAVI differed in men and women. Men noted the association of CAVI with a history of hypertension ($r = 0,23$; $p = 0,02$), duration of stress ($r = 0,17$; $p = 0,03$), severity of neurological deficit ($r = 0,19$; $p = 0,02$), and women with the presence of coronary heart disease (CHD) ($r = 0,30$; $p = 0,0008$), diabetes mellitus (DM) ($r = 0,18$; $p = 0,04$), exclusion statin before admission ($r = -0,22$; $p = 0,02$).

Conclusions. Thus, in patients with ischemic stroke is not marked gender differences in CAVI. But, at the same time, there was a correlation of CAVI with different factors in men and women. The revealed regularities should be taken into account in preventive and rehabilitation programs in these patients.

Key words: cardio-ankle vascular index; gender differences; stroke; atherosclerosis.

Ишемический инсульт (ИИ) чаще развивается у женщин в течение жизни и протекает более тяжело, чем у мужчин [1, 2]. Объясняется это рядом причин, включая гендерные различия по подтипу инсультов, возрасту, клиническим проявлениям и факторам риска ИИ [2, 3]. Одним из таких факторов является повышение жесткости сосудов [4]. С одной стороны, у женщин средних лет артерии более эластичны, чем у мужчин вследствие влияния эстрогенов. Однако в постменопаузе их защитная роль теряется, да и срок жизни женщин выше, чем у мужчин, поэтому изучение значения повышенной жесткости сосудов при ИИ является актуальным именно в гендерном аспекте.

В последнее время предложен новый маркер состояния стенки — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), который в отличие от традиционного показателя — скорости распространения пульсовой волны — не зависит от уровня АД [5]. Это делает СЛСИ удобным для изучения в различных когортах пациентов, а также в ходе лечебных и профилактических воздействий. В ряде работ СЛСИ изучался у неврологических больных, показана его связь с поражением мелких церебральных сосудов [6] и тяжестью ишемического инсульта [7]. Однако особенности СЛСИ у женщин и мужчин с ИИ до настоящего времени не изучались.

Это послужило основой настоящего исследования, **целью** которого было изучить гендерные особенности клинического значения СЛСИ у больных ишемическим инсультом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 375 пациентов (200 мужчин, возраст $64,2 \pm 11,9$ лет, и 175 женщин, возраст $63,5 \pm 12,2$ лет) с диагнозом острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), прошедших лечение в неврологическом отделении Кемеровского кардиологического диспансера в 2012–2013 гг. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое и инструментальное обследование. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга для верификации типа инсульта и выявления поражения сосудистого бассейна, цветное дуплексное сканирование брахицефальных артерий (ЦДС БЦА), а также лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). При проведении ЦДС БЦА оценивались наличие стенозов, толщина комплекса интима-медиа (КИМ). Патологическим считалось значение КИМ $> 1,0$ мм. Патогенетический подтип ишемического инсульта (ИИ) определяли по классификации подтипов ишемического инсульта TOAST (Adams H.P. et al, 1993). Степень выраженности неврологической симптоматики и инвалидизации оце-

нивали по стандартным неврологическим шкалам инсульта: NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), Бартела, Ренкина, Ривермид, тест глотания. В течение первых суток при поступлении оценивали степень когнитивных нарушений по шкале MMSE (Mini-Mental State Examination).

Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000. При этом определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения менее 0,9 и более 1,3. Также оценивали СЛСИ, расчет которого осуществлялся автоматически на основе регистрации плетизмограмм 4-х конечностей, электрокардиограммы, фонокардиограммы с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell-Hil). Патологическими считали значения CAVI 9,0 и выше.

Больные были разделены на две группы по гендерному признаку. Больные с ЛПИ $< 0,9$ (мужчины $n = 49$ (24,5 %), женщины $n = 55$ (31,4 %)) были исключены из анализа, что привело к изменению групп наблюдения (151 мужчин и 120 женщин). Группы были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1. компании StatSoft (серийный номер BXXR210F561922FA-8). Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку все значения количественных переменных имели распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me \pm Q$). Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 (хи-квадрат), для оценки корреляции — СЛСИ. Проводилось выявление возможных корреляционных связей по Спирману и Кендалу между СЛСИ и предполагаемыми предикторами. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследуемые группы не различались по возрасту (табл. 1). Среднее пребывание пациентов в стационаре составило $15,2 \pm 4,4$ дней у мужчин и $13,7 \pm 3,7$ дней у женщин ($p = 0,004$). Мужчины чаще, чем женщины, были работающими (41,9 %; 20,2 %, соответственно, $p = 0,0002$), имели высшее образование (34,5 %; 20,0 %, соответственно, $p = 0,008$) и проживали в полных семьях (90,7 %; 71,6 %, соответственно, $p = 0,0000$). В группе женщин чаще преобладали неработающие пенсионеры, начальное образование и проживали одни (77,1 %; 39,3 %, соответственно, $p = 0,0000$), (11,6 %; 4,6 %, соответственно, $p = 0,03$), (28,4 %; 9,3 %, соответственно, $p = 0,0000$). С одинаковой частотой у мужчин и женщин встречалась

Корреспонденцию адресовать:

КУХАРЕВА Ирина Николаевна,
650065, г. Кемерово, пр. Московский, д. 41а, кв. 112.
Тел.: +7-905-079-64-91.
E-mail: ira-kukhareva77@mail.ru

артериальная гипертензия (АГ) (85,8 %; 90,7 %, соответственно, $p = 0,15$), и по длительности течения АГ также достоверных различий между группами выявлено не было ($p = 0,08$). В группе женщин чаще, чем у мужчин, выявлялись ИБС (48,7 %; 32,4 %, соответственно, $p = 0,005$), стенокардия (36,9 %; 19,6 %, соответственно, $p = 0,001$), функциональный класс II стенокардии (ФК II) (32,7 %; 16,9 %, соответственно, $p = 0,003$), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (52,1 %; 33,8 %, соответственно, $p = 0,002$). Так же в группе женщин чаще, чем в группе мужчин, встречались такие факторы как гиподинамия (29,4 %; 10,2 %, соответственно, $p = 0,0001$) и сахарный диабет (СД) (13,4 %; 6,7 %, соответственно, $p = 0,048$). А вот курение и стаж курения, больше преобладали в группе мужчин, чем у женщин (29,7 %; 3,4 %, соответственно, $p = 0,0000$) и ($p = 0,009$). Существенных различий по встречаемости в группах мерцательной аритмии, инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК в анамнезе, ожирения (ИМТ $\geq$

30 (кг/м²)), реакции на стрессовые условия повседневной жизни и встречаемости атеросклероза нижних конечностей не было выявлено. Также различий по приему гипотензивных препаратов, дезагрегантов, статинов, диеты и сахароснижающей терапии до поступления не отмечалось.

Ишемический тип ОНМК (табл. 2) встречался с одинаковой частотой в группах мужчин и женщин (88,7 %; 91,6 %, соответственно, $p=0,42$), как и геморрагический (11,3 %; 8,4 %, соответственно, $p = 0,42$). Среди подтипов ишемического ОНМК в группах преобладающим оказался атеротромботический подтип (68,9 %; 70,0 % соответственно, $p = 0,84$). Кардиоэмболический подтип ОНМК выявлялся с одинаковой частотой в обеих группах ($p = 0,13$). При оценке времени обращения от начала развития ОНМК мужчины чаще, чем женщины, обращаются в «терапевтическое окно» (16,6 %; 8,3 %, соответственно, $p = 0,04$). Женщины чаще, чем мужчины, обращаются за помощью в интервале от 3 до 6 часов с момента

Сведения об авторах:

СУМИН Алексей Николаевич, д.м.н. зав. отделом мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: an_sumin@mail.ru

КУХАРЕВА Ирина Николаевна, науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ira-kukhareva77@mail.ru

КОЛМЫКОВА Юлия Алексеевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: julia8868@mail.ru

ОТТ Маргарита Валерьевна, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ottmw@kemcardio.ru

ВОДОПЬЯНОВА Нина Ивановна, мл. науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: wodoni@kemcardio.ru

ТРУБНИКОВА Ольга Александровна, к.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: olgalet17@mail.ru

КОВАЛЕНКО Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, ведущ. науч. сотрудник, лаборатория нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: kovalav@kemcardio.ru

ПАВЛОВА Вера Юрьевна, к.м.н., доцент, кафедра факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии, ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vera.4447.kem@mail.ru

ДОРОНИН Борис Матвеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии, ГБОУ ВПО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: b_doronin@mail.ru

Information about authors:

SUMIN Aleksei N., MD, PhD, Head of the Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: sumian@kemcardio.ru

KUKHAREVA Irina N., Research Associate, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: ira-kukhareva77@mail.ru

KOLMYKOVA Julia A., Junior Research Associate, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: julia8868@mail.ru

OTT Margarita V., Junior Research Associate, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: ottmw@kemcardio.ru

VODOPYANOVA Nina I., Junior Research Associate, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: wodoni@kemcardio.ru

TRUBNIKOVA Olga A., MD, PhD, Head, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: olgalet17@mail.ru

KOVALENKO Andrey V., MD, PhD, Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Neurovascular Pathology, Department of the Multifocal Atherosclerosis, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: kovalav@kemcardio.ru

PAVLOVA Vera Y., MD, PhD, Associated Professor, Department of Therapy, Occupational Pathology, Clinical Immunology and Endocrinology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: vera.4447.kem@mail.ru

DORONIN Boris M., MD, PhD, Professor, Head, Department of Neurology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: b_doronin@mail.ru

Таблица 1
Клинико-анамнестические характеристики мужчин и женщин с сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ), перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)

Table 1
Clinical-anamnestic characteristics of men and women from cardio-ankle vascular index (CAVI) after acute disorders of cerebral circulation (cerebral vascular accident)

Клинико-анамнестические характеристики	Мужчины (n = 151)	Женщины (n = 120)	P
Возраст (лет, M ± SD)	65,1 ± 11,7	62,7 ± 12,7	0,15
Работающий (n, %)	64 (41,9)	25 (20,2)	0,0002
Неработающий пенсионер (n, %)	59 (39,3)	92 (77,1)	0,0000
Начальное (n, %)	7 (4,6)	14 (11,6)	0,03
Высшее (n, %)	52 (34,5)	24 (20,0)	0,008
Полная семья (n, %)	137 (90,7)	86 (71,6)	0,0000
Проживает один (n, %)	14 (9,3)	34 (28,4)	0,0000
Проведено койко-дней (M ± SD)	15,2 ± 4,4	13,7 ± 3,7	0,004
АГ (n, %)	127 (85,8)	108 (90,7)	0,15
Стаж АГ (годы, M ± SD)	10,7 ± 7,2	12,6 ± 7,8	0,08
ИБС (n, %)	48 (32,4)	58 (48,7)	0,005
Стенокардия (n, %)	29 (19,6)	44 (36,9)	0,001
ФК II (n, %)	26 (16,9)	39 (32,7)	0,003
ФП (n, %)	24 (16,2)	28 (23,5)	0,12
ХСН (n, %)	50 (33,8)	62 (52,1)	0,002
ИМТ ≥ 30 (кг/м²; n, %)	27 (18,6)	27 (23,7)	0,56
СД (n, %)	10 (6,7)	16 (13,4)	0,048
ОНМК в анамнезе (n, %)	31 (20,9)	26 (21,8)	0,81
Гиподинамия (n, %)	15 (10,2)	35 (29,4)	0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе (n, %)	17 (11,5)	8 (6,7)	0,19
Атеросклероз нижних конечностей (n, %)	3 (2,0)	6 (5,0)	0,16
Курение (n, %)	44 (29,7)	4 (3,4)	0,0000
Стаж курения (годы, M ± SD)	25,6 ± 8,1	18,3 ± 7,6	0,009
Острый стресс (n, %)	9 (6,1)	9 (7,7)	0,61
Длительный стресс (n, %)	11 (7,4)	10 (8,4)	0,74
Антигипертензивные препараты (n, %)	105 (69,5)	75 (62,5)	0,22
Дезагреганты (n, %)	39 (25,8)	38 (31,7)	0,28
Статины (n, %)	16 (10,6)	8 (6,7)	0,25
Сахароснижающая терапия (n, %)	9 (5,9)	14 (11,6)	0,09
Диетотерапия (n, %)	6 (3,9)	10 (8,4)	0,13

Примечание: СЛСИ - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения;

АГ - артериальная гипертензия; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ФК - функциональный класс стенокардии;

ФП - фибрилляция предсердий; ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ИМТ - индекс массы тела; СД - сахарный диабет.

Note: the CAVI - cardio-ankle vascular index; CVA - acute cerebrovascular disease; AH - arterial hypertension; IHD - ischemic heart disease;

FC - functional class of angina; AF - atrial fibrillation; CHF - chronic heart failure; BMI - body mass index; DM - diabetes mellitus.

появления клинических симптомов ОНМК (34,2 %; 22,5 %, соответственно, $p = 0,03$).

При оценке показателей СЛСИ (рис.) у мужчин и женщин, СЛСИ < 8,0 считается нормальным и несколько чаще отмечается у женщин в сравнении с мужчинами (28,4 %; 25,8 %) подобная тенденция отмечается и при промежуточных показателях СЛСИ 8,0-9,0 (18,3 %; 15,3 %), а вот патологическая СЛСИ > 9,0 чаще определяется у мужчин, чем у женщин (58,9 %; 53,3 %). Статистически значимые различия в показателях СЛСИ между группами не найдены ($p > 0,05$).

При ишемическом типе ОНМК (табл. 3) в группах преобладала патология в бассейне средней мозговой артерии (СМА) (57,6 %; 49,2 %, соответственно,

$p = 0,16$). Поражение в вертебробазилярном бассейне чаще выявлялось у женщин, чем у мужчин (40,8 %; 29,8 %, соответственно, $p = 0,05$). Патология в передней и задней мозговых артериях выявлялась у минимального количества пациентов без достоверной разницы между группами ($p = 0,87$). Одинаково часто в группах встречается утолщение КИМ (89,4 %; 90,0 %, соответственно, $p = 0,87$). Атеросклероз БЦА без стенозирования чаще выявляется у женщин (62,5 %; 49,7 %, соответственно, $p = 0,03$). У мужчин чаще выявляются окклюзии БЦА (4,6 %; 0 %, соответственно, $p = 0,01$). Стеноз БЦА с двух сторон и стеноз КА > 50 % значительно преобладал в группе мужчин, чем у женщин (26,5 %; 11,7 %, соответственно, $p =$

Таблица 2

Время от начала заболевания, типы и подтип ишемического инсульта у мужчин и женщин с СЛСИ при поступлении, n (%)

Table 2

The time of onset, types and subtype of ischemic stroke in men and women with CAVI when you receive, n (%)

Клинико-анамнестические характеристики	Мужчины (n = 151)	Женщины (n = 120)	p
Время от начала заболевания			
Менее 3 часов	25 (16,6)	10 (8,3)	0,04
3-6 часов	34 (22,5)	41 (34,2)	0,03
6-24 часов	40 (26,5)	29 (24,2)	0,66
> 24 часов	52 (34,4)	40 (33,3)	0,84
Тип инсульта			
Ишемический инсульт	134 (88,7)	110 (91,6)	0,42
Геморрагический инсульт	17 (11,3)	10 (8,4)	0,42
Подтип ИИ			
Атеротромботический	104 (68,9)	84 (70,0)	0,84
Кардиоэмболический	20 (13,3)	24 (20,0)	0,13
Гемодинамический	3 (1,9)	1 (0,8)	0,43
Гемореологический	7 (4,6)	1 (0,8)	0,06

Примечание: ИИ - ишемический инсульт.

Note: IS - ischemic stroke.

0,002, и 9,9 %; 4,2 %, соответственно, $p = 0,07$). Значимых различий в выявлении патологического ЛПИ > 0,9 между группами не найдено ($p = 0,38$). При анализе липидограммы отмечены значимые различия у мужчин и женщин в показателях ЛПВП ($p = 0,01$), а вот показатели ЛПНП, общий холестерин, ТГ различий между группами не имели ($p > 0,05$). Так же значимых различий в таких биохимических показателях, как мочевины, креатинин, глюкоза, при поступлении не выявлено ($p > 0,05$).

При оценке неврологического статуса (табл. 4) неврологический дефицит выявлен в обеих группах. В группе мужчин чаще, чем у женщин, преобладают речевые нарушения в виде сеномоторной афазии (32,4 %; 21,0 %, соответственно, $p = 0,04$), дизартрии (28,4 %; 15,9 %, соответственно, $p = 0,01$), бульбарные расстройства (10,8 %; 4,2 %, соответственно, $p = 0,04$), парез VII пары черепно-мозговых нервов (55,4 %; 38,6 %, соответственно, $p = 0,008$), парез XII пары черепно-мозговых нервов (70,8 %; 52,5 %, соответственно, $p = 0,002$) и силовые парезы (70,8 %; 52,5 %, соответственно, $p = 0,002$). При исследовании нарушения движения глазных яблок статистически значимой разницы в группах получено не было ($p = 0,15$).

При оценке неврологического дефицита, когнитивных расстройств и степени инвалидизации пациентов среди используемых шкал достоверные различия выявлены лишь по шкале NIHSS. Наиболее тяжелый неврологический дефицит, по данной шкале, был выявлен у мужчин 6,0 [3,0;9,0] в сравнении с женщинами 4,0 [2,0;7,0] ($p = 0,003$).

При проведении корреляционного анализа (табл. 5) выявлена значимая, но слабо положительная взаимосвязь СЛСИ у мужчин со стажем АГ ($r = 0,23$), реакцией на длительный стресс ($r = 0,17$), уровнем мочевины в крови при поступлении ($r = 0,19$), наличием атеросклероза КА ($r = 0,21$), стенозом БЦА с 2-х сторон ($r = 0,19$), а также баллами по шкале NIHSS ($r = 0,14$), Ренкина ($r = 0,19$) и неврологическим дефицитом в виде нарушения речи ($r = 0,18$), парезом VII ($r = 0,19$) и XII пар черепно-мозговых нервов ($r = 0,22$), а у женщин подобная связь была выявлена с ИБС ($r = 0,30$), стенокардией ($r = 0,20$), СД ($r = 0,18$). Отрицательная корреляционная связь СЛСИ у мужчин отмечалась при гемореологическом подтипе ИИ ($r = -0,23$), уровне общего холестерина при поступлении ($r = -0,23$), а у женщин при упот-

Рисунок
Показатели СЛСИ у мужчин и женщин с острым нарушением мозгового кровообращения
Figure
Indicators CAVI in men and women with acute ischemic stroke

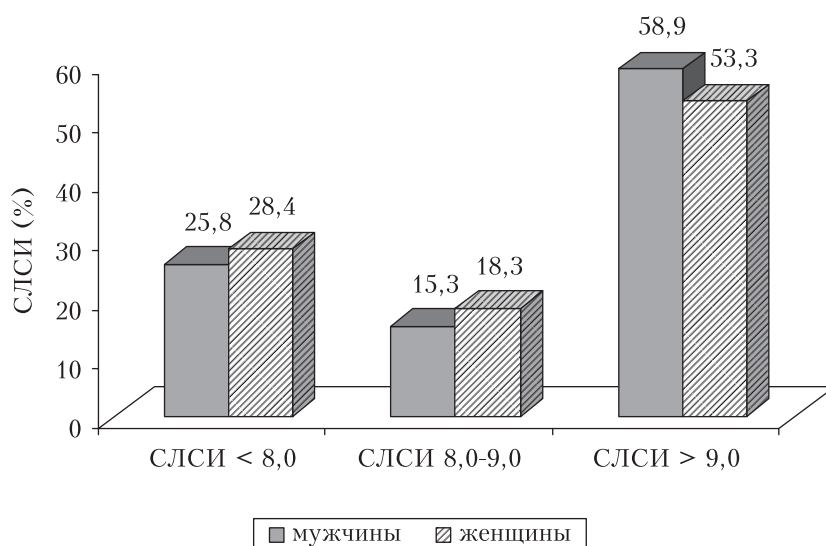


Таблица 3
Данные инструментальных и лабораторных обследований у мужчин и женщин с СЛСИ при поступлении
Table 3
Data of instrumental and laboratory tests in men and women with CAVI when you receive

Показатели	Мужчины (n = 151)	Женщины (n = 120)	P
СМА, n (%)	87 (57,6)	59 (49,2)	0,16
ВББ, n (%)	45 (29,8)	49 (40,8)	0,05
КИМ, мм (M ± SD)	1,15 ± 0,14	1,14 ± 0,11	0,09
Утолщение КИМ, n (%)	135 (89,4)	108 (90,0)	0,87
Нет атеросклероза БЦА, n (%)	16 (10,6)	12 (10,0)	0,87
Атеросклероз без стеноза БЦА, n (%)	75 (49,7)	75 (62,5)	0,03
Стеноз БЦА, n (%)	53 (35,1)	33 (27,5)	0,18
Окклюзия БЦА, n (%)	7 (4,6)	0	0,01
Стенозы БЦА с одной стороны, n (%)	26 (17,2)	20 (16,7)	0,90
Стеноз БЦА с двух сторон, n (%)	40 (26,5)	14 (11,7)	0,002
Стеноза КА > 50 %, n (%)	15 (9,9)	5 (4,2)	0,07
ЛПИ > 0,9 (Ме [LQ; UQ])	1,06 [0,9; 1,1]	1,05 [0,9; 1,1]	0,38
ХС ЛПНП, ммоль/л (Ме [LQ; UQ])	2,8 [2,3; 3,4]	3,19 [2,4; 3,9]	0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л (Ме [LQ; UQ])	1,01 [0,8; 1,3]	1,12 [0,9; 1,4]	0,01
Общий холестерин, ммоль/л (Ме [LQ; UQ])	4,76 [4,1; 5,7]	5,0 [4,3; 6,1]	0,08
ТГ, ммоль/л (Ме [LQ; UQ])	1,42 [1,2; 1,8]	1,35 [1,1; 1,9]	0,39
Мочевина, мкмоль/л (Ме [LQ; UQ])	4,93 [3,9; 6,1]	4,82 [4,1; 6,3]	0,84
Креатинин, мкмоль/л (Ме [LQ; UQ])	0,08 [0,07; 0,09]	0,08 [0,07; 0,09]	0,29
Глюкоза, ммоль/л (Ме [LQ; UQ])	6,0 [5,2; 6,9]	6,22 [5,3; 7,8]	0,16

Примечание: СЛСИ - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; СМА - средняя мозговая артерия; ВББ - вертебробазилярный бассейн; КИМ - комплекс интима-медиа; БЦА - брахицефальные артерии; КА - каротидные артерии; ЛПИ - лодыжечно-плечевой индекс; ХС ЛПНП - холестерин липопротеиды низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеиды высокой плотности; ТГ - триглицериды.
Note: CAVI - cardio-ankle vascular index; MCA - middle cerebral artery; VBB - vertebrobasilar basin; IMTh - intima-media thickness; BCA - brachycephalic artery; CA - carotid artery; API - ankle-pleiwoi index; LDL cholesterol - cholesterol low density lipoproteins; HDL cholesterol - cholesterol high density lipoproteins; TG - triglycerides.

реблении дезагрегантов ($r = -0,19$), статинов ($r = -0,22$) до развития клинических проявлений ОНМК и госпитализации в неврологическое отделение через 3-6 часов от момента заболевания ($r = -0,27$). Значимая, но слабо положительная, корреляционная связь СЛСИ у мужчин и женщин отмечалась при наличии атеросклероза нижних конечностей ($r = 0,18$; $r = 0,26$), не работающих пенсионеров ($r = 0,27$; $r = 0,19$), при утолщении КИМ ($r = 0,29$; $r = 0,27$), а отрицательная — с баллами по шкале MMSE ($r = -0,20$; $r = -0,23$), работающих ($r = -0,18$; $r = -0,20$), с высшим образованием ($r = -0,15$; $r = -0,35$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гендерных различий в значениях СЛСИ в настоящем исследовании не найдено, по-видимому, вследствие отсутствия различий по возрасту между группами. Тем не менее, корреляционные связи СЛСИ различались у мужчин и женщин. Только у мужчин отмечалась ассоциация данного индекса со стажем артериальной гипертензии, длительностью стресса, выраженностью неврологического дефицита, только у женщин — с наличием ИБС, сахарного диабета, приемом статинов до поступления.

В недавнем обзоре подчеркнута роль гендерных различий в факторах риска развития ИИ [8]. Так,

было показано, что у женщин чаще, чем у мужчин, встречались артериальная гипертензия (76,42 % против 66,39 %), дислипидемия (30,35 % против 22,76 %) и ожирение (18,40 % против 9,32 %) ($p < 0,05$). По сравнению с женщинами, у мужчин существенно чаще выявляли стенозы интракраниальных артерий (23,11 % против 17,45 %), они чаще курили (29,60 % против 13,05 %) и злоупотребляли алкоголем (12,15 % против 0,47 %) ($p < 0,05$) [2]. В настоящем исследовании у мужчин чаще выявляли курение, у женщин — ИБС, сахарный диабет и ожирение; не выявлено различий между мужчинами и женщинами по возрасту, наличию артериальной гипертензии, периферического атеросклероза и жесткости артериальной стенки.

В эпидемиологических исследованиях показатель СЛСИ обычно выше у мужчин, чем у женщин. Так, по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области у женщин в возрасте 51-60 лет СЛСИ составил $7,4 \pm 1,8$, у мужчин — $7,95 \pm 1,1$, а в возрасте 61-70 лет — $7,25 \pm 0,5$ и $8,5 \pm 1,6$, соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях) [9]. При обследовании 18336 лиц в Китае распространенность патологического СЛСИ составила 12,74 % у мужчин и 9,91 % у женщин [10]. Вполне вероятно, что при более выраженной патологии (как в настоящем исследовании) гендерные различия стираются, как и возможное влияние других факторов риска [11].

Таблица 4

Показатели по неврологическим шкалам, неврологическому статусу у мужчин и женщин с СЛСИ при поступлении

Table 4

The indicators in the neurological scales neurological status in men and women with CAVI when you receive

Показатели	Мужчины (n = 151)	Женщины (n = 120)	P
Неврологический статус			
Сенсомоторная афазия, n (%)	48 (32,4)	25 (21,0)	0,04
Дизартрия, n (%)	42 (28,4)	19 (15,9)	0,01
Частичный парез взора, n (%)	19 (12,8)	9 (7,7)	0,17
Полный парез взора, n (%)	1 (0,7)	1 (0,8)	0,87
Бульбарные расстройства, n (%)	16 (10,8)	5 (4,2)	0,04
Парез лицевой мускулатуры (VII пара), n (%)	82 (55,4)	46 (38,6)	0,008
Девияция языка (XII пара), n (%)	57 (38,5)	31 (26,0)	0,03
Шкалы			
MMSE, баллы (Me [LQ; UQ])	24,0 [21,0;26,0]	24,0 [18,0;27,0]	0,05
NIHSS, баллы (Me [LQ; UQ])	6,0 [3,0;9,0]	4,0 [2,0;7,0]	0,003
БАРТЕЛ, баллы (Me [LQ; UQ])	55,0 [30,0;75,0]	55,0 [35,0;75,0]	0,82
РИВЕРМИД, баллы (Me [LQ; UQ])	6,0 [3,0;10,0]	4,5 [3,0;8,0]	0,63
РЕНКИНА, баллы (Me [LQ; UQ])	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [3,0;4,0]	0,40
Шкала GLASGOW, баллы (Me [LQ; UQ])	15,0 [15,0;15,0]	15,0 [15,0;15,0]	0,83
Тест глотания, баллы (Me [LQ; UQ])	4,0 [4,0;4,0]	4,0 [4,0;4,0]	0,47

Примечание: СЛСИ - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс; MMSE (Mini-Mental State Examination) - мини-исследование умственного состояния; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) - шкала оценки степени выраженности неврологической симптоматики; GLASGOW (The Glasgow Coma Scale) - Глазго шкала для оценки степени нарушения сознания и комы.

Note: CAVI - cardio-ankle vascular index; MMSE (Mini-Mental State Examination) - mini-mental state examination; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) - scale of assessment of the severity of neurological symptoms. GLASGOW (The Glasgow Coma Scale) - Glasgow scale for assessing impaired consciousness and coma.

В проведенных ранее исследованиях не оценивали гендерных особенностей при изучении взаимосвязей СЛСИ с факторами риска и клиническими показателями. Например, в исследовании ЭССЕ-РФ у здоровых лиц в целом по всей группе отмечена положительная корреляционная связь СЛСИ с возрастом ($r = 0,402$; $p < 0,001$), со значениями САД и ДАД ($r = 0,348$; $r = 0,368$; соответственно, $p < 0,001$), стажем курения ($r = 0,494$; $p < 0,001$) и с уровнем креатинина крови ($r = 0,198$; $p = 0,006$) [9]. В китайском исследовании СЛСИ был позитивно ассоциирован с каротидным атеросклерозом в целом среди всех обследованных. По сравнению с лицами со значениями СЛСИ в нижней терцили (5,15-7,40), значения в средней (7,41-8,65) и верхней (8,66-13,60) терцилях повышали вероятность его выявления ($p = 0,007$ для тренда) [12]. В настоящей работе именно для проявлений периферического атеросклероза выявлены положительные ассоциации со значениями СЛСИ как у женщин, так и у мужчин.

При оценке клинических показателей выявлялась существенная ассоциация СЛСИ с поражением мелких церебральных сосудов по данным МРТ головного мозга (ОШ 1,889; $p = 0,002$) при обследовании асимптомных лиц молодого и среднего возраста [13]. У больных без инсультов или транзиторных ишемических атак в анамнезе значения СЛСИ $\geq 9,2$ были ассоциированы с выявлением бессимптомных инфарктов мозга (ОШ 2,34; 95% ДИ 1,16-5,02) [14]. Также отмечено, что у больных

с цереброваскулярными заболеваниями значения СЛСИ были выше, чем в контроле, при линейном регрессионном анализе выявлена также существенная связь между СЛСИ и выраженностью атеросклероза в каротидных артериях у больных цереброваскулярными заболеваниями ($p < 0,05$) [15]. В настоящей работе отмечена взаимосвязь между тяжестью неврологического дефицита и СЛСИ только для мужчин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных ишемическим инсультом не наблюдалось гендерных различий в значениях сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Патологический СЛСИ выявлен у 58,9 % мужчин и 53,3 % женщин, промежуточные его значения — у 15,3 %, и 18,3 %, соответственно ($p > 0,05$ в обоих случаях). Только толщина комплекса интима-медиа, наличие периферического атеросклероза и когнитивных нарушений коррелировали с СЛСИ одновременно и у мужчин, и у женщин. В то же время, только у мужчин отмечена корреляция СЛСИ со стажем артериальной гипертензии, длительностью стресса, выраженностью неврологического дефицита, только у женщин — с наличием ИБС, сахарного диабета, отсутствием приема статинов. Выявленные закономерности целесообразно учитывать как в профилактических, так и в реабилитационных программах у больных ишемическим инсультом.

Таблица 5
Взаимосвязь уровня СЛСИ с клиническими, анамнестическими показателями
и данными обследования неврологического статуса у мужчин и женщин с ОНМК
Table 5
The relationship between CAVI with clinical, anamnestic data and indicators
of examination of neurological status in men and women with acute ischemic stroke

Показатели	Мужчины (n = 151)		Женщины	
	R	P	R	P
Стаж АГ (лет)	0,23	0,02	0,04	0,64
ИБС	0,04	0,60	0,30	0,0008
Стенокардия	0,02	0,85	0,20	0,03
СД	0,005	0,95	0,18	0,04
Атеросклероз нижних конечностей	0,18	0,02	0,26	0,003
Длительный стресс	0,17	0,03	0,04	0,60
Дезагреганты	-0,02	0,74	-0,19	0,03
Статины	0,01	0,89	-0,22	0,02
Работающий	-0,18	0,02	-0,20	0,02
Неработающий пенсионер	0,27	0,0008	0,19	0,03
Высшее	-0,15	0,06	-0,35	0,00009
Общий холестерин (ммоль/л)	-0,23	0,005	0,005	0,94
Мочевина (мкмоль/л)	0,19	0,04	-0,15	0,19
Госпитализация ч/з 3-6 часов от момента заболевания	0,002	0,97	-0,27	0,002
Гемореологический	-0,23	0,004	0,06	0,49
КИМ	0,29	0,0003	0,27	0,003
Атеросклероз КА	0,21	0,009	0,03	0,70
Стеноз БЦА с двух сторон	0,19	0,02	0,11	0,22
MMSE (баллы)	-0,20	0,02	-0,23	0,003
NIHSS (баллы)	0,14	0,07	0,05	0,58
РЕНКИНА (баллы)	0,19	0,02	0,002	0,97
Нарушение речи (баллы)	0,18	0,02	0,02	0,83
Парез лицевой мускулатуры (VII пара)	0,19	0,02	-0,004	0,95
Девияция языка (XII пара)	0,22	0,005	0,03	0,74

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Mortality GBD. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385: 117-171.
2. Yu C, An Z, Zhao W et al. Sex Differences in Stroke Subtypes, Severity, Risk Factors, and Outcomes among Elderly Patients with Acute Ischemic Stroke. *Front Aging Neurosci*. 2015; 7: 174.
3. Sumin AN, Kuharev IN, Trubnikova OA et al. Stenosis of the carotid arteries in patients with ischemic stroke: prevalence, severity, factors associated with their presence. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2013; (3): 12-17. Russian (Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А. и др. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013. № 3. С. 12-17.)
4. Saeed S, Waje-Andreassen U, Fromm A et al. Early vascular aging in young and middle-aged ischemic stroke patients: The Norwegian Stroke in the Young Study. *PLOS/One*. 2014; 18: 9-11.
5. Shirai K, Utino J, Saiki A et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). *Curr Hypertens Rev*. 2013; 9(1): 66-75.
6. Saji N, Kimura K, Yagita Y et al. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res*. 2015; 38: 322-328.
7. Suzuki J., Sakakibara R., Tomaru T. et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index. *J. Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(2): 171-175.
8. Samai AA, Martin-Schild S. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 427-436.
9. Sumin AN, Shcheglova AV, Fedorova NV, Artamonova GV. Values of cardio-ankle vascular index in healthy individuals of different ages according to the study ESSAY of the Russian Federation in the Kemerovo region. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2015; 14(5): 67-72. Russian (Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В., Артамонова Г.В. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14, № 5. С. 67-72.)
10. Wen W, Peng B, Tang X et al. Prevalence of High Arterial Stiffness and Gender-specific Differences in the Relationships with Classical Cardiovascular Risk Factors. *J. Atheroscler Thromb*. 2015; 23/22(7): 706-717.

11. Gaisnok OV, Medvedev AP, Trifonov SS et al. The use of index CAVI in clinical practice: estimated vascular age as a tool for decision making on additional examination of patients with cardiovascular disease. *Cardiology*. 2015; (7): 51-56. Russian (Гайсёнок О.В., Медведев П.А., Трифонова С.С. и др. Применение индекса CAVI в клинической практике: расчетный сосудистый возраст как инструмент для принятия решения о дополнительном обследовании пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Кардиология. 2015. № 7. С. 51-56.)
12. Hu H., Cui H., Han W et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis. *Hypertens Res*. 2013; 36(4): 334-341.
13. Choi SY, Park HE, Seo H et al. Arterial stiffness using cardio-ankle vascular index reflects cerebral small vessel disease in healthy young and middle aged subjects. *J. Atheroscler Thromb*. 2013; 20(2): 178-185.
14. Saji N, Kimura K, Shimizu H et al. Silent brain infarct is independently associated with arterial stiffness indicated by cardio-ankle vascular index (CAVI). *Hypertens Res*. 2012; 35(7): 756-760.



Статья поступила в редакцию 07.12.2015 г.

Радивилко А.С., Григорьев Е.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний»,

ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Кемерово, Россия

ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ: СТРУКТУРА И ПРОГНОЗ ФОРМИРОВАНИЯ

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) является главной причиной смерти пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами (ТСТ). Закономерности развития посттравматического СПОН, его структура и тяжесть, последовательность органических расстройств определяются как характером повреждения, так и реактивностью организма. Между тем, факторы риска и прогноза отдельных составляющих синдрома, специфика посттравматического СПОН остаются недостаточно изученными.

Предмет исследования. Осложнения и исходы ТСТ. Частота и сроки развития, варианты течения СПОН у пострадавших с ТСТ.

Цель исследования – определить особенности структуры СПОН и разработать подходы к прогнозированию его течения при ТСТ.

Методы исследования. Анализ клинических наблюдений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований 103 пострадавших с ТСТ. Наличие органической дисфункции оценивали по критериям A. Baue, 2000.

Результаты. У всех пострадавших с первых суток определяется СПОН. Ранний СПОН (до 48 часов) является обязательным, потенциально обратимым следствием ТСТ. Ключевым фактором позднего СПОН (более 48 часов после травмы) является дыхательная недостаточность (ДН) в форме острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). Септические осложнения тяжелой травмы развиваются не ранее 5 суток с момента повреждения. Летальность при ТСТ связана с поздним СПОН и зависит от количества пораженных систем.

Выводы. СПОН является признаком неблагоприятного прогноза, если не проявляет тенденции к регрессии через 48 часов с момента травмы. В зависимости от длительности СПОН, выделяются два варианта течения посттравматического периода: благоприятный и неблагоприятный.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность; полиорганная дисфункция; политравма; тяжелая сочетанная травма.

Radivilko A.S., Grigoryev E.V.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

POSTTRAUMATIC MULTIPLE ORGAN FAILURE: PATTERN AND PROGNOSIS

Multiple organ failure (MOF) is considered to be the leading cause of death after severe trauma. Risk factors for the development of posttraumatic MOF, pattern, onset and sequence of this clinical syndrome are the severity, type, and distribution of injury and immune reactivity. There is little is known about the specifics, risk factors, predictors and prognosis for the development of MOF.

Objective - to assess the specific pattern of MOF and to define risk factors for the development of posttraumatic MOF.

Methods. Physiologic parameters, laboratory testing and outcome data were retrospectively collected on 103 polytrauma patients. Organ dysfunction was determined by criteria A. Baue (2000).

Results. MOF was diagnosed in 103 (100 %) patients. Early-onset MOF (developing on 0-48 hours) is a required reversible response to severe injury. ARDS is a leading cause of late-onset MOF (developing more than 48 hours). Septic complications of severe trauma developing not earlier than 5 days after injury. Trauma-related mortality associated with the late-onset MOF, depending on the number of organs involved.

Conclusions. MOF is a sign of poor prognosis, unless there is a tendency to regress after 48 hours from the injury. Depending on the duration of MOF are two types of the posttraumatic period: favorable and unfavorable.

Key words: multiple organ failure; multiple organ dysfunction; polytrauma; multiple trauma.

Синдром полиорганной недостаточности (СПОН) встречается более чем у 80 % пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами (ТСТ) и сопровождается высокой летальностью (30-85 %) [1]. Значительный прогресс методов интенсивной терапии достоверно повлиял на результаты лечения СПОН, однако у части пострадавших имеет место прогрессирование органных нарушений, определяющее неблагоприятный исход.

Формирование СПОН при ТСТ происходит на фоне шока в процессе реализации синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). На стадии генерализации воспалительной реакции медиаторы воспаления приобретают деструктивные качества, и развивается СПОН [2]. Учитывая неинфекционный генез системного воспалительного ответа, вызванного тяжелой травмой, возможно предположить наличие особенностей формирования и течения СПОН. Известно, что закономерности его развития, последовательность функциональных органных расстройств, структура СПОН и его тяжесть определяются как характером повреждения, так и реактивностью организма. Между тем, углубленный анализ специфики посттравматического СПОН с обозначенных позиций рассмотрения пока еще не получил. Также остаются недостаточно изученными факторы риска и прогноза отдельных составляющих синдрома.

Поэтому **целью** работы стало определение особенностей структуры синдрома полиорганной недостаточности и разработка подходов к прогнозированию его течения при тяжелой сочетанной травме.

Задачи исследования:

1. Установить частоту и сроки развития синдрома полиорганной недостаточности у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой.
2. Проанализировать осложнения и исходы тяжелой сочетанной травмы.
3. Проанализировать варианты развития синдрома полиорганной недостаточности в 1-5 сутки посттравматического периода до развития септических осложнений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование основано на анализе клинических наблюдений, результатов лабораторных и инструментальных методов исследований 103 пострадавших, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии и МУЗ ГКБ № 3 г. Кемерово с 2010 по 2013 год. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и одобрено локальным этическим комитетом КемГМА.

Корреспонденцию адресовать:

РАДИВИЛКО Артем Сергеевич,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6.
Тел.: 8 (3842) 64-36-04; +7-913-304-55-68.
E-mail: radar-79@mail.ru

Критерии включения: пострадавшие с ТСТ. Критерии исключения: возраст менее 16 и более 59 лет; превалирование тяжелой ЧМТ (менее 7 баллов по шкале ком Глазго); сопутствующая декомпенсированная хроническая соматическая патология; умершие в первые двое суток посттравматического периода.

Всем пострадавшим проводилось стандартное клиническое обследование. ССВО диагностировали по критериям R.C. Bone, 1992. Наличие органной дисфункции, ее тяжесть и эволюцию оценивали по критериям A. Baue, 2000.

Ретроспективно пострадавшие разделены на две группы в зависимости от длительности СПОН. В первую вошли 45 человек с длительностью СПОН до двух суток, вторую группу составили 58 пациентов с длительностью СПОН более двух суток. По тяжести состояния, объему оперативных вмешательств, возрасту, полу пострадавшие в исследуемых группах были сопоставимы.

Характеристика пострадавших с ТСТ в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистического пакета STATISTICA версия 6.1 (лицензионное соглашение BXXR 006BO92218 FAN 11). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Дескриптивные статистики для нормально распределенных данных представлены как $M(m)$, где M – среднее, а m – стандартное отклонение. Для данных, распределение которых отличается от нормального – медиана и интерквартильная широта (значения 25 и 75 перцентилей). Исследование взаимосвязи между парами качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Помимо оценок критерия Пирсона Хи-квадрат и достигнутого уровня статистической значимости, вычислялась оценки интенсивности связи (V-коэффициент Крамера) по шкале Rea-Parker: <0,1 – Несущественная, 0,1-<0,2 – Слабая, 0,2-<0,4 – Средняя, 0,4-<0,6 – Относительно сильная, 0,6-<0,8 – Сильная, 0,8-1,0 – Очень сильная.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех пострадавших с ТСТ при поступлении регистрировались признаки ССВО и СПОН (критерии Baue, 2000).

Сердечно-сосудистую недостаточность (ССН) диагностировали при АД систолическом менее 90 мм рт. ст. или АД среднем менее 70 мм рт. ст., при поддержании АД катехоламинами при адекватной волеической нагрузке. У подавляющего большинства пострадавших регистрировались признаки ССН – 85 (82,5 %), у остальных гемодинамические, реологические и метаболические расстройства протекали без снижения системного артериального давления.

Стабилизация гемодинамических показателей на вторые сутки отмечалась в 66 случаях (77,6 % от всех пациентов с ССН), в двух случаях ССН сохранялась в виде моноорганной недостаточности и разрешилась

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп (Me, процентиля 25; 75)
Table 1
Characteristics of study groups (Me, percentiles 25; 75)

Показатели	Первая группа	Вторая группа
Количество пациентов, n (%)	45 (43,6)	58 (56,4)
Мужчины, n (%)	32 (71,1)	44 (75,8)
Средний возраст (годы)	37 (27; 45)	40,5 (27; 54)
Степень тяжести травмы ISS (баллы)	25 (20; 33)	36 (27; 43)
Степень тяжести состояния АРАСНЕ II (баллы)	9 (5; 12)	10,5 (7; 17)
SOFA (баллы)	3 (1; 4)	4 (3; 6)
Травматичные операции, n (%)	23 (51,1)	27 (46,5)
Длительность СПОН, сут.	1 (1; 2)	5 (3; 8)
Гнойно-септические осложнения, n (%)	6 (13,33)	29 (50)
Летальные исходы, n (%)	0	27 (46,5)

к третьим суткам. У 3 пациентов явления ССН регрессировали к третьим-пятым суткам. У 18 пострадавших ССН в составе СПОН прогрессировала, что потребовало назначения или продолжения применения адrenomиметиков (табл. 2).

Дыхательную недостаточность (ДН) диагностировали при снижении индекса оксигенации менее 250 мм рт. ст. Расстройства газообмена при ТСТ носят комбинированный характер и могут быть обусловлены нарушением любого из компонентов функции внешнего дыхания. При поступлении у 76 (73,7 %) пострадавших наблюдалась ДН, клинически проявляющаяся цианозом, одышкой с ЧД более 30 в минуту, снижением SpO₂ менее 90 % и потребностью в ИВЛ.

Наиболее частой причиной нарушения газообменной функции легких являются повреждения аппарата внешнего дыхания (переломы ребер, осложненные гемо- и пневмотораксом, ушибы легких, ателектазы).

Таблица 2
Частота вовлечения в СПОН систем у пострадавших первой и второй группы на всех этапах исследования, n (%)
Table 2
The frequency of involvement in MOF organ systems in first and second groups in all phases of the study, n (%)

	1 сутки		2 сутки		3 сутки		5 сутки	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
ССН	36 (80)	48(82,7)	2 (4,4)	18 (31)	0	13 (22,4)	0	13 (22,4)
ДН	27 (60)	48(82,7)	11 (24,4)	53 (91,3)	3 (6,6)	52 (89,6)	0	39 (67,2)
ЦНС	24 (53,3)	45(77,5)	6 (13,3)	41 (70,6)	0	37 (63,7)	0	28 (48,2)
ОПН	12 (26,6)	9(15,5)	7 (15,5)	20 (34,4)	2 (4,4)	28 (48,2)	1 (2,2)	22 (37,9)
ОПечН	3 (6,6)	7(12)	2 (4,4)	14 (24,1)	0	14 (24,1)	0	16 (27,5)
Коар.	7 (15,6)	15(25,8)	19 (42,2)	22 (37,9)	14 (31,1)	19 (32,7)	3 (6,6)	11 (18,9)
Мет.	34 (75,5)	42(72,4)	5 (11,1)	24 (41,3)	1 (2,2)	11 (18,9)	0	17 (29,3)

Частой причиной расстройства газообмена являются механическая асфиксия, аспирация крови, желудочного содержимого. Нарушения вентиляции усугубляются церебральной недостаточностью у пострадавших в состоянии алкогольного или наркотического опьянения (выявлено у 47 % пострадавших).

Преимущественное поражение легких, как причина ДН, было у 25 пострадавших (32,9 %), ушиб головного мозга средней степени тяжести — у 7 (9,2 %). В большинстве случаев имело место сочетание причин ДН: травмы грудной клетки, ЧМТ, алкогольного опьянения на фоне шока (44; 57,9 %). В динамике у 20 пациентов явления ДН разрешились ко вторым суткам (26,3 % от всех случаев ДН), у 6 (7,8 %) — к третьим.

Вероятность возникновения тяжелых расстройств дыхания у пострадавших, перенесших тяжелую сочетанную торакальную травму, очень велика. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) — неспецифическое поражение легких, обусловленное повреждением эндотелия и дефицитом сурфактанта, приводящее к прогрессирующей кислородозависимой гипоксемии, требующее респираторной поддержки и других методов коррекции кислородно-транспортной функции крови. Основными факторами, повреждающими альвеолярно-капиллярную мембрану, являются системные и органические нарушения кровообращения, жировые микроэмболы, повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИВЛ, аспирация желудочного содержимого [3].

Прогрессирующая ДН в форме острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС наблюдалась у 42 пациентов. У 8 (7,7 %) пострадавших ОПЛ/ОРДС развился на 2-3 сутки без связи с повреждением аппарата внешнего дыхания. Благоприятный исход отмечен в 16 случаях — регресс ДН и отказ от ИВЛ в сроки от 5 до 14 суток. Все умершие (27 пострадавших с ТСТ) в составе СПОН имели ДН в форме ОРДС (табл. 2).

Церебральную недостаточность (ЦН) диагностировали при оценке степени утраты сознания по шкале ком Глазго менее 15 баллов. В первые сутки после травмы нарушения сознания отмечены у 69 пострадавших (66,9 %). Около половины всех случаев пришлось на сотрясение головного мозга (28 случаев; 45,1 %), осталь-

Сведения об авторах:

РАДИВИЛКО Артем Сергеевич, к.м.н., науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: radar-79@mail.ru

ГРИГОРЬЕВ Евгений Валерьевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ВПО Кемеровская область Минздрава России; зам. директора по научной и лечебной работе, ведущий науч. сотрудник, лаборатория критических состояний, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: grigoriev@mail.ru

ные случаи равномерно распределены между ушибом головного мозга легкой (15; 24,2 %) и средней (19; 30,7 %) степени тяжести.

На вторые сутки после травмы отмечается регресс церебральной недостаточности — у 47 пациентов (45,6 %), связанный с отсутствием значительных морфологических изменений при легкой и среднетяжелой ЧМТ, эффективными противошоковыми мероприятиями, устранением гипоксии, метаболизмом этанола, опиатов (табл. 2).

Со вторых по пятые сутки не отмечено значительного снижения частоты как церебральной, так и дыхательной недостаточности, что может быть связано со сложностью оценки неврологического статуса у интубированных больных, требующих седации, миоплегии.

Острая почечная недостаточность (ОПН) диагностировалась на основании снижения диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа при адекватном волемическом восполнении или повышении уровня креатинина в 2 раза от нормального значения.

Гипотония, которая является постоянным признаком основных патологических процессов острого периода травмы, приводит к снижению почечной перфузии, острому ишемическому повреждению паренхимы. Восстановление эффективной гемодинамики, происходящее в процессе интенсивной терапии, вызывает реперфузионное повреждение почек. В дальнейшем на функцию почек оказывают влияние такие факторы, как уровень эндогенной интоксикации, объем перелитой жидкости, в особенности крови, содержание свободного гемоглобина и миоглобина. Развитие гемокоагуляционных осложнений при шокогенной травме приводит к ухудшению органного кровотока и расстройствам микроциркуляции в паренхиме почек. Совокупность повреждающих факторов вызывает некроз почечных канальцев с характерными клиническими проявлениями в виде олигоанурии [4].

В первые сутки после травмы критерии ОПН обнаруживались у 21 пострадавшего (20,2 %). ОПН чаще была преренальной (90 %), прямое повреждение почек в виде ушиба, разрыва паренхимы было у 22 пациентов (21,1 %), однако только у 2 из них (10 % случаев ОПН) были явления почечной недостаточности.

На вторые сутки в целом отмечалось повышение числа случаев ОПН — 27, при этом у 11 пострадавших явления ОПН первых суток регрессировали, у 8 сохранились, а у 19 появились. Это может быть связано с развитием реперфузионного синдрома, инерционностью уровня сывороточного креатинина (отставание на 24-72 часа после наступления острого повреждения почек), что не позволяет своевременно оценивать изменения скорости клубочковой фильтрации.

Только у 8 из 22 пострадавших с диагнозом «ушиб почек» были признаки ОПН на разных этапах наблюдения, что может свидетельствовать как о высоком компенсаторном потенциале органа, так и о гипердиагностике ушиба почек только на основании макрогематурии.

Большинство случаев ОПН развилась у 14 (13,5 %) пациентов на 3-5 сутки, параллельно с развитием либо прогрессированием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, без связи с предшествующей травмой почек (табл. 2).

Острая печеночная недостаточность (ОПечН) проявлялась повышением цитолитических ферментов (АЛТ и АСТ) и билирубина в крови. В 72 % случаев ОПечН была вторичной. Первичная ОПечН была обусловлена разрывами паренхимы печени, внутрипеченочными гематомами (12 человек; 11,6 % всех пострадавших). От истинной ОПечН следует отличать раннюю транзиторную гипербилирубинемию, связанную с резорбцией обширных гематом.

Изолированная печеночная недостаточность в раннем посттравматическом периоде — явление редкое. Чаще она развивается параллельно с почечной недостаточностью вследствие циркуляторных, гипоксических и токсических воздействий. Почечно-печеночная недостаточность проявляется, как правило, в тех случаях, когда тяжесть шокогенных повреждений обусловлена обширными повреждениями паренхиматозных органов или большого мышечного массива. В раннем посттравматическом периоде недостаточность функции печени не является доминирующей, определяющей тяжесть состояния пациента. Вместе с тем, присоединение печеночной недостаточности на фоне развития ОПН существенно утяжеляет состояние больного и способствует неблагоприятному исходу. Вторичная почечно-печеночная недостаточность развилась у 9 (8,7 %) пациентов, из них 8 (7,7 %) умерли от прогрессирующего СПОН (табл. 2).

Система гемостаза. Критерием посттравматической коагулопатии является тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$ или их снижение на 50 % от начального значения в течение 3 дней или увеличение протромбинового времени выше нормы. Вопрос о влиянии травмы на систему коагуляции остается во многом неясным. Считается, что выраженность и направленность гемокоагуляционных нарушений при внешней травме не зависят от локализации ведущего повреждения, а определяются масштабом повреждения, кровопотерей и реактивностью организма. Посттравматическая тромбоцитопения является результатом гемодепрессии, жировой эмболии, коагулопатии потребления [5]. Если при поступлении тромбоцитопения наблюдалась у 23 пострадавших (22,3 %), то ко вторым-третьим суткам отмечено двукратное повышение случаев тромбоцитопении. На пятые сутки

Information about authors:

RADIVILKO Artem S., MD, PhD, Research Associate, Intensive Care Unit, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: radar-79@mail.ru

GRIGORYEV Evgeny V., MD, PhD, Professor, Head, Department of Anesthesiology and Critical Care, Kemerovo State Medical Academy; Deputy Director, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: grigoriev@mail.ru

нарушения гемостаза сохранялась у 12 пострадавших (11,6 %) (табл. 2).

Критериями *метаболической дисфункции* являются: рН менее 7,3, дефицит оснований (ВЕ) менее 5,0 мЭкв/л, повышение уровня лактата плазмы в 1,5 раза выше нормы.

Травма сопровождается быстрым развитием ацидоза смешанного характера, который обычно ликвидируется в течение суток за счет функционирования буферных систем организма, метаболизма лактата. Дефицит оснований (ВЕ) в момент поступления обычно обратно пропорционален тяжести травмы. В раннем посттравматическом периоде ВЕ начинает подниматься, принимая на 2-3 сутки положительные значения. При развитии осложнений, сопровождающихся метаболическим ацидозом, прогрессировании СПОН, ВЕ вновь принимает отрицательные значения, повышается уровень лактата плазмы.

76 (73,7 %) пострадавших при поступлении имели декомпенсированный ацидоз, степень которого была связана с тяжестью шока. На вторые сутки, одновременно с устранением симптомов шока, наблюдалось снижение уровня лактата плазмы, повышение рН и ВЕ. В течение всего посттравматического периода отмечались параллельные сердечно-сосудистые и метаболические нарушения. На пятые сутки сердечно-сосудистая недостаточность и метаболический ацидоз выявлены у 13 (12,6 %) и 17 (16,5 %) пациентов, соответственно (табл. 2).

Далее, для выявления различий в динамике вовлечения систем в СПОН, было проведено межгрупповое сравнение частоты случаев органной недостаточности на разных сроках посттравматического периода.

Первые сутки посттравматического периода. С первых суток признаки СПОН наблюдали у всех пострадавших. В обеих группах при поступлении преобладали явления травматического шока: сердечно-сосудистая недостаточность (гипотония) и метаболические нарушения (ацидоз). Если в первой группе имела место недостаточность 2, 3, 4 систем, то во второй группе преобладала 3-, 4- и 5-органная недостаточность за счет большего числа случаев дыхательной и церебральной недостаточности (табл. 2).

Вторые сутки посттравматического периода. Частота ССН снижалась в обеих группах ко вторым суткам (в первой группе 4 %, во второй 30 %). В 41 % случаев ССН во второй группе сочеталась с метаболическими нарушениями. Признаки церебральной и дыхательной недостаточности в первой группе купировались, тогда как во второй отмечено увеличение числа ДН, в два раза выросло число случаев почечной, печеночной недостаточности и коагулопатии. Частота церебральной недостаточности во второй группе оставалась стабильно высокой. В первой группе преобладала 2- и 3-органная недостаточность, случаев 5- и 6-органной недостаточности не зарегистрировано. Во второй группе в равных количествах отмечены случаи 3-, 4-органной недостаточности, оставалось высоким число случаев 5-органной недостаточности, отмечены по 1 случаю 6- и 7-органной недостаточности (табл. 2).

Третьи сутки посттравматического периода. На третьи сутки в первой группе встречались единичные случаи дыхательной и почечной недостаточности, у 31 % коагулопатия, преимущественно в виде тромбоцитопении. Все нарушения в форме моноорганной недостаточности. Во второй группе 3 пострадавших умерли от прогрессирующего СПОН (преобладала недостаточность 6 систем). У остальных сохранялись признаки СПОН: у 1/5 сердечно-сосудистая недостаточность и метаболические нарушения, стабильно высоким оставалось число случаев церебральной и дыхательной недостаточности (88 % и 62 %), прогрессировала почечная недостаточность (47 %). Однако почти в два раза вырос удельный вес недостаточности двух органов (40 %) за счет сокращения числа 3-, 4- и 5-органной недостаточности (табл. 2).

Пятые сутки посттравматического периода. На пятые сутки во второй группе осталось 67,7 % больных с СПОН. Умерших пациентов 9. Это пострадавшие с преобладанием 5- и 6-органной недостаточности, обязательным компонентом которой являлись дыхательная, церебральная недостаточность с присоединением или усугублением почечной и печеночной недостаточности, метаболическими нарушениями. Положительная динамика отмечена у 14 пациентов в виде полной ликвидации симптомов СПОН, либо сохранением моноорганной недостаточности в виде энцефалопатии (табл. 2).

Более 5 суток СПОН сохранялся у 19 пациентов второй группы (32,2 %). Улучшение в виде регресса явлений СПОН произошло у 4 из них в сроки от 4 до 14 суток. Умерших после 5 суток было 15.

Таким образом, в первые сутки после травмы в обеих группах отмечалась одинаковая доля ССН и метаболических нарушений, что свидетельствует об отсутствии влияния признаков шока на длительность СПОН. Процент остальных видов органной недостаточности, кроме почечной, во второй группе в 1,5-2 раза превышал показатели первой группы, что связано, видимо, с большей тяжестью травмы.

На вторые сутки в первой группе доля всех видов органной недостаточности, кроме коагулопатии, значительно снизилась, особенно ССН (18-кратное снижение). Во второй группе отмечен рост числа ДН, ОПН, ОПечН, коагулопатии. Зафиксировано незначительное снижение доли ЦН и метаболических нарушений.

Принцип деления на основании длительности СПОН до двух суток (для первой группы) и трех и более суток (для второй) определяет значительную разницу в структуре СПОН после двух суток посттравматического периода.

На следующем этапе исследования был проведен анализ связи всех видов органной недостаточности между собой на разных этапах посттравматического периода, а также связь с длительностью СПОН.

Для определения взаимосвязи между парами качественных переменных, описывающих структуру посттравматического СПОН, был проведен анализ таблиц сопряженности. Наличие или отсутствие связи оценивали с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Уровень значимости менее 5 % свидетельству-

ет о взаимосвязи признаков. Для оценки интенсивности связи применяли коэффициент V-Крамера.

1 сутки. Анализ сопряженности компонентов органной недостаточности показал, что ССН и метаболические нарушения, наблюдающиеся у большинства пострадавших в первые сутки, не имеет сильных связей (V-Крамера менее 0,26) с другими видами органной недостаточности первых и последующих суток. Т.е., только наличие шока в первые сутки не связано с развитием раннего вторичного СПОН и прогрессированием ССН. Тогда как ДН вторых и последующих суток сильно линейно связана с наличием ДН первых суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,25-0,42). В меньшей степени ДН первых суток связана с ОПЕЧН вторых и третьих суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,24-0,26). Также прослеживаются связи между наличием ЦН, ОПЕЧН, коагулопатии вторых и последующих суток и исходной соответствующей органной недостаточностью. Однако только для ЦН первых и вторых суток эта связь сильная ($p < 0,05$, V-Крамера 0,43) (рис.).

2 сутки. На вторые сутки сохраняющаяся ССН показывает многочисленные слабые и средней силы связи со многими видами органной недостаточности вторых суток (ДН, ЦН, ОПЕЧН), третьих суток (ССН, ДН, ЦН, ОПН, Мет) и пятых суток (ДН, ОПН, ОПЕЧН). Наиболее сильная зависимость отмечается с ССН 3 суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,55), ЦН 2 суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,33) и ОПН 3 суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,33) (рис.). Сохраняющиеся циркуляторные нарушения на вторые сутки свидетельствуют о тяжести травмы и шока, сниженных компенсаторных возможностях сердечно-сосудистой системы пострадавшего или неадекватных лечебно-диагностических мероприятиях (недостаточное обезболивание, инфузионно-трансфузионная терапия, продолжающееся кровотечение и т.д.). Почечная недостаточность является закономерным следствием централизации кровообращения. Несмотря на факт длительной устойчивости мозгового кровотока в большом диапазоне изменений АД, при длительном шоке церебральная недостаточность может развиваться из-за снижения резервных возможностей ауторегуляции. На фоне посттравматического критического состояния ЦН связана не только с нарушением кровоснабжения, но и с изменением кислородного режима, энергетического обеспечения и чрезмерной афферентной импульсации.

Сохраняющаяся или прогрессирующая ДН на вторые сутки сильно связана с ДН третьих-пятых суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,56-0,79) и ЦН вторых и последующих суток ($p < 0,05$, V-Крамера 0,34-0,55). Обращает на себя внимание наличие связей ДН вторых суток практически со всеми видами органной недостаточности третьих (ССН, ДН, ЦН, ОПН) и пятых суток (ССН, ДН, ЦН, ОПН, ОПЕЧН, коагулопатия и метаболические нарушения), что подтверждает ведущую роль ДН в формировании СПОН.

ЦН вторых суток интенсивно связана со всеми видами органной недостаточности третьих суток, за исключением коагулопатии ($p < 0,05$, V-Крамера 0,20-

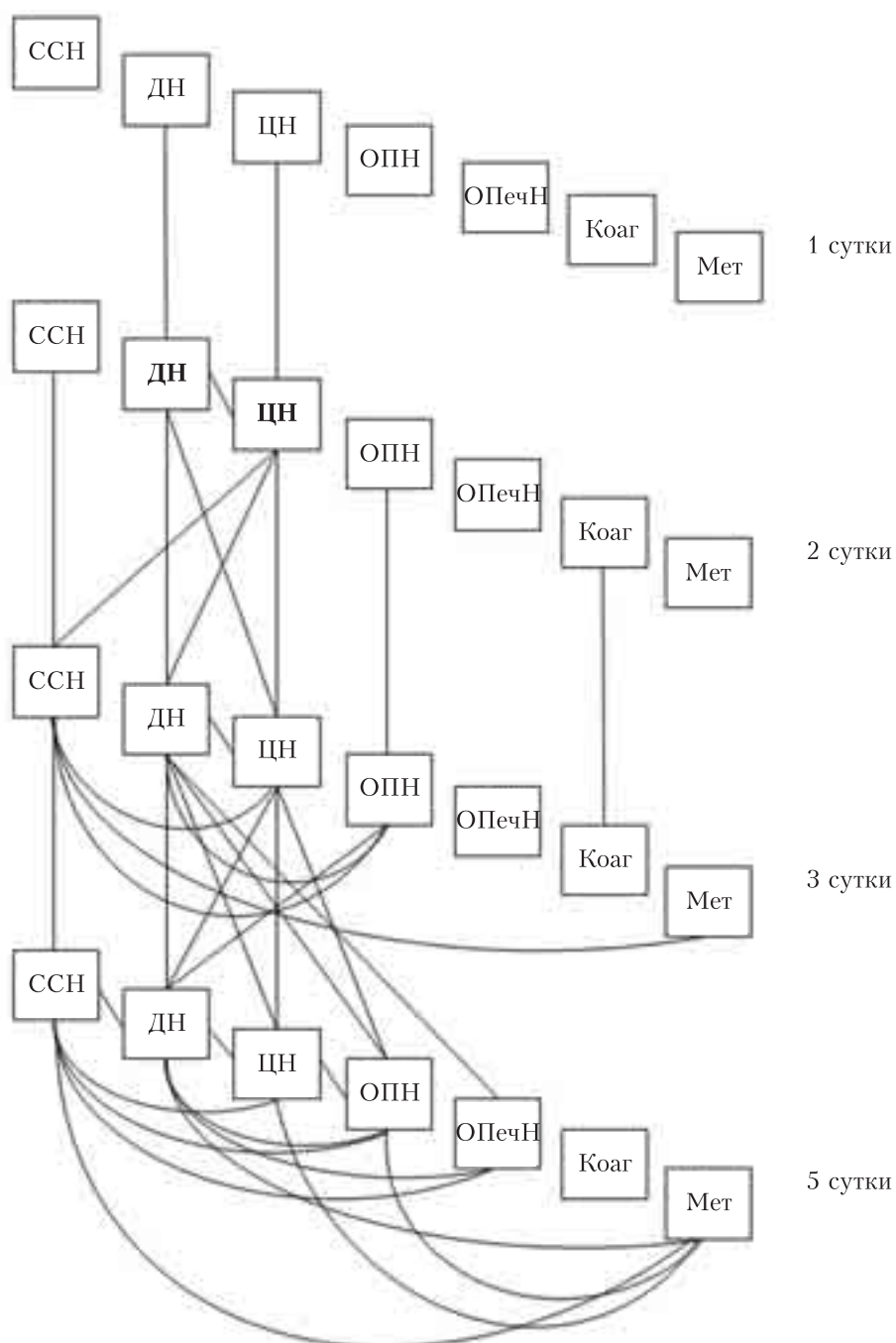
0,69). Из видов органной недостаточности пятых суток наиболее сильная связь с прогрессирующей ЦН ($p < 0,05$, V-Крамера 0,4). Церебральная недостаточность является как следствием, так и причиной прогрессирующего СПОН. Сохраняющаяся на вторые сутки ЦН в большей степени связана с имеющейся, но не преобладающей ЧМТ, т.к. сильной прямой связи с циркуляторными расстройствами выявлено не было ($p < 0,05$, V-Крамера 0,33) (рис.). Описанная выше сильная связь ДН с ЦН вторых и последующих суток свидетельствует о наличии как центральных нарушений дыхания, так и гипоксической энцефалопатии. Анализ связей ОПН, ОПЕЧН и коагулопатии показал, что они наиболее значимо связаны с аналогичными видами органной недостаточности третьих и последующих суток, и не показывают сильных связей с другими компонентами СПОН. Метаболические нарушения вторых суток связаны множественными связями практически со всеми видами органной недостаточности вторых и последующих, наиболее сильно с аналогичными нарушениями и с ОПН, что объясняется важной функцией почек в поддержании метаболического гомеостаза.

3-5 сутки. В случае сохранения и прогрессирования признаков ПОН у пострадавших наблюдается картина множественных горизонтальных (одновременные нарушения) и вертикальных (последовательные нарушения) связей практически всех видов органной недостаточности (рис.). В первую очередь это касается ДН и ЦН на третьи сутки ($p < 0,05$, V-Крамера 0,4-0,68). На пятые сутки интенсивность связи между компонентами полиорганной недостаточности достигает максимальных значений, что свидетельствует о развернутой картине поздней ПОН.

Требуется объяснения отсутствие ожидаемых значимых связей между коагулопатией и другими видами органной недостаточности. Нарушения гемостаза являются одними из характерных изменений в организме при любом критическом состоянии и являются важным звеном патогенеза СПОН [3]. Отсутствие сильных взаимосвязей может свидетельствовать о низкой чувствительности критериев А. Ваие для этого осложнения и необходимости поиска новых критериев. Нужно также отметить, что метаболическая дисфункция (не являясь дисфункцией системы органов) интенсивно связана с другими видами органной недостаточности (в первую очередь ССН, ДН, ЦН и ОПН) только на пятые сутки ($p < 0,05$, V-Крамера 0,53-0,7). Вероятнее всего, метаболическая дисфункция отражает степень тяжести развившихся нарушений, и необходимость включения ее в критерии СПОН сомнительна.

Анализ сопряженности компонентов СПОН в разные периоды посттравматического периода показал, что большое количество сильных связей между видами органной недостаточности (в первую очередь ДН и ЦН) формируется в течение 24-48 часов после травмы. На третьи и последующие сутки в группе пострадавших с прогрессирующим СПОН отмечается появление сильных горизонтальных и вертикальных связей практически между всеми видами орган-

Рисунок
Сильные межсистемные связи в 1-5 сутки после травмы
Figure
Strong links between the organ systems in the 1-5 day after injury



ной недостаточности, что свидетельствует о трансформации раннего СПОН (полиорганная дисфункция) в поздний СПОН. Результаты нашего исследования согласуются с известной работой Ciesla D.J. и Moore E.E. (2004), в которой они на основании анализа 1277 случаев ТСТ сделали вывод, что в течение 48 часов после травмы развивается обратимая полиорганная дисфункция, которая является физиологи-

ческим ответом на множественные повреждения и реанимацию, как манифестация ССВО [6].

Поэтому на следующем этапе работы был проведен анализ сопряженности признака «Длительность СПОН» со всеми показателями СПОН на разных сроках посттравматического периода.

Для подтверждения значимости связи конкретных видов органной недостаточности с длительнос-

тью СПОН был проведен анализ клеток Хи-квadrата с максимальными вкладами в статистику Пирсона. Анализ показал, что принадлежность к первой группе более всего связана с отсутствием в первые и вторые сутки ДН и ЦН, причем для вторых суток связь сильнее более чем в два раза (табл. 3). Это подтверждает ключевое значение ДН и ЦН именно вторых суток для прогрессирования СПОН.

Существует статистически значимая, но не сильная связь между показателями вторых суток (отсутствие ОПН, ОПечН, метаболических нарушений и наличием ССН) и связью с длительностью СПОН. Показатели третьих и пятых суток статистически значимо и сильно связаны с длительностью СПОН, но являются констатацией факта трансформации полиорганной дисфункции в СПОН (табл. 3).

Анализ показал, что ключевыми факторами прогрессирования СПОН и, соответственно, терапевтическими мишенями являются ДН и ЦН, развивающиеся до 48 часов после травмы.

Осложнения и исходы ТСТ. В исследовании было выявлено 35 инфекционных осложнений (33,9 %). В зависимости от длительности СПОН септические осложнения распределялись по группам следующим образом (табл. 4).

В 33 случаях источником сепсиса являлись верхние и нижние дыхательные пути, в 4 случаях перитонит (2 несостоятельности кишечных швов, 2 панкреонекроза) и в 3 — инфекции мягких тканей. Наиболее часто среди гнойно-септических осложнений встречались пневмонии (94,28 % всех осложнений). Редкие инфекционные осложнения другой локализации во второй группе (инфекции мягких тканей, перитониты) только в одном случае не сочетались с пневмонией. Необходимо отметить, что пневмонии в 82 % развивались у пострадавших с тяжелой травмой грудной клетки, в большинстве случаев сопровождающейся ушибом легких и ИВЛ более 48 часов. Раневая инфекция всегда возникала в местах обширного повреждения мягких тканей, а перитониты — при закрытой травме живота.

В среднем септические осложнения в первой группе возникали на 9 сутки (5-18 суток), во второй — на 8-е (5-25). Поскольку на сегодняшний день не существует доступных и надежных критериев для дифференциальной диагностики инфекционного и неинфекционного ССВО, можно предположить, что септические осложнения ТСТ развиваются не ранее 5 суток и диагностируемый в этот период ССВО является неинфекционным.

Всего было 27 летальных исходов, все во второй группе, что составило 46,5 %. Наибольшее число смертей пришлось на период от 3 до 5 суток (44,4 %). В эти сроки инфекционных осложнений диагностировано не было. В период от 6 до 10 суток умерли 7 пострадавших (25,9 % летальных исходов). Из них инфекционные осложнения зарегистрированы у 3-х, остальные умерли от прогрессирующего СПОН. После 11 суток (29,7 %) во всех случаях летальных исходов были выявлены инфекционные осложнения.

У всех умерших в период от 3 до 5 суток сохранялся СПОН, который проявлялся недостаточнос-

Таблица 3
Результаты анализа сопряженности признака «Длительность СПОН» с другими качественными показателями

Table 3
Results of the association analysis of sign «Duration of MOF» with other quality indicators

Признак	p	V-критерий Крамера	Взаимосвязь
ДН 1 сутки	0,01	0,2537	средняя
ЦНС 1 сутки	0,0094	0,2558	средняя
ССН 2 сутки	0,007	0,3334	средняя
ДН 2 сутки	< 0,001	0,6845	сильная
ЦНС 2 сутки	< 0,001	0,5712	сильная
ОПН 2 сутки	0,0303	0,21	средняя
ОПечН 2 сутки	0,0062	0,2697	средняя
Мет. 2 сутки	0,0007	0,3338	средняя
ССН 3 сутки	0,0007	0,3348	средняя
ДН 3 сутки	< 0,001	0,8252	очень сильная
ЦНС 3 сутки	< 0,001	0,6595	сильная
ОНП 3 сутки	< 0,001	0,4785	сильная
ОПечН 3 сутки	0,0004	0,3494	средняя
Мет. 3 сутки	0,0086	0,2589	средняя
ССН 5 сутки	0,0007	0,3348	средняя
ДН 5 сутки	< 0,001	0,6876	сильная
ЦНС 5 сутки	< 0,001	0,5382	сильная
ОПН 5 сутки	< 0,001	0,4253	сильная
ОПечН 5 сутки	0,001	0,3777	средняя
Мет. 5 сутки	< 0,001	0,3916	средняя

Таблица 4
Септические осложнения у пострадавших с ТСТ
Table 4
Septic complications in polytrauma patients

Осложнения	Первая группа (n = 45)		Вторая группа (n = 58)	
	n	%	n	%
Гнойно-септические осложнения	6	13,33	29	50
Легкие	6	100	27	96,42
Мягкие ткани	-	-	3	10,71
Органы брюшной полости	-	-	4	14,3
Сроки возникновения, сутки	8,33 (5 - 18)		7,29 (5 - 25)	

тью пяти-шести органов у 75 %, недостаточностью двух-трех органов у 25 %. Это подтверждает высокий риск летального исхода при поражении более 4 систем организма. СПОН прогрессировал, несмотря на проводимое лечение. Ведущими были ДН и ЦН (100 %). Во всех случаях было диагностировано сочетанное поражение этих систем, которое и определяла во многом другие виды недостаточности.

Анализ особенностей СПОН в 1-5 сутки после тяжелой сочетанной травмы позволил выделить 2 варианта течения посттравматического периода:

1. Благоприятный: с длительностью СПОН до 2 суток (ранний СПОН), обратимым характером органной дисфункции, низким процентом инфекционных осложнений (13,3 %) и без летальных исходов.

2. Неблагоприятный: с длительностью СПОН 3 суток и более (поздний СПОН), высоким процентом септических осложнений (50 %) и летальных исходов (46,5 %).

ВЫВОДЫ:

1. У всех пострадавших с первых суток после ТСТ определяются признаки СПОН. Ранний СПОН (до 48 часов) является обязательным, потенциально обратимым следствием ТСТ. Полиорганная недостаточность является признаком неблагоприятного прогноза, если не проявляет тенденции к регрессии через 48 часов с момента травмы. Ключевым фактором позднего СПОН (более 48 часов после травмы) является ДН в форме ОРДС.
2. Уровень летальности при СПОН коррелирует с числом систем, в которых возникла недостаточность. Наибольшее число смертей пришлось на период от 3 до 5 суток (44,4 %) от прогрессирующего СПОН до развития септических осложнений. После 11 суток во всех случаях летальных исходов были выявлены септические осложнения.
3. В зависимости от длительности СПОН выделяются два варианта течения посттравматического периода: благоприятный (СПОН регрессирует в пределах 48 часов, больные характеризуются низким процентом гнойно-септических осложнений (13,3 %) и летальных исходов) и неблагоприят-

ный (СПОН не регрессирует в пределах 48 часов, пациенты характеризуются высоким процентом гнойно-септических осложнений (50 %) и летальных исходов (46,5 %)).

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ:

ДН / RF — дыхательная недостаточность / respiratory failure
ОПН / AKF — острая почечная недостаточность / acute kidney failure
ОПечН / ALF — острая печеночная недостаточность / acute liver failure
ОРДС / ARDS — острый респираторный дистресс-синдром / acute respiratory distress syndrome
СПОН / MODS — синдром полиорганной недостаточности / multiple organ dysfunction syndrome
ССН / CVF — сердечно-сосудистая недостаточность / cardiovascular failure
ТСТ / SCI — тяжелая сочетанная травма / serious concomitant injuries
ЦН / CNSD — церебральная недостаточность / central nervous system dysfunction
ЧМТ / TBI — черепно-мозговая травма / traumatic brain injury
APACHE — acute physiology and chronic health evaluation
ISS — injury intensity score
SOFA — sepsis-related organ failure

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Agadzhanian VV, Ustyantseva IM, Pronskikh AA et al. Polytrauma. Septic complications. Novosibirsk : Nauka, 2005. 391 p. Russian (Агаджанян В.В., Устьянцева И.М., Пронских А.А. и др. Политравма. Септические осложнения. Новосибирск: Наука, 2005. 391 с.)
2. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007; 38(12): 1336-1345.
3. Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *Journal of Intensive Care*. 2014; 2(1): 32-38.
4. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr. Physiol*. 2012; 2(2): 1303-1353.
5. Gando S, Otomo Y. Local hemostasis, immunothrombosis and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit. Care Med*. 2015; 19(1): 502-511.
6. Ciesla DJ. Multiple organ dysfunction during resuscitation is not postinjury multiple organ failure. *Arch. Surg*. 2004; 139(6): 590.

Статья поступила в редакцию 23.10.2015 г.

Крючкова Н.Г., Лепилов А.В., Мотина Н.В., Яковлев В.А., Жариков А.Ю., Мотин Ю.Г.
ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России,
КГБУЗ «Краевая клиническая больница»,
г. Барнаул, Россия.

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ НЕФРОЛИТИАЗА У ЛИЦ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА

Цель исследования — определить наличие локальных морфологических изменений тканевых структур почки, вызванных соединениями кальция, у лиц молодого и среднего возраста.

Предмет исследования. Ткани почек 30 человек в возрасте от 19 до 57 лет, не имевших в анамнезе почечной патологии.

Методы исследования. Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по методу Косса. Для определения экспрессии остеопонтина применяли непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод с контролем специфичности реакции.

Результаты. В 33,3 % наблюдений отмечаются морфологические признаки формирования в области вершины почечного сосочка интерстициальных кальциевых бляшек, сопровождающихся экспрессией остеопонтина, дистрофическими изменениями эпителиоцитов собирательных трубок, снижением их биосинтетической активности, слабовыраженной тканевой реакцией.

Заключение. Совокупность приведенных данных позволяет рассматривать выявленные локальные морфологические признаки перестройки почек как латентно протекающие процессы начальной фазы камнеобразования.

Ключевые слова: нефролитиаз; морфология почки.

Kryuchkova N.G., Lepilov A.V., Motina N.V., Yakovlev V.A., Zharikov A.Yu., Motin Yu.G.

Altai State Medical University,

Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia

PRECLINICAL MANIFESTATION STRUCTURAL FEATURES OF NEPHROLITHIASIS IN WORKING AGE PEOPLE

Objective – determine local morphological changes of kidney caused by calcium compounds in young and middle-aged people.

Research subject. Kidney tissue from 30 people aged 19 to 57 years who had no in anamnesis renal pathology.

Methods. To identify the calcium deposited, silver impregnation by von Kossa's method was used. Osteopontin expression was determined using peroxides immunohistochemistry.

Results. In 33,3 % of cases on renal papilla were marked morphological features of formation interstitial calcium plaques, accompanied with osteopontin expression, degenerative changes in epithelial cells of the collecting tubules, reducing their biosynthetic activity and mild tissue reaction.

Conclusions. These data allows us to consider the identified local morphological features of kidney restructuring as latent phase of stone formation.

Key words: nephrolithiasis; morphology of kidney.

Вопросы этиологии и патогенеза нефролитиаза остаются актуальными в настоящее время. До сих пор не существует единых представлений об этиологии и патогенезе процесса камнеобразования, отсутствуют эффективные средства профилактики, консервативного лечения и предотвращения рецидивов мочекаменной болезни. Между тем, в последние годы отмечается рост заболеваемости, нефролитиаз выявляется в наиболее трудоспособном возрасте — 30-50 лет, прослеживается тенденция к росту заболеваемости и в более молодых возрастных группах [1].

Еще в первой половине XX в. Alexander Randall выдвинул оригинальную теорию «папиллярной патологии». Проведя исследование 1154 аутопсийных почек, в 20,5 % случаев он обнаружил в области вершины почечного сосочка образования кремового цвета, представлявшие собой участки обызвествления интерстиция. По мере роста эти бляшки нарушали целостность покрывавшего их уротелия и выдавались в просвет чашечки, вступая в контакт непосредственно с мочой. Полученные результаты позволили выдвинуть теорию, согласно которой выявленные бляшки имеют прямое отношение к патогенезу нефролитиаза и являются иницирующим ядром, вокруг которого впоследствии формируются почечные камни [2]. Эта теория «бляшек Рэндалла» сохраняет актуальность и сегодня. Согласно представлениям ряда современных исследователей, большая часть (до 75 %) оксалатных камней почки развивается в связи с бляш-

кой Рэндалла [3]. Тем не менее, до настоящего времени причины и механизмы интерстициального отложения кальция и формирования бляшки Рэндалла до конца не выяснены.

Цель исследования — определить наличие локальных морфологических изменений тканевых структур почки, вызванных соединениями кальция, у лиц молодого и среднего возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом для морфологического исследования послужили ткани почек 30 человек в возрасте от 19 до 57 лет (средний возраст составил $35,6 \pm 2,02$ лет), не имевших в анамнезе почечной патологии. На данное исследование получено разрешение этического комитета Алтайского государственного медицинского университета. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина, заливали в парафин по общепринятой методике. Срезы толщиной 4-6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Косса с контролем реакции 0,1 %-ным раствором хлористоводородной кислоты, на AgNORs. Для выявления соединительнотканых элементов и оценки степени зрелости соединительной ткани использовали окраски на фибрин по MSB-методу, по Ван-Гизону, по Гордону-Свигу.

Для определения экспрессии остеопонтина, белка-ингибитора процессов нуклеации, агрегации и роста микролитов [4], применяли непрямой двухшаговый стрептавидин-биотиновый метод с контролем специфичности реакции. После стандартной процедуры депарафинизации и регидратации выполняли блокирование эндогенной пероксидазы согласно рекомендациям производителя антител. Восстановление антигенной специфичности производилось с помощью

Корреспонденцию адресовать:

МОТИН Юрий Григорьевич,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: 8 (3852) 40-15-44.
E-mail: ygmotin@gmail.com

предварительной обработки срезов, погруженных в цитратный буфер (рН-6,0) в микроволновой печи при мощности 600 Вт 3 раза по 7 минут [5]. В качестве первичных антител использовали антитела к остеопонтину (P-18: sc-10593) 1 : 50. Продукт реакции визуализировали с помощью системы Goat ABC Staining system: sc-2023 (Santa Cruz) и диаминобензидина (ДАБ).

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.43 и AxioVision 3.4LE. Степень экспрессии (в баллах — 1+, 2+, 3+) оценивали по интенсивности окрашивания ДАБ с применением программы анализа изображений ImageJ 1.43.

Результаты работы представлены в виде значений $\bar{X}$ (средняя), SD (стандартное отклонение). Оценку межгрупповых различий при ненормальном распределении признака проводили по критерию Манна-Уитни, за критический уровень значимости принимали 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета R версии 2.12 (лицензия GNU General Public License) для Microsoft Windows®.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 66,7 % наблюдений (у 20 человек) определялась нормальная гистологическая картина строения коркового и мозгового вещества почки. В наружной и внутренней зонах мозгового вещества определялись петли нефронов и собирательные трубки. Признаков дистрофической перестройки эпителиоцитов не выявлялось. Число AgNORs в эпителиоцитах собирательных трубок составило $1,9 \pm 0,81$. Почечный интерстиций не имел признаков воспалительных изменений и клеточной инфильтрации. Переходный эпителий чашечно-лоханочной системы характеризовался одинаковой толщиной эпителиального пласта, сохранностью на всем протяжении. Соединения кальция гистохимически не верифицированы. Определялась слабо выраженная (1+) экспрессия остеопонтину в цитоплазме эпителиоцитов канальцев нефрона, собирательных трубок, переходного эпителия чашечно-лоханочной системы.

У 10 человек (33,3 % случаев) в возрасте $33,5 \pm 4,05$ лет отмечались умеренно выраженные признаки гиалиново-капельной дистрофии эпителиоцитов со-

бирательных трубок, тонких отделов нефронов. Отмечалось полнокровие кровеносных сосудов. В области вершины почечного сосочка, под переходным эпителием, в составе интерстиция отмечались неправильной формы участки отложения соединений кальция в виде бляшек. Перифокальная область характеризовалась многочисленными мелкими соединениями кальция, расположенными в составе интерстиция между элементами канальцевой системы почки. В собирательных трубках и тонких канальцах, расположенных в непосредственной близости от бляшек, отмечалось отложение кальция по ходу базальных мембран эпителия (рис. 1). Вследствие этого базальные мембраны были утолщены, нередко принимали четкообразный вид. Отдельные мелкие кристаллы кальция располагались в составе эпителия (внутри-леточно) и между эпителиоцитами. Дистрофические изменения клеток в данных случаях были выражены. Число AgNORs в эпителиоцитах собирательных трубок статистически значимо снижалось и составляло $1,5 \pm 0,62$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об угнетении белково-синтетической функции клеток. В отдельных случаях в тонких канальцах нефронов это сопровождалось «инкрустацией» эпителия соединениями кальция и формированием мелких внутриканальцевых конкрементов.

Вокруг отложений соединений кальция отмечалась слабая тканевая реакция: умеренно выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция, образование коллагеновых и ретикулярных элементов стромы. Иммуногистохимическое исследование показало умеренно выраженную (2+) экспрессию остеопонтину не только в цитоплазме эпителиоцитов нефронов, собирательных трубок, но и в составе матрикса бляшки, в интерстиции области расположения кальциевых бляшек (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Решающую роль в установлении начальной фазы камнеобразования сыграли исследования, проводимые с начала двухтысячных годов группой исследователей под руководством Andrew Evan. В работах была показана первоначальная кристаллизация в районе базальной мембраны тонкого канальца петли Генле, с последующим прорастанием кальциевых депозитов через зону vasa recta в интерстиций и далее в чашечку. Однако при этом не обнаруживалось при-

Сведения об авторах:

КРЮЧКОВА Наталья Геннадьевна, ассистент, кафедра патологической анатомии с секционным курсом, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ygmotin@gmail.com

ЛЕПИЛОВ Александр Васильевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии с секционным курсом, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: lepilov@list.ru

МОТИНА Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: motinan@gmail.com

ЯКОВЛЕВ Виктор Андреевич, врач, патолого-анатомическое отделение, КГБУЗ ККБ, г. Барнаул, Россия. E-mail: paradizo_7@mail.ru

ЖАРИКОВ Александр Юрьевич, д.б.н., профессор, кафедра фармакологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: zharikov_a_y@mail.ru

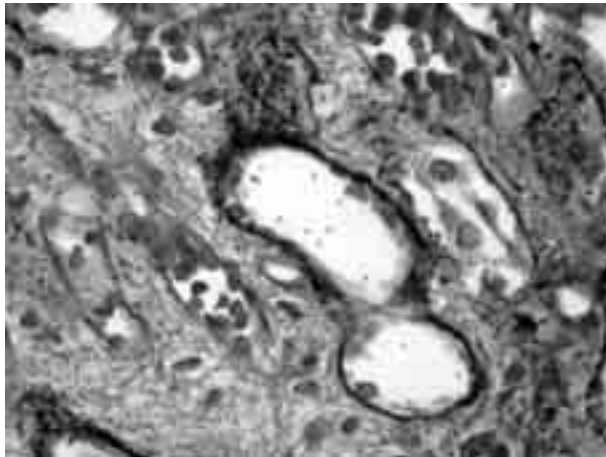
МОТИН Юрий Григорьевич, к.м.н., доцент, кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии, ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ygmotin@gmail.com

Рисунок 1

Отложение соединений кальция по ходу базальных мембран эпителия и в интерстиции вершины почечного сосочка. Окраска по Коссу. $\times 400$.

Figure 1

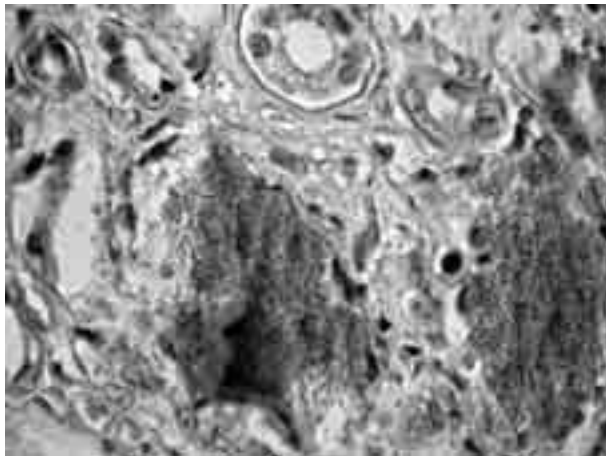
Calcium deposits on the tubular epithelium basal membranes and in the interstitium

**Рисунок 2**

Умеренно выраженная экспрессия остеопонтина в составе матрикса бляшки. $\times 400$

Figure 2

Mild osteopontin expression



наков клеточного повреждения, воспаления, интерстициального фиброза и внутриканальцевого расположения депозитов кальция [3, 6]. Так что, «старые» находки А. Randall, по-видимому, не утрачивают своей актуальности. В последние годы обсуждается те-

ория, согласно которой обнаруживаемые при микроскопическом исследовании в тканях кальциевые депозиты являются нормальными включениями. Высказывается предположение о том, что в результате фагоцитарного поглощения кальция образуются кластеры гранул, предназначенные для хранения слабо-растворимых кальциевых солей [7].

Проведенное исследование показало морфологические признаки начальной фазы образования кальциевых микролитов в тканях почек трети обследованных людей. Нами определялись характерные патогистологические признаки формирования кальциевых бляшек в области вершины почечного сосочка. Именно в этой области создаются уникальные патофизиологические условия для перехода ионов кальция и фосфора из просвета канальцев в почечный интерстиций и их последующего накопления. Это связано с особенностями морфологической организации тонких канальцев и наличием противоточно-множительной системы, благодаря чему и моча, и интерстиций здесь пересыщены фосфатами и кальцием.

Однако полученные нами данные существенно отличаются от приведенных выше представлений о начальных этапах кристаллизации в нефроне [3, 6]. Наблюдается несоответствие между возрастом, в котором выявляются бляшки, и возрастом, соответствующим клиническому пику нефролитиаза. Если первый показатель превышает 50 лет, второй приходится на возраст 20-50 лет. Мы наблюдали морфологические признаки формирования интерстициальных кальциевых бляшек у людей начиная с 19 лет (средний возраст составил $33,5 \pm 4,05$ лет). Вероятно, данный факт указывает на то, что частота бляшек Рэндалла в популяции существенно превышает количество пациентов с мочекаменной болезнью. На этом фоне, выявленные нами дистрофические изменения эпителиоцитов собирательных трубок, снижение их биосинтетической активности, слабовыраженная тканевая реакция с усилением экспрессии остеопонтина перифокально расположению и в составе кальциевых бляшек, по-видимому, не позволяют рассматривать процесс отложения соединений кальция как физиологический.

Ранее было установлено, что кристаллы кальция способны индуцировать тканевые реакции в эпителии дистальных отделов почечных канальцев и собирательных трубок [8]. Возникающие при этом воспалительные изменения являются следствием прямого повреждающего воздействия кристаллов. Это объясняет наблюдавшиеся нами локальные гистотопографические изменения: лимфогистиоцитарную инфильтрацию, увеличение количества коллагеновых элементов

Information about authors:

KRYUCHKOVA Natalia G., MD, Department of Pathology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

LEPILOV Alexander V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

MOTINA Natalia V., MD, Associated Professor, Department of Histology, Embryology, Cytology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

YAKOVLEV Viktor A., Physician, Department of Pathology, Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.

ZHARIKOV Alexander Y., PhD, Professor, Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

MOTIN Yuri G., MD, PhD, Associated Professor, Department of Pathology, Regional Clinical Hospital, Barnaul, Russia.

в области формирования бляшки. Отложение соединений кальция в области базальных мембран канальцевого эпителия так же способствует развитию повреждения эпителиоцитов. В составе матрикса бляшки нами наблюдалась умеренная экспрессия остеопонтина, что подтверждается данными литературы [3]. Остеопонтин принято считать одним из ключевых элементов, сдерживающим процессы литогенеза [4]. Обнаружение остеопонтина на границе бляшки с окружающими тканями, по-видимому, может свидетельс-

твовать о тенденции к ограничению участка обызвествления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность приведенных данных позволяет рассматривать выявленные локальные патогистологические признаки перестройки почек у лиц без почечной патологии в анамнезе как латентно протекающие процессы начальной фазы камнеобразования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Tiktinskiy OL, Aleksandrov VP. Urolithiasis disease. St. Petersburg. Peter, 2000. 384p. Russian (Тиктинский О.Л., Александров В.П. Мочекаменная болезнь. СПб., Питер, 2000. 384 с.).
2. Randall A. Papillary pathology as a precursor of primary renal calculus. *J Urol.* 1940; (44): 580-589.
3. Evan AP. Physiopathology and ethiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2010; (25): 831-841.
4. Yagisawa T, Chandhoke S, Fan J, Lucia S. Renal osteopontin expression in experimental urolithiasis. *J Endourol.* 1998; (12): 171-176.
5. Gurevich LE, Isakov VA. The technique of recovery of antigenic specificity by microwaves generation on the tissues fixed by formalin and paraffin-impregnated in immunohistochemical studies. *Arkhh. Patol.* 1999; (2): 48-50. Russian (Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин // Архив патологии. 1999. № 2. С. 48-50).
6. Evan AP, Worcester EM, Lingerma JE. Three pathways for human kidney stone formation. *Urol Res.* 2010; (38): 147-160.
7. Ryall RL. The future of stone research: rummaging in the attic, Randall's plaque, nanobacteria and lessons from phylogeny. *Urol Res.* 2008; 36(2): 77-97.
8. Motin YuG, Lepilov AV, Bgatova NP, Zharikov AYU, Motina NV, Lapiy GA et al. Endoplasmic reticulum stress development in experimental oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2015; (9): 369-374. Russian (Мотин Ю.Г., Лепилов А.В., Бгатова Н.П., Жариков А.Ю., Мотина Н.В., Лапий Г.А. и др. Развитие стресса эндоплазматического ретикула при экспериментальном оксалатном нефролитиазе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 9. С. 369-374).

Статья поступила в редакцию 14.10.2015 г.

Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Костянко М.В., Титов В.А., Вафин И.А., Рагожина С.Е.

ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН,
ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет»,
ГБУЗ КО «Кемеровский областной онкологический диспансер»,
ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови»,
г. Кемерово, Россия

АНТИТЕЛА К ЭСТРАДИОЛУ И ПРОГЕСТЕРОНУ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН И БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЁГКОГО

Предмет исследования. Исследовали антитела, специфичные к эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ), у 272 здоровых мужчин и 300 больных мелкоклеточным раком лёгкого (РЛ).

Цель исследования – провести сравнительный анализ особенностей образования АТ, специфичных к ЭС и ПГ, с учётом возможных индивидуальных комбинаций их содержания в сыворотке крови у здоровых мужчин и больных РЛ.

Методы исследования. Определение IgA и IgG АТ к ЭС и ПГ в сыворотке крови у мужчин проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации.

Результаты. Высокие уровни IgG-ЭС и IgA-ЭС в отсутствие антител к ПГ обнаружили у 11,7 % и 13,3 % у больных РЛ и только у 1,8 % и 5,5 % здоровых доноров. Риски РЛ возрастали соответственно до 7,1 и до 3,7. IgG-ПГ и IgA-ПГ в отсутствие антител к ЭС выявлялись реже у больных РЛ (9,0 % и 4,7 %), чем у здоровых доноров (18,0 % и 9,2 %). OR при этом составляла 0,8-1,2. Одновременное повышение уровней IgG-ЭС и IgG-ПГ наблюдалось с одинаковой частотой в сравниваемых группах (36,6 % и 32,8 %). Одновременное повышение уровней IgA-ЭС и IgA-ПГ наблюдалось чаще ожидаемого у больных РЛ, чем у здоровых (56,7 % и 46,7 %).

Область их применения. Практическая значимость данной работы заключается в целесообразности одновременного анализа АТ, специфичных к ЭС и ПГ, для доклинической диагностики рисков возникновения РЛ и других гормонозависимых опухолей у человека.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что антитела к ЭС стимулируют, а антитела к ПГ ингибируют возникновение РЛ. При одновременном их образовании антитела к ПГ нивелируют стимулирующее действие антител к ЭС.

Ключевые слова: рак лёгкого; антитела; эстрадиол; прогестерон.

Glushkov A.N., Polenok E.G., Kostyanko M.V., Titov V.A., Vafin I.A., Ragozhina S.E.

*Institute of Human Ecology of Siberian Branch of Russian Academy of Sciences,
Kemerovo State University,
Regional clinical oncology hospital,
Regional center of blood, Kemerovo, Russia*

ANTIBODIES TO ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN HEALTHY MEN AND LUNG CANCER PATIENTS

Objective – serum antibodies specific to estradiol (Es) and to progesterone (Pg) in 272 healthy men (HM) and 300 non-small cells lung cancer patients (LCP) were studied.

Methods. A semi-quantitative non-competitive immunoassay of IgA and IgG antibodies to estradiol (IgG-Es) and progesterone (IgG-Pg) was conducted by using Es and Pg conjugated with bovine serum albumin. ROC analysis was also conducted to determine the odds ratio (OR).

Results. Neither IgA-Es nor IgA-Pg were identified in 38,6 % of HM and 25,3 % of LCP ($p = 0,002$). Neither IgG-Es nor IgG-Pg were identified in 47,4 % of HM and 42,7 % of LCP ($p = 0,3$). High levels of IgA-Es and IgG-Es separately without antibodies to Pg were determined in 13,3 % and 11,7 % of LCP, but only in 5,5 % and 1,8 % of HM ($p = 0,002$; $p = 0,0005$). High levels of IgA-Pg and IgG-Pg separately without antibodies to Es were determined in 4,7 % and 9,0 % of LCP, but in 9,2 % and 18,0 % of HM ($p = 0,3$; $p = 0,04$). Both IgA-Es and IgA-Pg were found in 56,7 % of LCP and in 46,7 % of HM ($p = 0,003$). Both IgG-Es and IgG-Pg were found in 36,6 % of LCP and in 32,8 % of HM ($p = 0,3$).

Conclusions. It is supposed, that antibodies to Es may stimulate, but antibodies to Pg may inhibit lung carcinogenesis in men. Antibodies to Pg reduce the stimulating effects of antibodies to Es when they are formed together.

Key words: lung cancer; antibodies; estradiol; progesterone.

В лёгочной ткани и клетках рака лёгкого (РЛ) обнаружены рецепторы стероидных гормонов. Имеются основания полагать, что эстрадиол (ЭС) стимулирует, а прогестерон (ПГ) угнетает рост РЛ [1]. С другой стороны, в многочисленных экспериментах показано, что иммунизация животных против стероидных гормонов приводит к образованию соответствующих специфических антител (АТ), изменению концентрации гормонов в сыворотке крови и модуляции их биологических эффектов [3, 4]. В частности, при иммунизации мышей конъюгатами ЭС-белок образуются АТ против ЭС и наблюдается торможение роста ЭС-зависимой опухоли [5]. Роль АТ, специфичных к стероидным гормонам, в патогенезе РЛ у человека остаётся мало понятной.

В предыдущих работах [6] нами обнаружено повышение содержания АТ к ЭС у больных РЛ по сравнению со здоровыми людьми. При этом количество АТ к ПГ у больных было меньше, чем у здоровых. Вместе с тем, очевидно, что у различных людей возможны различные сочетания высоких и низких уровней АТ к этим двум стероидам.

Цель настоящего исследования – провести сравнительный анализ особенностей образования АТ, специфичных к ЭС и ПГ, с учётом возможных индивидуальных комбинаций их содержания в сыворотке крови у здоровых мужчин и больных РЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В обследовании приняли участие 572 мужчины. Из них, 300 мужчин с диагнозом немелкоклеточный

РЛ, которые поступили на лечение в Областной клинический онкологический диспансер г. Кемерово. Диагноз РЛ в каждом случае был подтверждён морфологически, рентгенологически и эндоскопически. Среди них было 258 курящих мужчин (86 %) и 42 (14 %) некурящих.

В группу сравнения были включены 272 условно здоровых мужчин из Кемеровского центра крови, не болеющие РЛ и другими заболеваниями дыхательных путей. Среди них было 124 (46 %) курящих и 148 (54 %) некурящих. Все обследованные мужчины были старше 40 лет.

Забор периферической крови осуществлялся согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное письменное согласие на участие в нём.

Иммуноанализ IgA и IgG АТ к ЭС и ПГ проводили с помощью неконкурентного иммуноферментного анализа в собственной модификации [6]. Конъюгат ЭС-бычий сывороточный альбумин (ЭС-БСА) был синтезирован присоединением БСА к эстрадиолу, полученным окислением ЭС солью Фреми. Конъюгат ПГ-БСА был получен путем конъюгации гемиглутарата 21-гидроксипрогестерона и БСА карбодимидным способом. Класс иммуноглобулинов определяли с помощью козьих АТ против IgA и IgG человека, меченных пероксидазой хрена. Уровни АТ к ЭС, ПГ выражали в относительных единицах и вычисляли по формуле:

$$AT-X = (OD_{X-БСА} - OD_{БСА}) / OD_{БСА}, \text{ где}$$

X = ЭС, ПГ; $OD_{X-БСА}$ – связывание АТ с конъюгатом гаптен-БСА, $OD_{БСА}$ – связывание с БСА.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием ППП STATISTICA 6.0. Харак-

Корреспонденцию адресовать:

ПОЛЕНОК Елена Геннадьевна,
650065, г. Кемерово, пр. Ленинградский, д. 10.
Тел.: 8 (3842) 57-50-79.
E-mail: egpolenok@mail.ru

тер распределения показателей определили с помощью критерия Шапиро-Уилка, для оценки непараметрических признаков использовали U-критерий Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,05$ и непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность вариации. Риски возникновения РЛ оценивали на основании показателя отношения шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при 95% уровне значимости. Для выявления пороговых значений уровней АТ был проведен ROC-анализ [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе двух факторов (в нашем случае АТ к двум стероидным гормонам) с двумя значениями их количества (низкие и высокие уровни АТ в сыворотке крови) вся совокупность данных делится на четыре возможные комбинации. В таблице представлены полученные результаты исследования АТ классов G и A (IgG и IgA) к ЭС и ПГ у здоровых мужчин и больных РЛ: количество и доля случаев в различных комбинациях. Отношение шансов или риски возникновения РЛ (OR) для первой комбинации (с отсутствием или низким уровнями АТ и к ЭС, и к ПГ) рассчитывали по отношению ко всем остальным случаям в каждой исследуемой группе. OR для трёх остальных комбинаций (с высокими уровнями АТ той или/и другой специфичности) рассчитывали по отношению к первой комбинации.

Сначала с помощью ROC-анализа рассчитывали пограничные значения уровней АТ, по которым сравниваемые группы имели наиболее значимые различия. Таковыми оказались: для IgG-ЭС = 6, для IgG-ПГ = 4, для IgA-ЭС = 2, для IgA-ПГ = 2.

При анализе возможных комбинаций IgG-ЭС и IgG-ПГ выяснилось следующее. Отсутствие или низкие уровни IgG, специфичных к двум этим гормонам (комбинация 1: IgG-ЭС ≤ 6 и IgG-ПГ ≤ 4), наблюдалась с практически одинаковой частотой у здоровых

Таблица
Количество (n) и частота обнаружения (%) низких ($\leq$) и высоких ($>$) уровней антител к эстрадиолу (ЭС) и прогестерону (ПГ) в сыворотке крови здоровых мужчин и больных раком легкого (РЛ)
Table
Amount of cases (n) and frequency of occurrence (%) for low ($\leq$) and high ($>$) levels of antibodies to estradiol (Es) and progesterone (Pg) in serum of healthy men and lung cancer patients

Комбинации антител	Здоровые (n = 272)	Больные РЛ (n = 300)	χ^2 (p)	OR (95%CI)
	n / %	n / %		
1. IgG-ЭС ≤ 6 IgG-ПГ ≤ 4	129/47,4	128/42,7	1,1 (0,3)	0,8 (0,6-1,2)
2. IgG-ЭС > 6 IgG-ПГ ≤ 4	5/1,8	35/11,7	18,4 (0,0005)	7,1 (2,7-18,6)
3. IgG-ЭС ≤ 6 IgG-ПГ > 4	49/18,0	27/9,0	4,3 (0,04)	0,6 (0,3-0,9)
4. IgG-ЭС > 6 IgG-ПГ > 4	89/32,8	110/36,6	1,1 (0,3)	1,2 (0,8-1,8)
5. IgA-ЭС ≤ 2 IgA-ПГ ≤ 2	105/38,6	76/25,3	11,0 (0,002)	0,5 (0,4-0,8)
6. IgA-ЭС > 2 IgA-ПГ ≤ 2	15/5,5	40/13,3	14,7 (0,0007)	3,7 (1,9-7,1)
7. IgA-ЭС ≤ 2 IgA-ПГ > 2	25/9,2	14/4,7	0,3 (0,6)	0,8 (0,4-1,7)
8. IgA-ЭС > 2 IgA-ПГ > 2	127/46,7	170/56,7	9,9 (0,003)	1,8 (1,3-2,7)

Примечание: РЛ / LC - рак легкого / lung cancer;
АТ / АВ - антитела / antibodies; ЭС / ES - эстрадиол / estradiol;
ПГ / PG - прогестерон / progesterone.

мужчин (47,4 %) и у больных РЛ (42,7 %). Высокие уровни IgG-ЭС > 6 с одновременным отсутствием или низким уровнем IgG-ПГ ≤ 4 (комбинация 2) у больных РЛ встречались статистически чаще, чем

Сведения об авторах:

ГЛУШКОВ Андрей Николаевич, д.м.н., профессор, директор, ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН; кафедра генетики биологического факультета ФГБОУ ВПО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@list.ru
ПОЛЕНКО Елена Геннадьевна, канд. фарм. наук, зав. лабораторией иммунохимии, ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: egpolenok@mail.ru
КОСТЯНКО Михаил Владимирович, ведущий инженер-технолог, лаборатория биотехнологии, ФГБУН «Институт экологии человека» СО РАН; ведущий инженер, кафедра органической химии, ФГБОУ ВПО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: kmvksu@mail.ru
ТИТОВ Виктор Александрович, зав. торакальным отделением, ГБУЗ КО ОКОД, г. Кемерово, Россия. E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru
ВАФИН Илгиз Ахметович, гл. врач, ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия. E-mail: stpk@kuzdrav.ru
РАГОЖИНА Светлана Егоровна, зам. гл. врача по медицинской части, ГКУЗ КО «Кемеровский областной центр крови», г. Кемерово, Россия. E-mail: ragozhinas@mail.ru

Information about authors:

GLUSHKOV Andrew Nio, MD, PhD, Professor, Director, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia.
POLENOK Elena G., PhD, Chief of Immunochemistry Laboratory, Department of Molecular Human Ecology, Institute of Human Ecology, Kemerovo, Russia.
KOSTYANKO Mikhail V., Leading Engineer, Department of Organic Chemistry, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia.
TITOV Victor A., Chief of Thoracic Department, Regional Clinical Oncology Hospital, Kemerovo, Russia.
VAFIN Ilgis A., Chief, Regional Center of Blood, Kemerovo, Russia.
RAGOZHINA Svetlana E., Vice-chief, Regional Center of Blood, Kemerovo, Russia.

у здоровых (11,7 % против 1,8 %). При этом ОР возрастал до 7,1. Напротив, высокие уровни IgG-ПГ > 4, при отсутствии или низком уровне IgG-ЭС ≤ 6 (комбинация 3) у больных РЛ встречались значимо реже, чем у здоровых (9,0 % против 18,0 %), а ОР снижался до 0,6. Одновременное повышение уровней IgG-ЭС и IgG-ПГ (комбинация 4) имело место с одинаковой частотой в исследуемых группах (36,6 % и 32,8 %, соответственно) и ОР снижался с 7,1 (при наличии только IgG-ЭС) до 1,2.

Отсутствие или низкие уровни IgA антител к двум гаптенам (комбинация 5) у больных РЛ (25,3 %) встречались значимо реже, чем контроле (38,6 %), и ОР снижался до 0,5. Повышение уровней IgA-ЭС при отсутствии IgA-ПГ (комбинация 6) выявлялось чаще у больных РЛ (13,3 % против 5,5 % у здоровых) и ОР возрастал до 3,7. Содержание IgG-ПГ при отсутствии IgG-ЭС (комбинация 7) было повышено лишь у 4,7 % больных РЛ, в то время как у здоровых — в 9,2 % (статистически недостоверно). Одновременное повышение уровней IgA-ЭС и IgG-ПГ (комбинация 8) обнаруживали значимо чаще у больных РЛ (56,7 %), чем у здоровых (46,7 %). При этом ОР возрастал до 1,8, но был в 2 раза ниже, чем при высоких уровнях только IgA-ЭС.

Таким образом, если ЭС действительно стимулирует возникновение и рост РЛ, т.е. является эндогенным промотором согласно классической теории химического канцерогенеза, то АТ-ЭС можно считать копромоторами. И, наоборот, если ПГ тормозит возникновение и рост РЛ, т.е. является эндогенным антипромотором, то АТ-ПГ можно считать коантипромоторами. При этом стимулирующее действие АТ-ЭС очевидно нивелируется ингибирующим действием АТ-ПГ при одновременном их образовании.

Возможные механизмы образования и участия АТ к стероидным гормонам в канцерогенезе у человека обсуждались нами ранее [8]. Не исключено, что они действительно влияют на содержание ЭС и ПГ в сыворотке крови у мужчин, как это было показано на примере беременных женщин [9], и тем самым модулируют их геномные эффекты. Весьма вероятно, что в ответ на АТ, специфичные к стероидам, в организме образуются антиидиотипические АТ. Это предположение основано на результатах исследования АТ к бензо[а]пирену и соответствующих антиидиотипических АТ в сыворотке крови человека, в т.ч. при онкологических заболеваниях [10, 12]. Антиидиотипи-

ческие АТ способны связываться с мембранными рецепторами стероидов и оказывать эпигеномное воздействие на клетки-мишени. Кроме того, IgA, связывая стероидные гормоны в сыворотке крови, способны проникать в эпителиальные клетки, очевидно, повышая тем самым их содержание в цитоплазме.

Для того чтобы подтвердить указанные предположения, необходимо: исследовать особенности образования АТ к ЭС и ПГ у больных другими злокачественными опухолями с соответствующими группами сравнения; определить возможное влияние АТ на содержание стероидных гормонов в сыворотке крови; выявить взаимосвязи АТ с наличием стероидных рецепторов в опухолях человека.

Вместе с тем, иммуноанализ АТ к ЭС и ПГ может оказаться полезным в комплексе лабораторных методов для выявления индивидуальных рисков онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате настоящего исследования выяснилось, что при повышении уровней только АТ к ЭС риск РЛ возрастает, а при повышении уровней только АТ к ПГ, наоборот, снижается. При одновременном обнаружении высоких уровней АТ к ЭС и ПГ риск РЛ не отклоняется значимо от 1. Вероятную способность АТ-ЭС стимулировать канцерогенез у человека необходимо учитывать при разработке новых методов иммунопрофилактики рака. Ранее выявленные прямые взаимосвязи АТ к бензо[а]пирену и АТ-ЭС [6] исключают возможность применения активной иммунизации против химических канцерогенов как предлагают некоторые авторы [13-15], коль скоро при этом весьма вероятно индукция синтеза АТ-ЭС с последующим проканцерогенным эффектом. По-видимому, оптимальной стратегией защиты человека от химических канцерогенов является пассивная иммунопрофилактика [11].

Такое краткое перечисление предполагаемых функций АТ при канцерогенезе определяет наиболее перспективные направления дальнейших фундаментальных и поисковых научных исследований. Практическая значимость данной работы заключается в целесообразности одновременного анализа АТ, специфичных к ЭС и ПГ, для доклинической диагностики рисков возникновения РЛ и других гормонозависимых опухолей у человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Verma MK, Miki Y, Sasano H. Sex steroid receptors in human lung diseases. *J. Steroid Biochem. Molecular Biology*. 2011; 127(3-5): 216-222.
2. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor α and β and show biological responses to estrogen. *Cancer Res*. 2002; 62(7): 2141-2150.
3. Nowak RA, Wang MW, Hamon MH, Lamb DJ, Bullock DW, Heap RB. Effect of passive immunization against progesterone on its distribution in circulation and tissues of mice. *J. Reprod. Fertil*. 1990; 89(2): 671-679.
4. Bourtourault M, Shacoori V, Guerin J, Saiaq B, Rault B. Effects of simultaneous active immunization against 17 beta-estradiol and testosterone on pituitary and ovarian activity in rat. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol*. 1991; 72(3): 273-284.
5. Caldwell BV, Tillson SA, Esber H, Thorneycroft IH. Survival of tumors after immunization against estrogens. *Nature*. 1971; 231(5298): 118-119.
6. Glushkov AN, Polenok EG, Verzhbitskaya NE, Titov VA, Vafin IA, Ragozhina SE. Antibodies to chemical carcinogens and steroid hormones in patients with lung cancer. *Russian Immunological Journal*. 2014; 8/17(2): 219-227. Russian (Глушков А.Н., Поленок Е.Г., Вержбицкая Н.Е., Титов В.А., Вафин И.А.,

- Рагожина С.Е. Антитела к химическим канцерогенам и стероидным гормонам у больных раком легкого // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8(17), № 2. С. 219-227.
7. Zweig MH, Campbell G. ROC plots: a fundamental evaluation in clinical medicine. *Clinical Chemistry*. 1993; 39(4): 561-577.
 8. Glushkov AN. Immunological disbalance in carcinogenesis. *Medical Hypotheses*. 2014; 83: 166-171.
 9. Glushkov AN, Krasilnikova KS, Polenok EG, Kostyanko MV. Effect of antibodies to low-weight xeno- and endobiotics on the concentration of estradiol and progesterone in serum of pregnant women. *News of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2014; 16(5/2): 682-686. Russian (Глушков А.Н., Красильникова К.С., Поленок Е.Г., Костянко М.В. Влияние антител к низкомолекулярным ксено- и эндобиотикам на содержание эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови беременных женщин // Известия Самарского научного центра РАН. 2014. Т. 16, № 5(2). С. 682-686.)
 10. Ustinov VA, Matveeva VA, Kostyanko MV, Glushkov AN. Antibodies against benzo[a]pyrene in immunized mouse and lung cancer patients. *Experim. Oncol*. 2013; 35(3): 207-210.
 11. Glushkov AN. Clinical immunochemistry of carcinogenesis: new challenges and prospects. *Russian Immunological Journal*. 2013; 7/16(1): 27-34. Russian (Глушков А.Н. Клиническая иммунохимия канцерогенеза: новые задачи и перспективы // Российский иммунологический журнал. 2013. Т. 7(16), № 1. С. 27-34.
 12. Glushkov AN, Klimov IA, Anosova TP, Schukina ML. Antibodies to polycyclic aromatic hydrocarbons in sera of patients with malignant mammary tumors. *Experim. Oncol*. 1996; 18(3): 284-286.
 13. Silbart LK, Rasmussen HV, Oliver AR. Immunoprophylactic intervention in chemical toxicity and carcinogenicity. *Vet. Hum. Toxicol*. 1997; 39(1): 37-43.
 14. Grova N, Prodhomme EJ, Schellenberger MT, Farinelle S, Muller CP. Modulation of carcinogen bioavailability by immunization with benzo[a]pyrene – conjugate vaccines. *Vaccine*. 2009; 27: 4142-4151.
 15. Cernohorska H, Klimesova S, Lepsa L, Jinoch P, Milcova A, Schmuczerova J et al. Influence of immunization with non-genotoxic PAH-KLH conjugates on the resistance of organisms exposed to benzo[a]pyrene. *Mut. Res*. 2012; 742: 2-10.



Статья поступила в редакцию 30.12.2015 г.

Верещагин И.Е., Верещагин М.А., Ковалева Ю.В., Фомкин О.Г.

МБЛПУ Городская клиническая больница № 1,
ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здраво-
охранения Российской Федерации,
г. Новокузнецк, Россия

ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ МИОКАРДА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТА С КАРДИОГЕННЫМ ШОКОМ

Известно, что кардиогенный шок остается одним из грозных осложнений острого инфаркта миокарда, госпитальная летальность при котором достигает 80 %. Кардиогенный шок наблюдается у 5-10 % больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда и является наиболее частой причиной смерти. Реперфузионное повреждение миокарда – это синдром, возникающий вследствие восстановления венозного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и сосудистой дисфункцией. В данном клиническом примере описан случай успешного лечения пациента с острым Q-образующим задним инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком и клинической смертью, с применением ишемического посткондиционирования.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда; кардиогенный шок; реперфузионные поражения миокарда; стентирование коронарной артерии; посткондиционирование миокарда.

Vereshchagin I.E., Vereshchagin M.A., Kovaleva Y.V., Fomkin O.G.

City Clinical Hospital N 1,
Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

POSTCONDITIONING MYOCARDIUM DURING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH CARDIOGENIC SHOCK

It is known that cardiogenic shock is one of the severe complications of acute myocardial infarction, in-hospital mortality in which up to 80 %. Cardiogenic shock occurs in 5-10 % of patients with acute Q-wave myocardial infarction is the most common cause of death. Reperfusion injury of the myocardium – is a syndrome that occurs as a result of the restoration of coronary blood flow in the ischemic area of the myocardium and myocardial characterized, electrophysiology and vascular dysfunction. This example describes a clinical case of successful treatment of a patient with acute Q-wave posterior myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, and clinical death.

Key words: acute myocardial infarction; cardiogenic shock; myocardial reperfusion injury; coronary artery stenting; myocardial postconditioning.

В настоящее время, несмотря на очевидный успех в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ), госпитальная летальность у пациентов с данной патологией в Европе составляет — 7,3 %, а в России — 13,8 % [1]. Такая большая разница объясняется тем, что в европейских странах при лечении ОИМ ангиопластика (стентирование) используется в 49 %, а в России — только в 17 % случаев. Поэтому уровень летальности 13,8 % при ОИМ — это недопустимо высокий показатель, побуждающий к активному поиску новых подходов к лечению ОИМ с использованием эндоваскулярных технологий [1].

Впервые реперфузионное повреждение миокарда было описано в 1960 г. R.B. Jennings et al., исследователи выявили структурные и электрофизиологические изменения ишемизированного миокарда у собак после реперфузии: отек клеток, гиперконтрактуры миофибрилл, повреждение сарколеммы и отложение в митохондриях фосфата кальция [2]. Феномен реперфузии увеличивает скорость развития некроза кардиомиоцитов. В частности, гистологические изменения, наблюдаемые через 30-60 мин после ишемии — реперфузии, были сопоставимы с тяжестью некроза, развивающегося через 24 часа после полной окклюзии венечной артерии.

Реперфузионное повреждение миокарда — это синдром, возникающий вследствие восстановления венечного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией [3].

Реперфузионное повреждение миокарда может проявляться контрактальной дисфункцией («станнированный» или «оглушенный» миокард), повреждением сосудов микроциркуляторного русла и отсутствием восстановления кровотока на уровне тканей (феномен *no reflow*), реперфузионными аритмиями и необратимым повреждением миокарда, которое заключается в ускоренной гибели кардиомиоцитов, функция которых была нарушена предшествовавшей ишемией.

Согласно экспериментальным данным [4], около 50 % окончательного размера зоны некроза при ОИМ обусловлено именно реперфузионным повреждением миокарда в зоне ишемии.

Известно, что кардиогенный шок остается одним из грозных осложнений острого инфаркта миокарда, госпитальная летальность при котором достигает 80 %. Течение ОИМ во многом зависит от состояния коронарного русла, то есть от степени стеноза и числа пораженных артерий. При многососудистом поражении летальность может достигать 100 %. Кардиогенный шок наблюдается у 5-10 % больных с острым Q-образующим инфарктом миокарда и является наиболее частой причиной смерти [5-9].

В настоящее время есть ряд методик, использование которых может снизить повреждение миокарда при реперфузии.

В 2003 г. группа физиологов во главе с проф. J. Vinten Johansen [10] обнаружила феномен, названный ими «ишемическим посткондиционированием» (*ischemic postconditioning*). Оказалось, что, если в реперфузионном периоде осуществляли три сеанса 30-секундной коронарной окклюзии, чередующиеся с 30-секундными интервалами возобновления коронарного кровотока, то миокард становится устойчивым к реперфузионным повреждениям. Проявляется этот защитный эффект уменьшением соотношения размер инфаркта/область риска (РИ/ОР) на 44 % по сравнению с контролем [10].

В 2010 году исследование полезности прямого посткондиционирования было выполнено под руководством доктора Lonborg J. Исследователи установили, что, несмотря на некоторые ограничения, методика посткондиционирования миокарда может быть эффективным средством защиты миокарда от развития реперфузионного поражения [11].

В данной статье приведен пример успешного эндоваскулярного лечения инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больной Р., 47 лет, поступил в клинику в 09:30 01.02.2015 г. В приемном отделении состояние клинической смерти (атония, асистолия, арефлексия). После проведения комплекса реанимационных мероприятий (искусственная вентиляция легких посредством мешка АМБУ, непрямой массаж сердца, фармакологическая терапия, электростимуляция сердца) восстановлена сердечная деятельность.

Из анамнеза со слов родственников известно, что накануне впервые в жизни возникла интенсивная давящая боль за грудиной длительностью 1 час. При приезде бригады скорой медицинской помощи: больной без сознания, ЭКГ — сложные нарушения ритма сердца (крупноволновая фибрилляция желудочков). Сердечный ритм восстановлен однократной электрической дефибрилляцией. После госпитализации в стационар установлен диагноз: ИБС. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), Q-образующий задней стенки левого желудочка с захватом правого желудочка. Класс сердечной недостаточности по классификации Killip — IV. Состояние после клинической смерти (постреанимационная болезнь).

Больной экстренно доставлен в рентгенооперационную. При поступлении АД — 50/0 мм рт. ст. По ЭКГ синусовый ритм с частотой 50 уд/мин. AV блокада II степени. С целью стабилизации гемодинамики проводилась инфузия вазопрессоров — дофамин в дозе 10 мкг/кг/мин.

Перед исследованием в интродюсер введен Гепарин в дозе 10000 Ед. Трансрадиальным доступом справа, при селективной коронарографии были выявлены: левая коронарная артерия без значимых стенозов

Корреспонденцию адресовать:

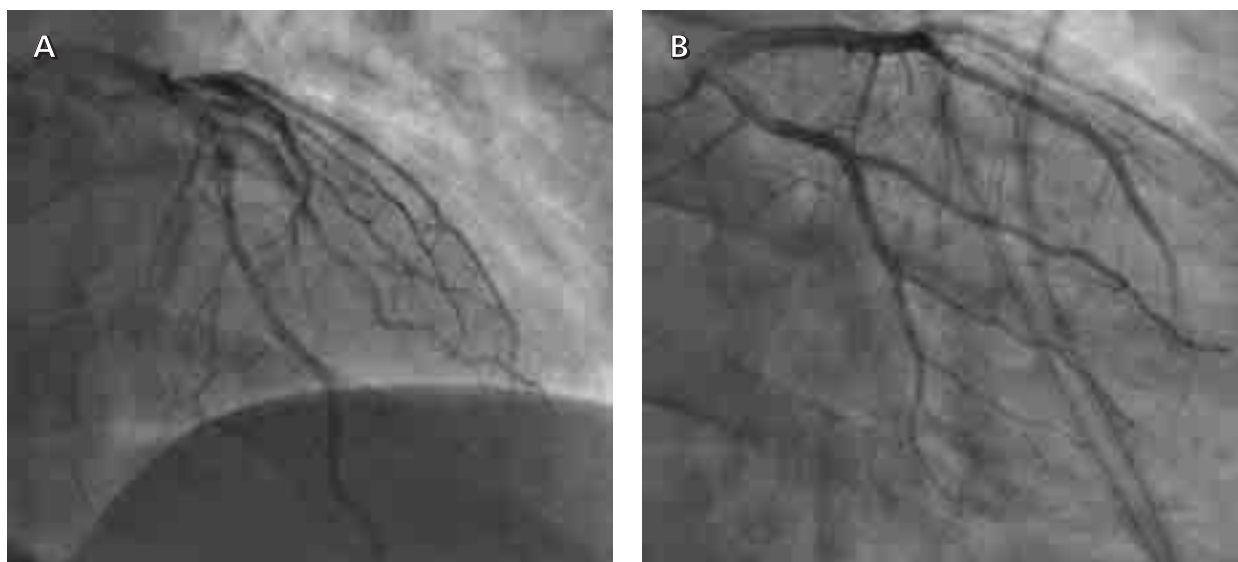
ВЕРЕЩАГИН Иван Евгеньевич,
654080, г. Новокузнецк, ул. Кирова, д. 84, кв. 1.
Тел.: +7-913-311-55-17.
E-mail: viev1984@gmail.com

Рисунок 1

Стенозов левой коронарной артерии не выявлено. Снижение скорости кровотока по ПНА до уровня TIMI 2

Picture 1

Stenosis of the left coronary artery was not detected. The reduction of blood flow velocity by the LMA to the level of TIMI 2



(рис. 1А и 1В). Острый тромбоз с/3 правой коронарной артерии (рис. 2).

Коронарным проводником Whisper реканализована острая окклюзия ПКА, проводник проведен в дистальные отделы ПКА (рис. 3). Выполнена предилатация с/3 ПКА баллонным катетером Ryuji Plus 2,5 × 15 мм. На место остаточного стеноза в с/3 ПКА имплантирован стент Канаме 3,5 × 28 мм. После имплантации стента отмечается выраженная тахикардия. С целью снижения риска выраженных реперфузионных аритмий выполнено многократное прямое посткондиционирование миокарда в месте имплантации стента баллонным катетером 3,5 × 28 мм. При контрольном контрастировании отмечается стеноз д/3 ПКА 75 %. В дистальные отделы ПКА имплантиро-

ван стент DriverSprint 3,5 × 18 мм. При контрольном контрастировании отмечается хороший ангиографический результат. Скорость кровотока TIMI 3 (рис. 4). Нагрузочные дозы тикагрелора и ацетилсалициловой кислоты пациент получил в блоке интенсивной терапии отделения кардиологии. Пациент находился на самостоятельном дыхании. Фракция выброса левого желудочка после стентирования 50 %.

Гемодинамика стабилизировалась на 3-е сутки, прекращена инфузия дофамина. Явлений ишемической полиорганной недостаточности не наблюдалось. Данные ЭХО-КГ от 10.02.2015: фракция выброса левого желудочка 65 %. Пациент выписан из отделения на 10-е сутки в удовлетворительном состоянии. Таким образом, данное клиническое наблюдение сви-

Сведения об авторах:

ВЕРЕЩАГИН Иван Евгеньевич, рентгенэндоваскулярный хирург, региональный сосудистый центр, МБЛПУ ГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: viev1984@gmail.com

ВЕРЕЩАГИН Максим Алексеевич, к.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, региональный сосудистый центр, МБЛПУ ГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: V_maxim@list.ru

КОВАЛЕВА Юлия Владиславовна, к.м.н., доцент, кафедра кардиологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрава России; зав. региональным сосудистым центром, МБЛПУ ГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ykovaleva@mail.ru

ФОМКИН Олег Геральдович, к.м.н., доцент, кафедра анестезиологии и реаниматологии, ГБОУ ДПО НГИУВ Минздрав России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: Fomkin70@mail.ru

Information about authors:

VERESHCHAGIN Ivan E., MD, Endovascular Surgeon, Regional Vascular Center, City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: viev1984@gmail.com

VERESHCHAGIN Maxim A., MD, PhD, Head, Department of Endovascular Diagnostic and Treatment Methods, Regional Vascular Center, City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: V_maxim@list.ru

KOVALEVA Yuliya V., MD, PhD, Associated Professor, department of cardiology, Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Physicians, the head of the regional vascular center, City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ykovaleva@mail.ru

FOMKIN Oleg G., MD, PhD, Associated Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Novokuznetsk State Institute of Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: Fomkin70@mail.ru

Рисунок 2
Острый тромбоз ПКА в среднем сегменте
Picture 2
Acute thrombosis of the RCA in the middle segment



Рисунок 3
Стеноз дистального сегмента ПКА
Picture 3
Stenosis of the distal segment of the RCA



детельствует о возможности успешного эндоваскулярного лечения острого ИМ у пациента с кардиогенным шоком после клинической смерти с применением методики посткондиционирования миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основными проявлениями защитного действия посткондиционирования *in vivo* являются ограничение размеров зоны некроза, снижение реперфузионного уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, ослабление интенсивности свободно радикального окисления липидов, повышение устойчивости сердца к аритмогенному действию реперфузии, улучшение сократимости сердца в реперфузионном периоде, ослабление проявлений феномена *no-reflow*, снижение интенсивности процессов апоптоза кардиомиоцитов [12].

Реализация современных стандартов лечения пациентов с ИМпСТ в сочетании с методикой посткондиционирования миокарда позволила стабилизировать состояние больного с критическими нарушениями гемодинамики и сохранить значительный объем жизнеспособного миокарда. Роль посткондиционирования миокарда в комплексе мероприятий по защите миокарда при инфаркте, в том числе и при карди-

Рисунок 4
Заключительный результат. Скорость кровотока TIMI 3
Picture 4
As a final result. Blood flow TIMI 3



огенном шоке, требует дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Markov VA, Ryabov VV, Maksimov IV et al. Yesterday, today and tomorrow in the diagnosis and treatment of acute myocardial infarction. *Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2011; 26(2 suppl.1): 8-14. Russian (Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. Вчера, сегодня, завтра в диагностики и лечение острого инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2011. Т. 26, № 2, вып. 1. С. 8-14).
2. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA et al. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Pathol.* 1960; 70: 68-78.
3. Pinto D.S., Gibson C.M., Wykrzykowska J.J. Ischemic reperfusion injury of the heart // UpToDate Inc. 2009. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-reperfusion-injury-of-the-heart>. (Accessed 19.11.2015)

4. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *New Engl. J. Med.* 2007; 357(11): 1121-1135.
5. Lindholm MG, Aldershvile J, Sundgreen C et al. Effect of early revascularisation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. A single center experience. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; (5): 73-79.
6. Califf RM, Bengtson JR. Cardiogenic shock. *New Engl. J. Med.* 1994; 330(24): 1724-1730.
7. Werdan K, Rue M, Buerke M et al. Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment. A GermanAustrian S3 guideline. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2012; 109(19): 343-351.
8. Subban V, Gnanaraj A, Gomathi B et al. Percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute STElevation myocardial infarction – a single centre experience. *Indian Heart J.* 2012; 6402: 152-158.
9. Guo L, Mai X, Deng J et al. Early percutaneous intervention improves survival in elderly patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Kardiologia Polska.* 2008; 66(7): 722-726.
10. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: Comparison with ischemic preconditioning. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003; 285(2): H579-H588.
11. Lonborg J, Kelboek H, Vejstrup N et al. Cardioprotective effects of ischemic postconditioning in patients treated with primary percutaneous coronary intervention, evaluated by magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Interv.* 2010; 3: 34-41.
12. Maslov LN, Lishmanov Yu. Ischemic postconditioning Heart. Part I. *Siberian Medical Journal.* 2012; 27(3): 8-14. Russian (Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б. Ишемическое посткондиционирование сердца. Часть I. // Сибирский медицинский журнал. 2012. Том 27, № 3. С. 8-14).

