

27. Fattoretti P., Bertoni-Freddari C., Casoli T. et al. Ethanol-induced decrease of the expression of glucose transport protein (Glut3) in the central nervous system as a predisposing condition to apoptosis: the effect of age. *Ann N Y Acad Sci* — 2003. — Vol. 1010. — P. 500–503.
28. Ge Y., Belcher S.M., Light K.E. Alterations of cerebellar mRNA specific for BDNF, p75NTR, and TrkB receptor isoforms occur within hours of ethanol administration to 4-day-old rat pups. // *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* — 2004. — Vol. 151. — P. 99–109.
29. Goodlett Ch.R., Horn K.H., Zhou F.C. Alcohol Teratogenesis: Mechanisms of Damage and Strategies for Intervention. // *Exp. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 230, № 6. — P. 394–406.
30. Henderson G.I., Chen J.J., Schenker S. Ethanol, oxidative stress, reactive aldehydes, and the fetus // *Front. Biosci.* — 1999. — Vol. 4. — P. 541–550.
31. Holownia A., Ledig M., Mapoles J. et al. Ethanol-induced cell death in cultured rat astroglia // *Alcohol.* — 1996. — Vol. 13. — P. 93–97.
32. Ikonomidou C., Bittigau P., Ishimaru M.J. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome // *Science.* — 2000. — Vol. 287. — P. 1056–1060.
33. Liesi P. Ethanol-exposed central neurons fail to migrate and undergo apoptosis. // *J. Neurosci. Res.* — 1997. — Vol. 48. — P. 439–448.
34. Light K.E., Belcher S.M., Pierce D.R. Time course and manner of Purkinje neuron death following a single ethanol exposure on postnatal day 4 in the developing rat // *Neuroscience.* — 2002. — Vol. 114. — P. 327–337.
35. Lindsley T.A., Kerlin A.M., Rising L.J. Time-lapse analysis of ethanol's effects on axon growth in vitro. // *Brain. Res. Dev. Brain. Res.* — 2003. — Vol. 147. — P. 191–199.
36. Luo J., Miller M.W. Ethanol inhibits bFGF-mediated proliferation of C6 astrocytoma cells // *J. Neurochem.* — 1996. — Vol. 66. — P. 1448–1456.
37. Michaelis E.K. Fetal alcohol exposure: Cellular toxicity and molecular events involved in toxicity. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1990. — Vol. 14. — P. 819–826.
38. Miller M.W. Limited ethanol exposure selectively alters the proliferation of precursor cells in the cerebral cortex. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20. — P. 139–143.
39. Miller M.W. Migration of cortical neurons is altered by gestational exposure to ethanol. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1993. — Vol. 17. — P. 304–314.
40. Phillips D.E. Effects of limited postnatal ethanol exposure on the development of myelin and nerve fibers in rat optic nerve. // *Exp. Neurol.* — 1989. — Vol. 107. — P. 90–97.
41. Randall C.L., Saulnier J.L. Effect of ethanol on prostacyclin, thromboxane, and prostaglandin E production in human umbilical veins // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1995. — Vol. 19. — P. 741–746.
42. Shibley I.A.J., Pennington S.N. Metabolic and mitotic changes associated with the fetal alcohol syndrome. // *Alcohol. Alcohol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 423–434.
43. Snyder A.K., Jiang F., Singh S.P. Effects of ethanol on glucose utilization by cultured mammalian embryos. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1992. — Vol. 16. — P. 466–470.
44. Wilkemeyer M.F., Chames M.E. Characterization of ethanol-sensitive and insensitive fibroblast cell lines expressing human LI. // *J. Neurochem.* — 1998. — Vol. 71. — P. 2382–2391.
45. Zhou F.C., Sari Y., Powrozek T. Fetal alcohol exposure reduces serotonin innervation and compromises development of the forebrain along the serotonergic pathway. // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2005. — Vol. 29. — P. 141–149.
46. Zuba D. et al. Ethanol and other volatile compounds. Kinetics in alcohol dependent patients with ethanol. // *Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2001. — V. 39, — № 3. — P. 229–230.

Медведева Е.А.¹, Щукин Ю.В.², Дьячков В.А.³

¹Кандидат медицинских наук, Самарский государственный медицинский университет; ²Доктор медицинских наук, профессор, Самарский государственный медицинский университет; ³Кандидат медицинских наук, доцент, Самарский государственный медицинский университет

ВОСПАЛЕНИЕ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ

Аннотация

В статье представлены результаты по оптимизации периоперационного ведения пациентов с атеросклерозом при выполнении сосудистых реконструкций. Разработана система динамической оценки биомаркеров воспаления, предложена методика эффективной коррекции периоперационного воспаления. Применение полученных данных в практическом здравоохранении способствует снижению периоперационных кардиальных осложнений, которые являются основной причиной летальности в изучаемой когорте пациентов.

Ключевые слова: атеросклероз, биомаркеры воспаления, статины.

¹Medvedeva E.A., ²Shchukin U.V., ³Diachkov V.A.

¹PhD, Samara State medical university; ²MD, Professor, Samara State medical university; ³PhD, Samara State medical university

INFLAMMATION AND ITS CORRECTION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS UNDERGOING VASCULAR OPERATIONS

Abstract

The article presents the results to optimize the perioperative management of patients with atherosclerosis undergoing vascular reconstructions. We have developed the system for dynamic evaluation of biomarkers of inflammation and method of effective correction of perioperative inflammation. The application of the data in practical health care helps reduce perioperative cardiac complications, which are a major cause of mortality in this cohort of patients.

Keywords: atherosclerosis, biomarkers of inflammation, statins.

Введение. В последние годы в кардиологии и других областях клинической медицины широкое изучение получила концепция исследования у пациентов профиля патогенетически значимых биомаркеров.

Особенно это касается изучения аспектов атерогенеза: биохимических, молекулярно-генетических, позволяющих разрабатывать эффективные стратегии профилактики и лечения [1].

В свою очередь воспаление в сосудистой стенке также детально рассматривается в различных аспектах: роль С-реактивного белка в модификации ЛПНП, экспрессии молекул адгезии, связывании эндотоксиновых комплексов; значение Т-клеточного иммунного ответа и цитокинового каскада в инициации и развитии атерогенеза. Отдельной проблемой представляется оценка взаимосвязей указанных процессов, создание единой патогенетической сети, понимание которой выявит новые точки приложения для лекарственной терапии.

Сегодня активно развиваются и хирургические методы лечения, которые являются необходимыми для помощи пациентам с атеросклерозом. Высокая частота кардиальных осложнений, необходимость патогенетически обоснованной профилактики их развития стали предпосылкой для анализа процессов воспаления в реконструктивной сосудистой хирургии.

Цель: оптимизировать периоперационное ведение пациентов с атеросклерозом при выполнении сосудистых реконструкций путём оценки и коррекции биомаркеров воспаления.

Дизайн и методы исследования. В исследование было включено 122 пациента с хронической критической ишемией нижних конечностей, которым планировалось выполнение реконструктивных сосудистых операций на аортоподвздошном сегменте (аортобедренное шунтирование (протезирование) - АБШ (П). При включении в исследование пациенты давали добровольное информированное согласие. Обследуемые были рандомизированы на две группы. В 1 группу было включено 60 пациентов, получавших стандартную терапию (β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антиагреганты), в том числе аторвастатин в дозе 10 мг в сутки, во 2 группу – 62 пациента, получавших наряду со стандартной терапией аторвастатин в высокой дозе – 60 мг в сутки в течение 14 дней перед оперативным лечением. Контрольную группу составили 36 человек без клинико-инструментальных признаков атеросклероза.

Всем пациентам выполнялись общеклинические исследования, ЭКГ, ЭХОКГ, УЗДГ артерий нижних конечностей и брахиоцефальных сосудов, нагрузочные пробы по показаниям (ЧПЭС). Критериями исключения из исследования были перенесённый инфаркт миокарда давностью менее 6 месяцев, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения IV ФК (по классификации CCS), хроническая сердечная недостаточность (III и IV ФК по NYHA), сахарный диабет, почечная недостаточность (уровень креатинина более 200 мкмоль/л), гемодинамически значимые пороки сердца, статинотерапия менее чем за 4 недели до включения в исследование. Структура сердечнососудистых заболеваний у обследуемых свидетельствовала о мультифокальности атеросклеротического процесса у данной категории пациентов, группы были сопоставимы по основным клиническим характеристикам.

Для оценки эндогенного воспаления исследовали концентрацию ключевых биомаркеров этого процесса – высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) и интерлейкина-6 методом иммуноферментного анализа (ИФА). Оценка показателей осуществлялась исходно, после лечения, на 1-е, 5-е и 15-е сутки после оперативного вмешательства. Диагностику периоперационных кардиальных осложнений проводили по клиническим данным, мониторингованию ЭКГ и определению маркеров некроза миокарда – тропонина I (ИФА) и креатинфосфокиназы МВ-фракции.

Для статистической обработки полученных данных использовался статистический пакет программ STATISTICA 6,0. Совокупность данных представляли в виде медианы и процентилей (25-го и 75-го). С целью определения статистической значимости различий использовали целый ряд критериев. Для сравнения двух групп по качественным признакам рассчитывали χ^2 (в случае, если ожидаемые значения в любой из клеток таблицы сопряжённости меньше 5) или критерий Фишера (при невыполнении данного условия). Критерий Манна-Уитни применяли для сравнения количественных показателей в группах, критерий Вилкоксона - для сравнения данных до и после лечения, критерий Фридмана – для динамической оценки показателей в разные временные сроки (на 1-е, 5-е, 15-е сутки после операции).

Результаты. При определении уровня вч-СРБ у лиц контрольной группы медиана составила 1,2 мг/л. Исходный уровень СРБ у больных атеросклерозом в группах был сопоставим (табл. 1) и достоверно превышал показатель контроля ($p < 0,01$). Высокодозовая предоперационная терапия аторвастатином у больных 2 группы сопровождалась значительным снижением (на 34%, $p < 0,01$) содержания вч-СРБ относительно его исходного уровня. Тогда как у пациентов 1 группы с низкодозовым лечением наблюдалась лишь недостоверная тенденция к снижению данного показателя. Таким образом, предоперационный уровень вч-СРБ у больных 2 группы был на 28,6% ($p < 0,01$) ниже, чем у пациентов 1 группы. В 1 сутки послеоперационного периода в обеих группах наблюдалась выраженная активация воспаления, при этом его интенсивность у обследуемых 1 группы была на 39% ($p < 0,01$) выше, чем у пациентов 2 группы. В последующие сроки наблюдения у больных обеих групп отмечалось снижение активности воспаления, но в 1 группе это реализовывалось медленнее. Так, на 14-15 сутки после операции показатель в 1 группе достоверно превышал таковой во 2 на 27,8%.

Таблица 1. Содержание вч-СРБ (мг/л) у больных атеросклерозом до операции и в раннем послеоперационном периоде

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n=60) M (25-75)	2 группа (n=62) M (25-75)	
Исходный уровень	3,9 (3,45-4,3) [^]	3,8 (3,25-4) [^]	0,42
После лечения	3,5 (3-4) [^]	2,5 (2-3) ^{^*}	<0,01
P	0,069	0,00001	-
1 сутки после операции	10 (9,25-11) ^{^*#}	6,1 (5,5-6,75) ^{^* #}	<0,01
5-6 сутки после операции	7 (6,5-8) ^{^*#}	4 (3,5-5) ^{^*}	<0,01
14-15 сутки после операции	4,5 (4-5,25) ^{^*}	3,25 (2,65-3,5) [^]	<0,01

Примечание (здесь и далее): М – медиана, (25-75) – 25-й и 75-й процентиля, [^] – наличие достоверности различий с показателями контрольной группы, ^{*} – наличие достоверности различий с исходным уровнем, [#] – наличие достоверности различий с предоперационным уровнем, P – различие между показателями до и после лечения, P₁₋₂ – достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

При исследовании ИЛ-6 в контрольной группе медиана этого показателя составила 5,6 пг/мл. У больных атеросклерозом отмечалось исходное достоверное увеличение содержания ИЛ-6 на 51,8% по сравнению с контролем. В свою очередь после лечения у больных обеих групп отмечалось снижение концентрации ИЛ-6, однако только во 2 группе оно носило достоверный характер (табл. 2). Такое влияние на ИЛ-6 и на вч-СРБ показало значимое развитие плейотропного противовоспалительного эффекта только в случае использования высокодозовой статинотерапии. В 1 сутки после операции отмечалось увеличение содержания ИЛ-6, как и вч-СРБ, что подтверждало значимую активацию эндогенного воспаления в данный период наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Динамика содержания ИЛ-6 (пг/мл) в пред- и послеоперационном периодах АБШ (П)

Сроки исследования	Группы больных атеросклерозом		P ₁₋₂
	1 группа (n = 60) M (25-75)	2 группа (n = 62) M (25-75)	
Исходный уровень	8,25 (7,5-9) [^]	8,5 (7,25-9,5) [^]	0,26
После лечения	7,9 (7,25-8,5) [^]	6,5 (6-7,5) ^{^*}	<0,01
P	0,062	0,0001	-
1 сутки после операции	12,5 (10,5-13,5) ^{^*#}	10 (9-10,75) ^{^* #}	<0,01
5-6 сутки после операции	10,5 (9-11,5) ^{^*#}	8 (7,7-9) ^{^#}	<0,01
14-15 сутки после операции	8,5 (8-9,5) ^{^#}	7 (6-7,5) ^{^*}	<0,01

При проведении множественных сравнений было установлено, что во 2 группе содержание ИЛ-6 на 5-6 сутки после операции достигало исходного уровня, а на 14-15 сутки достоверно не отличалось от предоперационного. В 1 группе данный показатель даже на 14-15 сутки после операции превышал исходный.

Оценка периоперационных кардиальных осложнений. Общая частота периоперационных кардиальных осложнений, включающих фатальный и нефатальный инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, острую сердечно-сосудистую недостаточность, жизнеугрожающие нарушения ритма, в 1 группе составила 21,88%, а во второй – 6%. При их сравнении с использованием точного двустороннего критерия Фишера отмечено достоверное различие $p=0,02$. Необходимо подчеркнуть, что во 2 группе больных не отмечалось фатальных осложнений, а также инфарктов миокарда и острой сердечно-сосудистой недостаточности. Количество больных с повышением уровня КФК-МВ и тропонина I в послеоперационном периоде было меньшим в группе, получавшей аторвастатин в дозе 60 мг ($p < 0,05$).

Обсуждение. В данном исследовании установлена исходная активация эндогенного воспаления у больных с распространённым атеросклерозом, характеризующаяся достоверным значимым повышением в крови исследованных биомаркеров: вч-СРБ, ИЛ-6. Показано, что плейотропный противовоспалительный эффект статинов достоверно реализовывался только во 2 группе больных с использованием высокодозовой терапии. Наиболее выраженное воздействие аторвастатина, по нашим данным, наблюдалось в отношении вч-СРБ. Дозозависимость плейотропного противовоспалительного влияния статинов была ранее продемонстрирована в ряде исследований [2,3,4]. Однако в данной работе был оценен этот эффект как в пред-, так и в послеоперационном периоде реконструктивных сосудистых операций. Актуальность изучения этого аспекта подтверждается и аналитическим обзором авторов, согласно которому у больных с исходно высоким уровнем цитокинов и СРБ увеличивается риск осложнений после сосудистых операций [5].

Течение атеросклероза при мультифокальном сосудистом поражении остаётся мало изученным, особенно у больных, которым выполняются сосудистые реконструктивные операции. Протезирование брюшного отдела аорты и аортобедренное шунтирование относят к числу вмешательств высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [6]. Изучение патогенетических механизмов течения атеросклероза у этих больных в предоперационном периоде, а также при реализации хирургического стресса открывает возможности целенаправленной эффективной профилактики кардиальных осложнений [7]. Однако на сегодняшний день эта проблема остаётся мало исследованной, особенно в аспекте молекулярных механизмов атерогенеза. Противоречивыми и малочисленными являются исследования, посвящённые эндогенному воспалению у пациентов с атеросклерозом при проведении сосудистых вмешательств [8].

В практических рекомендациях, посвящённых периоперативной терапии больных при сосудистых операциях, применение статинов имеет уровень доказательности В [6,9]. Тем не менее, остаётся не определённой роль режимов дозирования и длительности терапии, отсутствуют сравнительные данные по эффективности разных препаратов группы статинов. В настоящем исследовании определена динамика основных биомаркеров воспаления и окислительного стресса, по которым можно отслеживать эффективность терапии - реализацию плейотропных эффектов статинов, способствующих стабилизации атеросклеротического процесса и профилактике периоперационных кардиальных осложнений.

Заключение. В данном исследовании оценена динамика маркеров воспаления в периоперационном периоде сосудистых реконструкций, продемонстрирован дозозависимый эффект аторвастатина как в купировании эндогенного воспаления, так и в профилактике кардиальных осложнений у пациентов с атеросклерозом.

Литература

1. Собенин И.А. Холестерин циркулирующих иммунных комплексов как индикатор атеросклероза // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. - №3. - С. 99-103.
2. Lahera V. Endothelial dysfunction, oxidative stress and inflammation in atherosclerosis: beneficial effects of // Curr Med Chem. – 2007. – Vol. 14. - P.243—248.
3. Paraskevas K.I. Applications of statins in cardiothoracic surgery: more than just lipid-lowering // European Journal of Cardiothoracic Surgery. –2008. - Vol. 33. – P. 377—390.
4. Ridker P.M. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. - P. 20-28.
5. Гавриленко А.В., Воронов Д.А., Кочетов С.В. Прогнозирование результатов артериальных реконструкций и вероятности прогрессирования атеросклероза на основании уровня плазменных цитокинов // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. – Т. 16, №3. – С. 146-151.
6. Национальные рекомендации «Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств» 2011. – Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – 10(6). – Приложение 3. – С. 3-28.
7. Щукин Ю.В. Профилактика кардиальных осложнений при выполнении аортоподвздошных реконструкций посредством коррекции окислительно-нитрозинового стресса // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – Т. 3, №6. – С. 16-19.
8. Parmar, J.H., Aslam M., Standfield N.J. Peripheral arterial revascularization causing parallel increased activity of pro- and anti-inflammatory mediators // Int. Angiology. – 2007. – Vol. 26. – P. 8-11.
9. ESC/ESA Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery/ The task force for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery of the European society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European society of Anaesthesiology (ESA) / European heart journal. – 2009. – Vol. 30. – P. 2769-2812.

Мошуров И.П.¹, Колосова Н.Р.², Кравец Б.Б.³, Золотых Т.М.⁴

¹Кандидат медицинских наук; ²участковый врач поликлиники, соискатель; ³доктор медицинских наук, профессор; ⁴врач – онколог, соискатель; бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер».

ПОСИНДРОМНЫЙ ПОДХОД К КУРАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ IV КЛИНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ.

Аннотация

В статье представлены основные звенья формирования функциональных стандартов курации участковым врачом онкологических больных IV клинической группы: причинно-следственные диаграммы нарушений гомеостаза у этих пациентов, интеграция клинических проявлений в синдромы, формирование моделей и алгоритмов медицинской помощи.

Ключевые слова: генерализованные онкологические больные, посиндромный подход в курации.

Mošurov I.P.¹, Kolosowka N.R.², Kravets B.B.³, Zolotih T.M.⁴

¹Cathedra of medical sciences; ²GP clinics, applicant; ³doktor of medical sciences, professor; ⁴doctor-oncologist, soiskatel; budgetary institution health region «Voronezh regional Clinical Oncology Center».

POSINDROMNYJ APPROACH TO SUPERVISION OF CANCER PATIENTS IV CLINICAL GROUP.