

**Е.С. Левицкая*¹, М.М. Батюшин¹, Е.О. Головинова^{1,2},
В.В. Гульченко^{1,2}, А.В. Хрипун^{1,2}**

¹— Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра внутренних болезней № 2, Ростов-на-Дону, Россия

²— Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Ростовская областная клиническая больница» кардиологическое отделение № 1 (неотложное), Ростов-на-Дону, Россия

ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА ВОДНЫХ СРЕД ОРГАНИЗМА И ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА И РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

**E.S. Levitskaya*¹, M.M. Batiushin¹, E.O. Golovinova^{1,2},
V.V. Gul'chenko^{1,2}, A.V. Khripun^{1,2}**

¹— State Educational Institution of Higher Professional Education "Rostov State Medical University" Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine № 2, Rostov-on-Don, Russia

²— State budgetary institution Rostov region "Rostov Regional Hospital" cardiology department № 1 (urgent), Rostov-on-Don, Russia

EFFECT IMBALANCE AQUEOUS BODY FLUIDS, AND RENAL DYSFUNCTION, CARDIOVASCULAR SURVIVAL IN PATIENTS AFTER AN ACUTE CORONARY SYNDROME, MYOCARDIAL REVASCULARIZATION

Резюме

Цель. Анализ нарушения баланса водных сред организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после острого коронарного синдрома (ОКС) и реваскуляризации миокарда с учетом показателей почечной функции. **Материалы и методы.** В исследование включены 120 пациентов с ОКС, среди которых у 68 пациентов была выявлена нестабильная стенокардия, у 52 больных — острый инфаркт миокарда. Всем больным выполнялась реваскуляризация миокарда. Регистрировалось наличие альбуминурии в диапазоне 30-300 мг/л и скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Производился расчет показателей водных сред организма — объемов общей воды (ООВ), общей жидкости, внутриклеточной жидкости (ОВвнутрикЛЖ), внеклеточной жидкости. Конечной точкой исследования являлось наличие сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 месяцев после ОКС. **Результаты.** Установлено, что наличие и величина альбуминурии достоверно повышают риск достижения конечной точки исследования. У пациентов, имеющих СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² изучаемый риск выше на 17,1%, по сравнению с больными с СКФ выше данного предела. Анализ распределения водных сред организма показал достоверное увеличение средних показателей ООВ и ОВвнутрикЛЖ. С помощью статистического анализа выживаемости установлено повышение риска развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС у пациентов, имеющих повышение ОВвнутрикЛЖ на этапе развития коронарной катастрофы. **Заключение.** В результате проведенного исследования продемонстрирована прогностическая значимость в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений не только наличия альбуминурии, но и ее уровня и величины СКФ менее 60 мл/мин/1,73м². Перераспределение водных сред организма в виде повышения ОВвнутрикЛЖ является маркером неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС. Представленные данные указывают на необходимость всестороннего, комплексного анализа

*Контакты/Contacts. E-mail: es.med@mail.ru

имеющихся патогенетических изменений, возникающих при ОКС, а также преморбидного факторного статуса пациентов для улучшения стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений в отдаленном периоде после сердечно-сосудистой катастрофы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, альбуминурия, скорость клубочковой фильтрации, водный баланс организма, импедансометрия.

Abstract

Objective. Analysis imbalance aqueous body fluids on the prognosis of cardiovascular events in the late period after an acute coronary syndrome (ACS) and myocardial revascularization based on indicators of renal function. **Materials and methods.** The study included 120 patients with ACS, including unstable angina was diagnosed in 68 patients, 52 patients — acute myocardial infarction. All patients underwent myocardial revascularization. To register the presence of albuminuria in the range of 30-300 mg/l, and glomerular filtration rate (GFR). It makes calculations indicators aqueous body fluids — the total volume of water (TVW), the total fluid, intracellular fluid (IF), extracellular fluid. The endpoint of the study was the presence of cardiovascular complications within 6 months after ACS. **Results.** It is found that the presence and magnitude of albuminuria was significantly increase the risk of the end point of the study. In patients with GFR less than 60 mL/min/1,73m² studied the risk is higher by 17.1%, compared with patients with a GFR above this limit. Analysis of the distribution of the water body fluids showed a significant increase in the average TVW and IF. Through statistical analysis of survival found an increased risk of cardiovascular complications in the late period after ACS in patients who have an increase IF on the stage of development of coronary catastrophe. **Conclusion.** The study demonstrated the predictive value to stratify cardiovascular disease risk, not only the presence of albuminuria, but its level and value of GFR less than 60 mL/min/1,73m². Redistribution of aqueous body fluids in the form of increased IF is a marker of adverse cardiovascular events in the late period after ACS. These data indicate the need for a comprehensive and integrated analysis of existing pathogenetic changes occurring in ACS, as well as the status of the patients premorbid factor for improving risk stratification of cardiovascular complications in the long term after a cardiovascular accident.

Keywords: acute coronary syndrome, albuminuria, glomerular filtration rate, fluid balance of the body, impedancemetry.

DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-1-46-54

АЛ — альбумин, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, НС — нестабильная стенокардия, ОВнеклЖ — объем внеклеточной жидкости, ОВнутриклЖ — объем внутриклеточной жидкости, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ООВ — общий объем воды, ООЖ — объем общей жидкости, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка

Введение

Термин острого коронарного синдрома (ОКС) имеет собирательное значение и включает в себя такие заболевания как нестабильная стенокардия (НС) и острый инфаркт миокарда (ОИМ). Данные заболевания имеют общность этиопатогенетических факторов и характеризуются неблагоприятным прогнозом развития сердечно-сосудистых осложнений фатального и нефатального характера. Анализ статистических данных мирового уровня демонстрирует первенство в структуре смертности от хронических неинфекционных заболеваний острой сердечно-сосудистой катастрофы [9]. Более того, известно, что тяжесть последствий ОКС обуславливает значительное повышение количества пациентов, имеющих стойкую утрату трудоспособности, и что особенно важно, среди больных молодого возраста.

Необходимо отметить, что ранняя диагностика и коррекция патофизиологических состояний, протекающих при острой ишемии миокарда, позволяет в большинстве случаев снизить риск развития как ранних, так и поздних осложнений, наиболее значимыми среди которых являются кардиогенный шок, с формированием отека легких, а также развитие почечной дисфункции. Основу ранних осложнений острой ишемии миокарда составляет развитие гипергидратационных синдромов и гипертонии. Многие исследователи отмечают развитие нарушений водного баланса организма при

ОКС, протекающих без явных клинических признаков, и формирующие высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [6]. Ряд проведенных научно-исследовательских работ свидетельствует о наличии субклинических нарушений водного баланса у пациентов с острой ишемией миокарда. Shochat M. et al в 2011 году выделили группу пациентов с ОКС и высоким риском развития отека легких на основании изучения параметров, указывающих на повышенное сопротивление в легочной ткани [19]. В исследование было включено 40 здоровых добровольцев и 624 пациента с ОИМ без клинических и рентгенологических признаков острой сердечной недостаточности. Всем пациентам было выполнено импедансное исследование сопротивления в легочной ткани, полученное на основании данных поперечного распределения электромагнитной энергии через грудную клетку, а также проводилась рентгенография легких для контроля отсутствия признаков застоя в малом круге кровообращения. Динамический контроль указанных исследований проводили через 94 ± 42 часа. По результатам проведенного исследования авторы установили, что среди здоровых добровольцев максимальное отклонение от первоначального измерения составило $<6\%$ ($p > 0,05$), тогда как в группе больных с ОИМ отмечалось снижение показателей импеданса $\leq 12\%$ ($p < 0,001$). Более того, у 136 пациентов с развившейся острой сердечно-сосудистой недостаточностью и на ее пике данные показатели прогрессивно уменьшались от исходного уровня (на $19,9\%$ ($p < 0,001$) и

35,8% ($p < 0,0001$) соответственно). Примечательным является и то, что по мере купирования осложнений, показатели импедансного измерения возвращались к исходному уровню.

Интересной представляется оценка поздних осложнений на основании данных водного статуса организма у пациентов с острой ишемией миокарда. Предпосылками к получению достоверных результатов исследования является наличие патологических процессов при ОКС, приводящих к активизации системы цитокинов, провоспалительных медиаторов, и других продуктов оксидативного стресса, потенцирование действия которых происходит в условиях наличия гидратационных изменений организма. Следствием данных патофизиологических процессов в большинстве случаев является ремоделирование кардиомиоцитов и изменение функциональной способности миокарда в целом.

Оптимизация существующих систем стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС на основании выявления новых и уточнения влияния известных факторов риска является актуальной задачей научно-исследовательской деятельности и профилактической медицины.

Целью исследования являлась оценка влияния нарушений баланса водных сред организма на прогноз сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда с учетом показателей почечной функции.

Материалы и методы

Критерием включения в исследование являлось выполнение коронароангиографии, с последующей хирургической реваскуляризацией миокарда — стентированием коронарных артерий.

Установление диагноза острого инфаркта миокарда осуществлялся на основании наличия повышенных показателей маркеров некроза миокарда (КФК-МВ и/или тропонин I). Кроме того, по результатам коронароангиографии определялось наличие коронарной артерии, обуславливающей формирование острой ишемии миокарда.

На основании обследования, анализа первичной медицинской документации, клинико-anamnestических данных, а также результатов лабораторно-инструментальной диагностики у всех исследуемых пациентов определяли наличие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и выполняли оценку тяжести их заболевания.

У всех включенных в исследование пациентов выявляли наличие маркеров почечной дисфункции,

определяющих сердечно-сосудистый риск. В качестве показателей нарушения функции почек были выбраны альбуминурия в диапазоне экскреции альбумина (АЛ) с мочой 30–300 мг/л и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Наличие АЛ устанавливали полуколичественным способом с помощью тест-полосок в свежесобранной утренней порции мочи. Изменение цвета тест-полоски сравнивали с аналоговой шкалой, предоставленной фирмой производителем и регистрировали наличие и величину альбумина в моче. Диапазон величин АЛ на шкале фирмы производителя тест-полосок составляет 30, 100, 300 мг/л. Величину СКФ определяли расчетным способом по формуле СКД-ЕРІ, на основании показателей сывороточного креатинина, уровень которого устанавливали в лаборатории Ростовской областной клинической больницы калориметрическим методом.

Анализ распределения водных сред организма проводили с помощью метода биоимпедансопектрометрии с использованием 4 пар электродов, которые накладывали на верхние и нижние конечности. Для проведения исследования использовался анализатор водных секторов организма «Диамант», (г. Санкт-Петербург). Исследование параметров распределения жидкости в организме осуществлялось перед реваскуляризацией миокарда, т.е. при включении пациентов в исследование. Показателями, на основании которых изучался баланс водных секторов организма, являлись общий объем воды (ООВ), объем общей жидкости (ООЖ), объем внутриклеточной жидкости (ОВ_{внутриклЖ}), объем внеклеточной жидкости (ОВ_{внеклЖ}). Указанные показатели определяли индивидуально для каждого пациента включенного в исследование с помощью статистической обработки результатов измерений биоимпедансопектрометра, при помощи компьютерной программы «Анализ состава тела и водного баланса», входящей в комплект фирмы-производителя анализатора.

Комбинированной конечной точкой исследования было принято считать наличие сердечно-сосудистых осложнений спустя 6 месяцев после ОКС, таких как смерть, наличие повторных ОКС и впервые возникшие нарушения ритма сердца. Решение о включении нарушения ритма сердца к общепринятым критериям конечных точек исследования (смерть, повторные ОКС) было принято на основании статистических данных, указывающих на высокую частоту аритмий после острой ишемии миокарда, возникающих вследствие электрической нестабильности сердечной мышцы.

На проведение исследования получено одобрение локального научного этического комитета Ростовского государственного медицинского университета. Все пациенты, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие.

Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения Statistica 8,0, с использованием определения среднего значения выбранных параметров и их ошибки, вычисления критерия достоверности Стьюдента (p), использованием нелинейной оценки для определения влияния исследуемых факторов, с помощью χ -критерия, анализа выживаемости с построением кумулятивной пропорции по Kaplan-Meier, достоверность различий проводилась с помощью тестов Log-Rank и Cox-Mantel.

Результаты

В исследовании приняли участие 120 пациентов с ОКС, из которых 104 являлись мужчинами, 19 пациентов — женщинами. Средний возраст исследуемых $57,8 \pm 0,82$ лет. Среди всех пациентов с ОКС нестабильная стенокардия (НС) установлена у 68 пациентов (56,7%), а у 52 больных (43,3%) выявлен острый инфаркт миокарда (ОИМ). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОКС, включенных в исследование
Table 1. Clinical characteristics of patients with ACS enrolled in the study

Критерий (Criterion)	Среднее значение (Average value)
ИМТ/BMI, кг/м ²	29,1±0,42
ОТ/ Waist circumference, см	92,7±1,02
Избыточная масса тела/Overweight, абс (%)	54 (45)
Ожирение 1 степени/Obesity 1 degree, абс (%)	28 (23,3)
Ожирение 2 степени/ Obesity 2 degree, абс (%)	14 (11,7)
Ожирение 3 степени/ Obesity 3 degree, абс (%)	2 (1,7)
Курящие пациенты/Smoking patients, абс (%)	77 (64,2)
Наличие ИМ в анамнезе/The presence of MI, абс (%)	40 (33,3)
Наличие ГЛЖ/The presence of LVH, абс (%)	95 (79,2)
МЖП/IVS, мм	13,7±0,19
ЗС ЛЖ/Left ventricular posterior wall, мм	12,7±0,16
ФВ/Ejection fraction, %	51,4±0,63
Наличие ФВ менее 50%/The presence of the ejection fraction of at least 50%, абс (%)	45 (37,5)
КДР/End-diastolic dimension, мм	53,6±0,45
КДО/End-diastolic volume, мм	138,8±2,61
Наличие СД/ The presence of diabetes, абс (%)	21 (17,5)
ОХС/Total cholesterol, ммоль/л	5,2±0,12
ТАГ/TAG, ммоль/л	1,92±0,07

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ИМ — инфаркт миокарда, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ЗС ЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ФВ — фракция выброса, КДР — конечный диастолический размер, КДО — конечный диастолический объем, СД — сахарный диабет, ОХС — общий холестерин, ТАГ — триацилглицериды.

Установлено, что за изучаемый период времени умер 1 пациент (0,8%), повторная острая коронарная катастрофа произошла у 14 больных (11,7%), а нарушения ритма зарегистрированы при холтеровском мониторировании ЭКГ у 4 исследуемых (3,3%). Повторный эпизод ОКС устанавливался на основании медицинской документации. Среди нарушений ритма у 2 пациентов обнаружена желудочковая экстрасистолия, ритмированная по типу би- и тригеминии, у 1 больного выявлена пароксизмальная форма фибрилляции предсердий и в 1 случае зарегистрирован эпизод желудочковой тахикардии.

Установлена высокая распространенность факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов, включенных в исследование. Преобладающее число больных имели повышенную массу тела и только у 22 пациентов (18,3%) установлен ИМТ, входящий в диапазон нормальных величин. Большинство больных курили на момент включения их в исследование, каждый третий пациент имел постинфарктный кардиосклероз. Снижение систолической функции сердечной мышцы и наличие СД 2 типа также установлены в трети случаев. Наличие ГЛЖ выявлено у подавляющего числа больных. Средние показатели липидного обмена позволяют продемонстрировать высокую частоту встречаемости дислипидемии.

Логистический анализ полученных результатов позволил установить достоверное влияние на повышение риска достижения конечной точки исследования общепринятого маркера сердечно-сосудистого риска — наличия систолической дисфункции миокарда. Так, у больных с ФВ ЛЖ менее 50% изучаемый риск в позднем периоде после ОКС на 15,2% выше по сравнению с пациентами, имеющими ФВ ЛЖ более 50% (χ -критерий — 4,87, $p = 0,03$).

Ожидаемыми являлись результаты статистического анализа, указывающие на увеличение риска достижения комбинированной конечной точки исследования на 14,2% у пациентов с ОИМ, по сравнению с больными, имеющими НС на момент включения пациентов в исследование (χ -критерий — 9,06, $p = 0,003$).

Статистический анализ полученных данных позволил выявить высокую частоту нарушения функций почек. Так, распространенность АЛ в изучаемой когорте пациентов находилась в пределах 62,5% (75 пациентов). Средний уровень АЛ, установленный на основании полуколичественного определения экскреции альбумина с мочой, составил $230,0 \pm 3,2$ мг/л. Средняя величина СКФ составила $79,2 \pm 1,68$ мл/мин/1,73м², а снижение фильтрационной функции почек менее 60 мл/мин/1,73м² зарегистрировано у 15 больных (12,5%).

Установлено, что наличие АЛ у пациентов с ОКС увеличивает риск достижения конечной точки на 13%, по сравнению с больными, имеющими допустимые значения экскреции альбумина с мочой (χ -критерий — 4,89, $p = 0,03$). Более того, необходимо отметить, что полуколичественный анализ величины АЛ, также позволил продемонстрировать достоверную зависимость влияния уровня АЛ на степень сердечно-сосудистого риска (χ -критерий — 3,86, $p = 0,04$). Так, при величине АЛ 30 мг/л вероятность неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых осложнений составляет 11,3%, при достижении значений 150 мг/л риск составляет 12,9%, а при повышении АЛ до 300 мг/л — 15,2%.

Изучение предикторной роли в прогнозировании развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС степени снижения СКФ достоверных данных не показало ($p=0,09$). Однако, установлено, что уменьшение фильтрационной способности почек менее 60 мл/мин/1,73м² статистически значимо влияет на повышение риска дости-

жения конечной точки исследования и составляет 17,1% (χ -критерий — 5,24, $p = 0,02$).

Анализ особенностей распределения баланса водных сред организма у пациентов с ОКС позволил установить достоверное повышение показателей ООВ и ОВнутрикЖ от должных величин, тогда как средние параметры ООЖ и ОВнекЖ, выявленные у исследуемых не имели статистической разницы по отношению к должным величинам. Характеристика результатов биоимпедансометрии с учетом должных и средних величин исследуемых пациентов приведена в таблице 2.

Статистический поиск методом анализа выживаемости позволил установить достоверное влияние повышения ОВнутрикЖ на достижение комбинированной конечной точки (Cox-Mantel Test = -2,03, $p=0,04$, Log-Rank Test = 2,09, $p=0,04$). Так, установлено, что при наличии повышенных значений ОВнутрикЖ у пациентов на момент развития ОКС статистически значимо происходит увеличение

Таблица 2. Распределение объемов жидкостей у пациентов с ОКС
Table 2. Distribution of the volume of liquids in patients with ACS

Параметры/ Options	Должные/ Proper	Установленные/ Established	ρ
ООВ/The total volume of water	45,55±0,47	48,43±0,61	0,0002
ООЖ/Total liquid	36,46±0,37	37,31±0,43	0,14
ОВнутрикЖ/The volume of intracellular fluid	24,37±0,24	25,47±0,29	0,004
ОВнекЖ/The volume of extracellular fluid	21,66±9,4	11,91±0,26	0,3

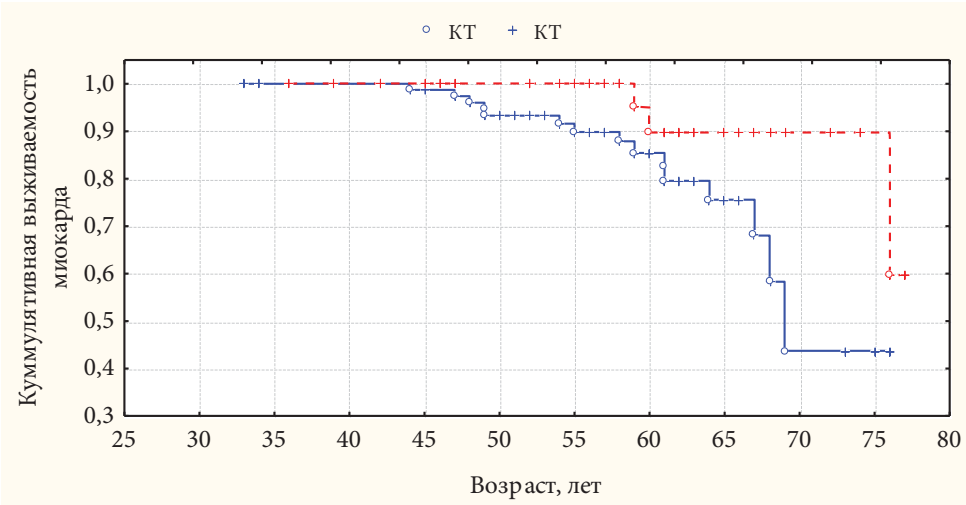


Рисунок 1. Куммулятивная кривая выживаемости миокарда у больных с ОКС по сердечно-сосудистым осложнениям в позднем периоде с учетом ОВнутрикЖ
Figure 1. The curve of the cumulative myocardial viability in patients with ACS for cardiovascular complications in the later period, taking into account OVnutriklZh
Примечание: КТ — конечная точка исследования, синяя сплошная полоса — повышение ОВнутрикЖ, красная пунктирная полоса — снижение или нормальный ОВнутрикЖ

случаев развития сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде.

Анализ данных остальных изучаемых параметров биоимпедансометрии достоверных значений ($p > 0,05$), значимых в прогнозе сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде больных с ОКС, не показал.

Однако установлено, что у пациентов с систолической дисфункцией миокарда наличие повышенных значений ООВ достоверно повышало риск достижения комбинированной конечной точки исследования. Показано, что при наличии ФВ ЛЖ менее 50% риск развития сердечно-сосудистых осложнений повышается на 19,1% у больных с повышенными значениями ООВ по сравнению с пациентами не имеющими увеличения данного показателя (χ -критерий = 8,05, $p = 0,02$).

Важно отметить, что установленное самостоятельное влияние на прогноз по комбинированной конечной точке ОВнутрикЛЖ, дополняется выявленными достоверными данными возможности потенцирующего действия на усугубление сердечно-сосудистого риска других известных предикторов неблагоприятного прогноза. Так, при наличии снижения ФВ ЛЖ менее 50% и наличии повышенных значений ОВнутрикЛЖ вероятность достижения конечной точки составляет 30,8%, что соответствует увеличению риска на 12,0%, по сравнению с пациентами не имеющих повышение ОВнутрикЛЖ (χ -критерий = 8,04, $p = 0,02$).

Обсуждение

Важность выявления новых маркеров сердечно-сосудистого риска и уточнения предикторной значимости существующих не вызывает сомнений и является одной из главных задач современной профилактической медицины. Выполнение реваскуляризации миокарда при ОКС обеспечивает минимизацию зон миокардиального ремоделирования и снижает вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений при данном эпизоде острой катастрофы артерий сердца [4]. Интенсивность прогрессирования патологических механизмов ишемии миокарда, процесс многогранный, зависящий, в первую очередь, от преморбидного статуса пациента и продолжающегося персистирующего влияния, имеющихся факторов риска.

В период острого коронарного события развивается каскад реакций, возникающих на разных уровнях функционирования сердечно-сосудистой системы и организма в целом. Патологические изменения, возникающие при остром коронарном синдроме, проявляются, в первую очередь, острой гипоксией и

нарушением биохимических процессов, происходящих в миокарде, а также нарушением способности сердечной мышцы адекватно выполнять свои функции [7]. Интересным представляется изучение вопроса о состоянии межклеточного обмена жидкости в условиях коронарной недостаточности, как части патофизиологических изменений острой сердечно-сосудистой катастрофы.

Традиционно считается, что патогенетической основой для нарушения равновесия распределения баланса жидкости в организме являются состояния, сопровождающиеся снижением сократительной функции миокарда ЛЖ — хроническая и острая сердечная недостаточность [5]. Неосложненное течение ОКС, без признаков значительного повреждения сердечной мышцы также приводит к нарушению гомеостаза в организме, протекающим с субклиническими изменениями [6]. Наличие формирования дисбаланса водных сред организма у пациентов с ОКС подтверждается рядом проведенных научно-исследовательских работ в области фундаментальных знаний патологических изменений при острой сердечно-сосудистой катастрофе.

Одним из проявлений нарушения распределения водных сред организма при ОКС является накопление внутриклеточной жидкости в клетках миокарда, как проявление повышенной клеточной проницаемости. В обзоре I. Eitel et al. представлены последствия накопления внутриклеточной жидкости в кардиомиоцитах у пациентов с ОКС [8]. Так, установлено, что при повышении гидростатического давления в сердечной мышце возникает ряд патоморфологических изменений, наличие которых является известными предикторами неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза. Следствием патологического накопления внутриклеточной жидкости в кардиомиоцитах являются нарушение диастолической функции, как проявление повышения жесткости миокарда, а также снижение ударного объема ЛЖ, в виду нарушения сократительной способности клеток сердца. Более того, повышение гидростатического давления в интерстиции способствует увеличению площади некротизированного миокарда, за счет препятствия капиллярному кровотоку. Следствием развития данного процесса является формирование «оглушенного» миокарда и нарушения электрической нестабильности сердечной мышцы. Важно отметить эффекты, имеющие отдаленные последствия избыточного накопления жидкости внутри кардиомиоцитов при наличии предшествующей хронической ишемии миокарда. Наличие ремоделирования клеток сердечной мышцы в сочетании с острой гипергидратацией способствует прогрессированию фиброза и изменению структуры миокарда.

Необходимо отметить и важную роль функции почек в патогенезе прогрессирования патологических

механизмов, обуславливающих перераспределение клеточной жидкости, при ОКС. Известно, что ангиотензин II, как и другие компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), является ключевым биологически-активным веществом, обуславливающий выраженный вазоспазм сосудистого русла. Действие ангиотензина II приводит к задержке хлорида натрия и воды, для поддержания гемодинамического контроля сосудистого русла и объема внутри- и внеклеточной жидкости [10]. Повышенный синтез ренина напрямую связан с гиперактивностью РААС или опосредовано, за счет симпатического влияния на юктагломерулярные клетки почек. Доказанным фактом является чрезмерная активность симпатической нервной системы и РААС при острой коронарной патологии. В работах C.Ronco et al. продемонстрировано, что у пациентов с острой коронарной катастрофой одним из ключевых механизмов повышения риска развития осложнений является перераспределение жидких сред организма, как проявление адаптивных реакций на поддержание сократительной функции миокарда, которые в последующем приобретают патологический характер, повреждая органы-мишени как в ранние сроки развития острого повреждения сердца, так и в отдаленном периоде [16]. Известно, что в результате вышеописанных патологических изменений, повышается риск формирования острой почечной дисфункции, в виде острого почечного повреждения [17] — одного из высокодостоверных маркеров развития ранних и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Научно-исследовательский поиск последних лет позволил установить новые патогенетические аспекты формирования задержки жидкости у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком. Так, по результатам работ C. Jung и соавторов было показано, что активному повышению внутриклеточной жидкости у данной когорты пациентов способствует потеря заряда клеточного гликокаликса эндотелиальными клетками [12]. Авторами были выбраны маркеры нарушения структуры гликокаликса — гепарансульфат и синдекан 1, являющиеся протеогликанами и компонентами гликокаликса. По результатам проведенных исследований установлено, что данные маркеры дисбаланса клеточной жидкости организма значительно повышены у пациентов с ОКС и кардиогенным шоком. Более того, предикторное значение повышения уровня синдекана 1 ассоциировано с увеличением краткосрочной смертности.

Вместе с тем, оценка функционирования гликокаликса эндотелиальных клеток была исследована и в группе больных с ОКС, не имеющих острых сердечно-сосудистых осложнений, включая клинически манифестированную задержку жидкости в организме [15]. В исследование включено 140 пациентов с ОКС, среди которых у 71 больного было установлено

ОИМ с подъемом сегмента ST, 58 пациентов имели ОИМ без подъема сегмента ST, а в 12 случаях была зарегистрирована нестабильная стенокардия. Для проведения сравнительного анализа в исследование были включены 45 пациентов с некоронарогенной болью в груди и 24 здоровых респондента. У всех пациентов определяли величину показателя синдекана 1. По результатам проведенного исследования установлено, что уровень синдекана 1 был достоверно выше в группе пациентов с ОКС, тогда как в двух сравниваемых группах величина данного показателя функции гликокаликса была значительно ниже и не превышала допустимый диапазон референсных значений. Проведенное исследование свидетельствует о наличии механизмов патологического перераспределения водных сред организма у пациентов не только при развитии острых сердечно-сосудистых осложнений, как проявлений нарушений сократительной функции сердца, но и возможна при ОКС любой этиологии.

Необходимо представить результаты научного исследования, проведенного в группе пациентов с ОКС и дифференцированном подходе коррекции водного баланса организма с учетом наличия гипергидратационного синдрома [18]. Авторами были выделены две группы пациентов с ОКС. В первой группе пациентов диуретическая терапия проводилась при развитии клинической картины отека легких. Во второй группе пациентов выполнялось измерение легочного сопротивления, повышение которого указывало на увеличение внутриклеточной жидкости, с началом диуретической терапии до развития клинических проявлений отека легких. По результатам проведенного исследования показано улучшение не только раннего сердечно-сосудистого прогноза (снижение развития отека легких на 89%, повторные эпизоды коронарной патологии) и сокращений сроков госпитализаций, но и отсроченных показателей сердечно-сосудистой выживаемости пациентов второй группы.

Результаты проведенного нами исследования согласуются с представленными данными и указывают на прогностическую роль повышения ОВнутрикЖ и ООВ в отдаленном периоде после ОКС.

Следующей предпосылкой нарушения водных сред организма как одной из составляющих патогенетического каскада при ОКС является прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Одной из главных функций сосудистого эндотелия является контроль движения жидкости из сосудистого пространства в ткани. Известно, что кардиомиоциты и эндотелиальные клетки находятся в тесной взаимосвязи по способности обоюдно регулировать их функциональное состояние [14]. Данные клетки выступают в виде ауто- и паракринных органов в норме и при патологических состояниях. Изменения, проис-

ходящие при развитии острой ишемии миокарда, характеризуются выбросом пула вазоактивных веществ, оказывающих приспособительное влияние в условиях сосудистой катастрофы и в то же время реализующих патологические пути, возможного прогрессирования патогенетических механизмов. Среди изученных посредников развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции необходимо отметить резистин, изучение которого в последнее время проводится не только в группе больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, но и в когорте пациентов с ОКС. В 2010 году, научно-исследовательской группой показано, что при наличии острой ишемии миокарда концентрация плазменного резистина повышается, а вместе с тем увеличивается и проницаемость сосудов [13], что является одним из главных механизмов перераспределения водных секторов организма. Аналогичные данные были получены и при проведении других исследований по установлению зависимости концентрации резистина плазмы и прогрессирования атеросклероза [14].

Совокупность механизмов, реализация которых в условиях острой сердечно-сосудистой катастрофы способна приводить к развитию потенцирующих реакций единого патогенетического каскада, обуславливает высокую вероятность формирования дисбаланса водных сред организма у пациентов с ОКС. Очевидно, что наличие состояний, способствующих нарушению физиологического равновесия распределения водных сред организма определяет увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС, как ранних, так и поздних.

Данные, полученные в результате проведенного нами исследования об увеличении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда при наличии исходного перераспределения водного баланса организма, согласуются с данными мирового научно-исследовательского опыта и укладываются в общую концепцию реализации патологических процессов острой ишемии миокарда и тяжести патологических процессов, с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений. Маркерами сердечно-сосудистых осложнений при острой ишемии миокарда могут являться ОВнутрикЛЖ, ООВ. Необходимо обратить внимание, что особый динамический контроль данных показателей необходимо проводить в группе пациентов с изначально сниженной сократительной функцией миокарда (ФВ ЛЖ менее 50%), и проводить адекватную медикаментозную терапию по устранению повышения ОВнутрикЛЖ до развития признаков острой сердечно-сосудистой недостаточности. Таким образом, представленные результаты подтверждают выводы о том, что для реализации нарушений водного спек-

тра организма и потенцирования усугубления риска сердечно-сосудистых событий необходимо наличие преморбидных состояний, характеризующих исходно высокую тяжесть патологических механизмов основного заболевания.

Важно обратить внимание и на другие маркеры сосудистого и тканевого ремоделирования, имеющих высокодостоверное предикторное значение в стратификации риска больных с ишемией миокарда. Ожидаемым являлось получение статистически значимого влияния наличия и уровня АЛ в диапазоне экскреции белка с мочой 30-300 мг/л, а также величины СКФ на вероятность достижения конечной точки исследования. Так, АЛ традиционно считается интегральным маркером сердечно-сосудистых осложнений. Известно, что повышение экскреции альбумина в моче у пациентов с ОКС свидетельствует, прежде всего, о прогрессировании эндотелиальной дисфункции и гиперактивности нейрогуморальных систем. Патогенетическая основа формирования АЛ обуславливает неблагоприятный отдаленный и ближайший прогноз больных с острой коронарной катастрофой. Собственный накопленный опыт в области изучения роли АЛ в структуре стратификации сердечно-сосудистого риска свидетельствует о повышении вероятности прогрессирования коронарного атеросклероза на 33,9% при уровне АЛ выше 150 мг/л [2].

Снижение величины фильтрационной способности почек имеет важное диагностическое значение при оценке развития и прогрессирования патогенетических процессов ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистых заболеваний в целом [4]. Известно, что снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² является в большей степени неблагоприятным маркером вероятности формирования сердечно-сосудистых осложнений, по отношению к прогнозу прогрессирования ремоделирования почечной ткани и развития терминальной хронической почечной недостаточности [3]. Полученные данные в результате проведенного нами исследования также демонстрируют высокую прогностическую значимость достижения пороговой величины СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² в стратификации сердечно-сосудистого риска больных ОКС.

Выводы

По результатам проведенного исследования необходимо выделить основные аспекты особенностей клинической характеристики пациентов с ОКС и стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде после ОКС и реваскуляризации миокарда:

- среди пациентов с острой ишемией миокарда высока распространенность почечной дисфункции,

- как проявления реализации патологических кардио-ренальных взаимоотношений;
- продемонстрирована значимость известных предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза в позднем периоде после ОКС и восстановления коронарного кровотока, к которым относятся наличие систолической дисфункции миокарда (ФВ ЛЖ менее 50%) и острого инфаркта миокарда;
 - в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений в позднем периоде ОКС и хирургической реваскуляризации миокарда важно учитывать не только наличие АЛ в диапазоне 30-300 мг/л, но и количественное значение данного показателя, повышение которого усугубляет неблагоприятный прогноз, а также наличие сниженной фильтрационной функции почек менее 60 мл/мин/1,73м²;
 - дисбаланс распределения водных сред организма у пациентов с ОКС характеризуется увеличением ООВ и ОВнутрикЖ, причем больные с повышенными значениями ОВнутрикЖ статистически значимо имеют более неблагоприятный прогноз сердечно-сосудистых осложнений;
 - нарушение распределения водных сред организма у пациентов с ОКС на фоне усугубляющих патогенетических факторов, таких как снижение ФВ ЛЖ менее 50%, потенцируют сердечно-сосудистый риск в позднем периоде после острой ишемии и реваскуляризации миокарда.

A

Список литературы/ References:

- Евсеева М.В., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Нарушение функции почек у больных инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа. Терапевтический архив. 2015; 87(1): 105-108.
Evseeva M.V., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Impaired renal function in patients with myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes. Therapeutic Archives. 2015; 87(1): 105-108 [in Russian].
- Левицкая Е.С., Батюшин М.М., Терентьев В.П., Дюжиков А.А., Хрипун А.В. Оценка влияния почечных факторов риска и параметров коронарной атеросклеротической бляшки на вероятность развития рецидива стенокардии у больных, подвергшихся реваскуляризации миокарда. Клиническая нефрология. 2012; 3: 30-33.
Levitskaya E.S., Batiushin M.M., Terent'ev V.P., Djuzhikov A.A., Hripun A.V. Evaluation of the effect of risk factors and intestinal parameters of coronary atherosclerotic plaque on the likelihood of recurrence of angina pectoris in patients undergoing myocardial revascularization. Clinical Nephrology. 2012; 3: 30-33 [in Russian].
- Клинические рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8(112): 7-37.
Clinical guidelines. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardiovascular nephroprotektii strategy. Journal of Cardiology. 2014; 8(112): 7-37 [in Russian].
- Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2014. Российский кардиологический журнал. 2015; 2(118): 5-81.
ESC/EACTS Recommendations for myocardial revascularization, 2014. Russian Cardiology Journal. 2015; 2(118): 5-81 [in Russian].
- Albert N.M. Fluid Management Strategies in Heart Failure. Critical Care Nurse. 2012; 32(2): 20-32.
- Apple F.S., Wu A.H.B., Mair J. et al. Future Biomarkers for Detection of Ischemia and Risk Stratification in Acute Coronary Syndrome. Clinical Chemistry. 2005; 51(5): 810-824.
- Bentzon J.F., Otsuka F., Virmani R., Falk E. Acute Coronary Syndromes Compendium. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. Circulation Research. 2014; 114: 1852-1866.
- Eitel I., Friedrich M.G. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease. J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2011; 13(1): 13.
- Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. Circulation. 2015; 131: 00-00.
- Harrison-Bernard L.M. The renal renin-angiotensin system. Advances in Physiology Education. 2009; 33(4): 270-274.
- Jamaluddin M.S., Yan S., Lü J., Liang Z., Yao Q., Chen C. Resistin Increases Monolayer Permeability of Human Coronary Artery Endothelial Cells. PLoS One. 2013; 8(12): e84576.
- Jung C., Fuernau G., Muench P. Et al. Impairment of the endothelial glycocalyx in cardiogenic shock and its prognostic relevance. Shock. 2015; 43(5): 450-455.
- Langheim S., Dreas L., Veschini L. et al. Increased expression and secretion of resistin in epicardial adipose tissue of patients with acute coronary syndrome. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2010; 298(3): H746-53.
- Leucker T.M., Jones S.P. Endothelial dysfunction as a nexus for endothelial cell-cardiomyocyte miscommunication. Front Physiol. 2014; 5: 328.
- Miranda C.H., Schmidt A., Filho A.P., Borges M.C. Endothelial glycocalyx damage in patients with acute coronary syndrome. Crit. Care. 2015; 19(Suppl 2): P4.
- Ronco C., Cicoira M., McCullough P.A. Cardiorenal Syndrome Type 1. Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 60(12): 1031-1042.
- Ronco C., Costanzo M.R., Bellomo R., Maisel A.S. Fluid Overload: Diagnosis and Management. Contrib. Nephrol. 2010; 164: 39-45.
- Shochat M., Shotan A., Kazatsker M., Levy Y., Asif A., Blondheim D., Meisel S. Short and Long-Term Outcome of Impedance — Guided Preemptive Therapy Provided to Prevent Heart Failure in the Course of Acute Myocardial Infarction. Circulation. 2011; 124: A18015.
- Shochat M., Shotan A., Kazatsker M. et al. Importance lung impedance-guided treatment of the patients with acute myocardial infarction for preventing acute heart failure and reducing long-term mortality. JACC. 2011; 57(14): E1072-E1072.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/
The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 19.12.2016 г.