

гипотензии, однако во 2 группе их частота была большей ($p<0,01$). Частота эпизодов гипотензии рассматривается как один из критериев безопасности антигипертензивной терапии у пациентов с АГ, поскольку при резком и чрезмерном снижении АД возрастает вероятность развития гипоперфузионных осложнений со стороны сердца и мозга.

Анализ изменений суточного профиля АД в процессе лечения у больных 1 и 2 групп позволил установить, что у пациентов обеих групп исходные значения вариабельности АД (как дневного, так и ночного) превышали предельно допустимые величины: для САД – 15/15 мм рт. ст. (день/ночь), для ДАД – 14/12 мм рт. ст. (день/ночь). При лечении в 1 группе на 90 день отмечено статистически значимое снижение вариабельности САД (кроме ночного) и ДАД, а на 180 день – снижение всех анализируемых показателей ($p<0,05$) (рис. 4). Определявшиеся во 2 группе снижение вариабельности АД было менее выраженным, чем в 1 группе ($p<0,05$) на протяжении всего периода лечения.

На рис. 5 показана динамика скорости утреннего подъема (СУП) АД при лечении пациентов 1 и 2 групп. В целом проводимое лечение способствовало уменьшению СУП АД у пациентов обеих групп. Однако в 1 группе снижение СУП САД и ДАД было более выраженным, чем во 2 группе – как на 90, так и на 180 дни лечения ($p<0,05$).

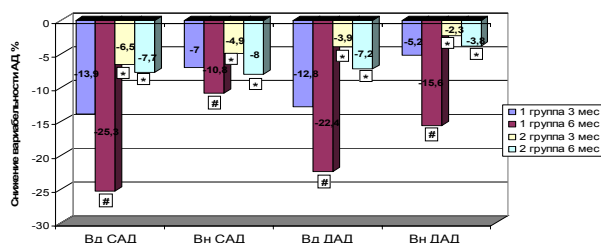


Рис. 4. Динамика вариабельности АД у больных сравниваемых групп в процессе лечения (в сравнении с исходными значениями).

Примечание: Вд – вариабельность дневного АД, Вн – вариабельность ночного АД; * – $p<0,05$ для отличий от показателей 1 группы в соответствующий период; # – $p<0,05$ для отличий от исходных показателей.

Следовательно, при лечении пациентов 1 группы с применением лизиноприла был достигнут более выраженный стабилизирующий эффект терапии в отношении колебаний АД в течение суток, что является фактором, благоприятно влияющим на состояние органов-мишеней АГ. Данный факт может быть связан с тем, что лизиноприл является активным веществом, не требующим для наступления терапевтического эффекта биотрансформации в печени, в то время как эналаприл является «пролекарством», которое для оказания гипотензивного эффекта должно быть активировано в печени (пройти трансформацию в эналаприлат). В условиях комбинированной фармакотерапии психотропными средствами, которую большая часть больных параноидной шизофренией получает на протяжении многих лет, процесс трансформации эналаприла в эналаприлат может быть замедлен, что препятствует наступлению терапевтического эффекта данного препарата.

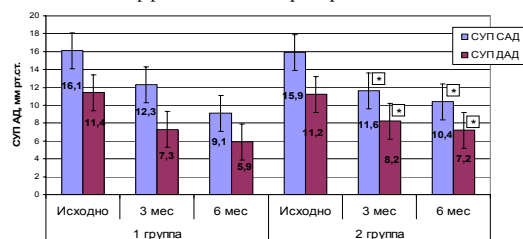


Рис. 5. Изменения скорости утреннего подъема (СУП) АД у больных сравниваемых групп в процессе лечения (* – $p<0,05$ для межгрупповых отличий через 3 и 6 мес).

Выводы. Подытоживая результаты исследования, можно заключить следующее. Наиболее эффективное лечение артериальной гипертензии у больных шизофренией достигается с помощью комбинации лизиноприла и амлодипина, что позволяет добиться более благоприятной динамики суточного профиля АД, чем при использовании эналаприла и гипотиазида.

Литература

1. Социально-значимые заболевания населения России в 2003 году. Статистические материалы // М.: ГЭОТАР - МЕД, 2004. – 68 с.
2. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / J.A. Lieberman [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, No. 12. – P. 1209–1223.
3. Brown S. Causes of the excess mortality of schizophrenia / S. Brown, H. Inskip, B. Barraclough // Br J Psychiatry. – 2000. – Vol. 177. – P. 212–217.
4. Mortality and causes of death in schizophrenia in Stockholm County, Sweden. / U. Osby [et al.] // Schizophr. Res. – 2000. – Vol. 45. – P. 21–28.
5. Cardiac risk and schizophrenia / R. Jindal [et al.] // J. Psychiatry Neurosci. – 2005. – Vol. 30. – № 6. – P. 393–395.
6. Brown, S. Causes of the excess mortality of schizophrenia / S. Brown, H. Inskip, B. Barraclough // Br J Psychiatry. – 2000. – Vol. 177. – P. 212–217.
7. Cardiovascular risk factors for people with mental illness / S. Davidson [et al.] // Aust. N. Z. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 35. – P. 196–202.

CIRCADIAN PROFILE OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND HYPERTENSION AT VARIOUS ANTIHYPERTENSIVE THERAPY REGIMENS

S.N. PODVIGIN, O.YU. SHIRYAEV, A.V. BUDNEVSKIY

Voronezh State Medical Academy after N.N. Burdenko

This article analyzes the results of treating 150 patients with paranoid schizophrenia (mean age $47,8 \pm 2,3$ years) with comorbid arterial hypertension. It is established that the combination of lisinopril and amlodipine is more effective in reducing the variability of circadian profile of arterial blood pressure than the combination of enalapril and hypotiazide.

Key words: paranoid schizophrenia, comorbid arterial hypertension.

УДК 616.12-089.166-78:615.357

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СИНДРОМА КАПИЛЛЯРНОЙ УТЕЧКИ ПРИ ОПЕРАЦИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.П. КАЛИНИЧЕНКО, В.В. ЛОМИВОРТОВ, И.А. КОРНИЛОВ, Л.Г. КНЯЗЬКОВА*

Статья посвящена оценке прогностической роли маркеров эндотелиальной дисфункции и капиллярной утечки при операции в условиях искусственного кровообращения.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; синдром капиллярной утечки; искусственное кровообращение.

Послеоперационные осложнения в сердечно-сосудистой хирургии отмечаются у 25–40% пациентов [2]. Прогнозирование развития послеоперационных осложнений остается актуальной проблемой [8]. Для совершенствования и уточнения используемых прогностических шкал, целесообразно использование лабораторных показателей патофизиологических процессов, протекающих в организме больных, которым проводится оперативное вмешательство.

Таблица 1

Предоперационные показатели

Показатель	Значение
Средний возраст, лет	$57,3 \pm 7,1$
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,2 \pm 4,1$
Фракция выброса левого желудочка, %	$60,7 \pm 8,3$
Стенокардия I ФК / II ФК / IV ФК, n	8/32/2
ПИКС, n (%)	26 (61,9)
НК I / II, n (%)	23 (54,8) / 19 (45,2)
Синдром артериальной гипертензии, n (%)	37 (88)
EuroScore	$2,8 \pm 2,1$
Прогнозируемый уровень летальности, %	$2,6 \pm 2,3$

Примечание: данные представлены как $M \pm \text{Std.Dev.}$

* ФГУ «ННИИ патологии кровообращения им. Ак. Е.Н.Мешалкина Минздрава России», 630055, г. Новосибирск-55, ул. Речуновская, 15, тел. +7 (383) 332-47-58

Материалы и методы исследования. В исследование включено 42 пациента (35 мужчин и 7 женщин), которые были прооперированы в ФГУ «ННИИПК имени академика Е.Н.Мешалкина Минздрава России» с февраля по октябрь 2010 года. Предоперационные показатели представлены в табл. 1, а объем и продолжительность операционной агрессии в табл. 2.

Таблица 2

Периоперационные показатели

Показатель	Результат
Продолжительность операции, мин	179,2 ± 37,7
Количество шунтов	2,8 ± 0,6
ИК общее, мин	61,2 ± 25,3
Окклюзия аорты, мин	37,6 ± 15,3
П/о ИВЛ, мин	373,3 ± 113,5
П/о кровопотеря, мл/кг	3,9 ± 1,7
Койко-день ОАР, п	1,9 ± 3,1 / 1 (1:2)
Мерцательная аритмия, п	3/42
Периоперационный ИМ, п	2/42
Инфекционные осложнения, п	3/42
Летальность, п	1/42

Примечание: данные представлены как M ± Std.Dev.

Критериями исключения из исследования являлись возраст старше 70 лет, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%, сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по Кокрофт-Голт менее 90 мл/мин, хронические obstructивные заболевания легких.

Забор крови и мочи для биохимических исследований выполняли в контрольных точках (КТ), которые было определены после индукции анестезии (1 этап), через 10 минут после окончания ИК (2 этап), 2 часа (3 этап) и 4 часа (4 этап) после окончания ИК, к исходу первых суток после окончания ИК (5 этап).

В послеоперационном периоде анализировались время искусственной вентиляции легких (ИВЛ), потребность в инотропной поддержке, отделяемое по дренажам в первые сутки после операции, длительность пребывания больных в палате интенсивной терапии, осложнения и летальность (табл.2).

Исследовались клинические и лабораторные показатели. Определение уровня креатинина в моче, собранной в течение 10 минут, и исследование микроальбуминурии выполняли, используя стандартные наборы реагентов Thermo Fisher Scientific (Финляндия), на автоматическом биохимическом анализаторе «Konelab – 60 Prime» (Финляндия). Концентрацию E-селектина (sE-C), а также уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью реагентов фирмы Bender Medsystems (Австрия) на автоматическом ридере PW-40 фирмы BIO-RAD (США). На этом же приборе определяли содержание эндотелина-1 (ЭТ-1), используя наборы реагентов фирмы Biomedica (США). Контроль газового, электролитного состава и кислотно-основного состояния артериальной и смешанной венозной крови выполнялся на газоанализаторе «Rapidlab-865» (Германия).

В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭТД) исследовались факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (ЭТ-1, sE-C). Маркерами синдрома капиллярной утечки (СКУ) были выбраны микроальбуминурия (МАУ), а также отношение альбумина к креатинину в моче (ОАК), как показатель, не подверженный влиянию гиперволемии. Динамика легочной функции оценивалась значениями коэффициентов отношения PaO₂/PAO₂ и PaO₂/FiO₂, альвеолярно-артериального

градиента по кислороду (AaDO₂) и венозного шунтирования (Qs/Q_t).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного обеспечения STATISTICA. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тесты Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. Результаты представлены как медиана, 25 и 75 перцентили; среднее и стандартное отклонение среднего (M ± Std.Dev.). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05. Предварительная оценка прогностической значимости показателей проводилась методом однофакторного анализа в модели бинарной логистической регрессии. Связь показателей с осложнениями и динамикой показателей послеоперационного периода оценивалась с помощью ROC – анализа. Для определения порога отсечения параметров строилась характеристическая кривая (ROC). Численный показатель (площадь) под ROC (AUC) представлен в виде ее значения, границ ДИ и вероятности отличия AUC от площади под диагональной линией. Значение на ROC с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как порог отсечения параметра. Для порога отсечения рассчитывались значения чувствительности и специфичности с доверительным интервалом.

Результаты. Предварительная оценка прогноза показала, что по содержанию в крови sE-селектина на 1 и 2 этапах, исходно и 10 минут после ИК соответственно, можно предсказать развитие у пациента осложнения в послеоперационном периоде (p < 0,05; p = 0,0185 для 1 этапа и p = 0,0316 для 2 этапа).

Полученные данные свидетельствуют о том, что при уровне ЭТ-1 более 0,29 фмоль/мл после индукции анестезии у пациента достоверно хуже протекает восстановление легочной функции к исходу первых суток после ИК. Проведенный анализ показал, что при уровне МАУ через 10 минут после окончания ИК ниже 202 мкг/мин, при уровне ОАК через 10 минут после окончания ИК ниже 25,28 мг/ммоль или уровне sE-C после индукции анестезии ниже 18,7 нг/мл у пациента достоверно уменьшение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК. При проведении ROC-анализа выявлено, что при уровне sE-C более 25,2 нг/мл после индукции анестезии и более 29,3 нг/мл через 10 минут после окончания ИК у пациента достоверно развитие осложнения в послеоперационном периоде (табл. 3).

Таблица 3

Результаты ROC-анализа

Предиктор	Порог отсечения (optimal cut-off value)	AUC [(Area Under Curve) - численный показатель площади под кривой] (95% ДИ)	Качество модели*	p	Чувствительность (%) Специфичность (%)	Z-критерий	Прогноз
Уровень sE-C на 1 этапе (нг/мл)	≤ 25,2	0,69 (0,53–0,82)	среднее/хорошее	= 0,022	52,6 (28,9 – 75,6) 82,6 (61,2 – 95,0)	2,29	Развитие осложнений в послеоперационном периоде
Уровень sE-C на 2 этапе (нг/мл)	≤ 29,3	0,68 (0,52–0,82)	среднее/хорошее	= 0,032	47,4 (24,4 – 71,1) 91,3 (72,0 – 98,9)	2,15	Развитие осложнений в послеоперационном периоде
Уровень ЭТ-1 на 1 этапе (фмоль/мл)	≤ 0,29	0,71 (0,54–0,84)	среднее/хорошее	= 0,022	88,0 (68,8 – 97,5) 50,0 (24,7 – 75,3)	2,29	Восстановление легочной функции к исходу первых суток после ИК
Уровень МАУ на 2 этапе (мкг/мин)	≤ 202	0,90 (0,76–0,97)	очень хорошее/отличное	= 0,0002	76,9 (60,7 – 88,9) 100 (15,8 – 100,0)	3,71	Динамика уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК
Уровень ОАК в моче на 2 этапе (мг/ммоль)	≤ 25,28	0,87 (0,72–0,95)	очень хорошее/отличное	< 0,0001	81,5 (65,7 – 92,3) 100 (15,8 – 100,0)	5,13	Динамика уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК
Уровень sE-C на 1 этапе (нг/мл)	≤ 18,7	0,68 (0,52–0,82)	среднее/хорошее	= 0,020	65,0 (48,3 – 79,4) 100 (15,8 – 100,0)	2,32	Динамика уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК

Примечание: * – по оценке экспертной шкалы компании «BaseGroup Labs» (www.basegroup.ru)

Результаты и их обсуждение. Развитие осложнений в послеоперационном периоде является негативной, но неотъемлемой частью любого оперативного вмешательства, виды операций раз-

личаются только частотой возникновения и тяжестью осложнений. Серьезные нарушения гемостаза, которые наблюдаются после ИК, существенно утяжеляют течение послеоперационного периода и повышают летальность [11]. От 1 до 9% больных, подвергавшихся операциям на сердце в условиях ИК переносят инсульт, у 6% пациентов в послеоперационный период развивается персистирующее вегетативное состояние, летальные исходы составляют только лишь при АКШ около 2% [1]. Частота возникновения периоперационного инфаркта миокарда – 3%, экссудативного перикардита – 26% [14]. Нарушение функции почек встречается у 30% пациентов после кардиохирургических операций [8].

Прогнозирование развития послеоперационных осложнений остается актуальной проблемой, так как возникновение осложнений не только отрицательно влияет на исход лечения каждого отдельного пациента, но и необходимо для прогнозирования длительности нахождения пациента в палате отделения анестезиологии-реанимации и планирования использования ресурсов. Среди значимых прогностических факторов роста смертности, частоты развития осложнений и использования ресурсов у кардиохирургических больных выделяют фракцию выброса левого желудочка, кардиогенный шок, возраст старше 80 лет, почечную недостаточность, зависимость от диализа, и экстренно проведенную операцию [7]. Для совершенствования и уточнения существующих прогностических шкал, целесообразно использование лабораторных показателей патофизиологических процессов, протекающих в организме больных, которым проводится оперативное вмешательство.

Полученные в результате ROC-анализа данных нашего исследования результаты свидетельствуют о том, что при уровне ЭТ-1 более 0,29 фмоль/мл после индукции анестезии у пациента достоверно хуже к исходу первых суток после ИК протекает восстановление легочной функции, выше показатели Qs/Qt и AaDO₂ и ниже значения PaO₂/PAO₂ и PaO₂/FiO₂. AUC составляла 0,71, что соответствует при оценке качества модели границы «среднее - хорошее». Следовательно, уровень ЭТ-1 после индукции анестезии можно считать предиктором восстановления легочной функции к исходу первых суток после ИК с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью. Несмотря на то, что нет литературных данных о прогностической роли ЭТ-1 в отношении восстановления легочной функции после операции в условиях ИК, полученные данные согласуются с мнением Куо С.У. и соавторов о значении уровня ЭТ-1 в патогенезе развития острого респираторного дистресс-синдрома [12].

Проведенный анализ показал, что при уровне МАУ через 10 минут после ИК ниже 202 мкг/мин, при уровне ОАК через 10 минут после окончания ИК ниже 25,28 мг/ммоль или уровне sE-C после индукции анестезии ниже 18,7 нг/мл у пациента достоверно уменьшение уровней ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК. AUC составляла 0,9 для МАУ и 0,87 для ОАК, что соответствует при оценке качества модели границе «очень хорошее - отличное». AUC составляла 0,68 для sE-C, что соответствует при оценке качества модели границе «среднее - хорошее». Следовательно, уровни МАУ и ОАК через 10 минут после окончания ИК, а также уровень sE-C после индукции анестезии можно считать предикторами динамики ИЛ-6 и ИЛ-10 к исходу первых суток после ИК с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью. Полученные результаты свидетельствуют о том, что SKU и ЭТД являются составными частями системного воспаления. Это соответствует общепринятому мнению о патофизиологии воспалительного ответа [3,9] и позволяет прогнозировать на основе показателей SKU и ЭТД после ИК течение системного воспаления к исходу первых суток после ИК.

При проведении ROC-анализа для уровней sE-C после индукции анестезии и через 10 минут после окончания ИК были определены значения порога отсечения с наибольшей суммой чувствительности и специфичности. При уровне sE-C более 25,2 нг/мл после индукции анестезии и более 29,3 нг/мл через 10 минут после ИК у пациента достоверно развитие осложнений в послеоперационном периоде. AUC для этих этапов составляла 0,69 и 0,68, что соответствует при оценке качества модели границе «среднее-хорошее». Таким образом, уровень sE-C можно считать надежным предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью. Данных, свидетельствующих о возможности использовать sE-C в качестве предиктора развития осложнений после кардиохирургических операций в условиях ИК, нет. Однако прогностические свойства

sE-C изучались рядом авторов. Так Khoo A.K. и соавторы [10] отмечали потенциальную возможность использования sE-C как предиктора тяжести течения некротического энтероколита, а Syrigos K.N. и соавторы [15] выявили увеличение уровня sE-C при болезни Ходжкина, что свидетельствует об участии sE-C в патогенезе заболевания и возможности его использования как независимого предиктора ответа на лечение. Исследования уровня sE-C при ИБС и недостаточности кровообращения проводились рядом авторов. Отмечено увеличение уровня sE-C по сравнению с контролем у пациентов с острым коронарным синдромом [4], а также при острой и хронической сердечной недостаточностью [5]. Исследования показали, что уровень sE-C является независимым предиктором развития ИБС [6] и отражает тяжесть коронарного и системного атеросклероза [13].

Выводы:

1. С целью прогнозирования течения системного воспаления к исходу первых суток после искусственного кровообращения возможно использование маркеров эндотелиальной дисфункции (Е-селектина) после индукции анестезии и капиллярной утечки (микрoальбуминурии) после окончания искусственного кровообращения.

2. Уровень циркулирующего Е-селектина после индукции анестезии и через 10 минут после окончания искусственного кровообращения является предиктором развития осложнений в послеоперационном периоде реваскуляризации миокарда в условиях искусственного кровообращения.

Литература

1. Суслина З.А. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* – 2009. – Т.3. – №1 – С.4-8.
2. Хенсли Ф.А.-мл., Мартин Д.Е., Гревли Г.П. // *Практическая кардиоанестезиология: (Пер. с англ.)* – 3-е изд. – М.: ООО «МИА», 2008. – 1104 с.
3. Aird W.C. // *Blood* - 2003. - V.101. - №10. – P. 3765-3777.
4. Boos C.J., Balakrishnan B., Blann A.D., Lip G.Y. // *J Thromb Haemost.* – 2008. - №6 (11). – P.1841-1850.
5. Chong A.Y., Lip G.Y., Freestone B., Blann A.D. // *Eur J Heart Fail.* – 2006. - №8 (2). – P.167-172.
6. Costacou T., Lopes-Virella M.F., Zgibor J.C., Virella G., Otvos J., Walsh M., Orchard T.J. // *J Diabetes Complications.* – 2005. - №19 (4). – P.183-193.
7. Doering L.V., Esmailian F., Laks H. // *Chest* – 2000. – V.118. – P.736-743.
8. Ghosh S., Falter F., Cook D.J. // *Cardiopulmonary bypass* - New York: Cambridge University Press, 2009. – 207p.
9. Hirleman E., Larson D.F. // *Perfusion* – 2008. - № 23. – P. 311-322.
10. Khoo A.K., Hall N.J., Alexander N., Evennett N.J., Pierro A., Eaton S. // *Eur J Pediatr Surg.* – 2008. - №18 (6). – P.419-422.
11. Koh M.B., Hunt B.J. // *Blood Rev.* – 2003. – №17 (3). – P. 179-185.
12. Kuo C.Y., Chou Y.H., Lien R., Yang P.H. // *Chang Gung Med J.* – 2001. - №24 (4). – P.239-244.
13. Nasuno A., Matsubara T., Hori T., Higuchi K., Imai S., Nakagawa I., Tsuchida K., Ozaki K., Mezaki T., Tanaka T., Fuse I., Aizawa Y. // *Japanese Heart Journal* – 2002. - №43 (2). – P.93-101.
14. Reifart N., Blumschein A., Sarai K., Bussmann W.D., Satter P. // *Dtsch Med Wochenschr.* – 1985. - №110 (31-32). – P.1191-1194.
15. Syrigos K.N., Salgami E., Karayiannakis A.J., Katirtzoglou N., Sekara E., Roussou P. // *Anticancer Res.* – 2004. - №24 (2C). – P.1243-1247.

THE FORECASTING ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MARKERS AND CAPILLARY LEAKAGE SYNDROME IN THE COURSE OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION SURGERY IN CONDITIONS OF CARDIOPULMONARY BYPASS

A.P. KALINICHENKO, V.V. LOMIVOROTOV, I.A. KORNILOV,
L.G. KNYAZKOVA

*Novosibirsk Research Institute of Blood Circulation after
Academician E.N. Meshalkin*

The article considers the evaluation of the forecasting role of endothelial dysfunction markers and capillary leakage in the course of operations in conditions of cardiopulmonary bypass.

Key words: endothelial dysfunction, capillary leak syndrome, cardiopulmonary bypass.