

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

© С.С. АЛТАРЕВ, О.Л. БАРБАРАШ, 2014

УДК 616.132.2-089.168-036.8

Результаты коронарного шунтирования у пациентов с различной массой тела

С.С. Алтарев, О.Л. Барбараш

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН; Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация

Алтарев Сергей Сергеевич, канд. мед. наук, ст. научн. сотр., e-mail: altass@cardio.kem.ru;

Барбараш Ольга Леонидовна, доктор мед. наук, профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАН, заведующий кафедрой, e-mail: barbol@cardio.kem.ru

Цель. Оценка результатов коронарного шунтирования (КШ), проведенного у пациентов с различной массой тела.

Материал и методы. Проанализированы данные регистров КШ, проведенных в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово в 2009 и 2011 гг. Первичной конечной точкой настоящего исследования считались все случаи развития инфаркта миокарда, транзиторных ишемических атак, острого нарушения мозгового кровообращения, асистолии и смерти в пери- и раннем послеоперационном периодах. Первичной конечной точкой безопасности считались все случаи проведения рестернотомии по поводу кровотечений в послеоперационном периоде.

Результаты. В исследование были включены данные 1414 пациентов, у 316 (22,3%) из которых индекс массы тела (ИМТ) составил менее 25,0. События, относящиеся к первичной конечной точке, развивались более часто в группе пациентов с ИМТ менее 25,0 по сравнению с таковыми у пациентов, имеющих повышенный ИМТ (7,0 против 3,1% соответственно, $p=0,002$), тогда как частота проведения рестернотомии по поводу кровотечений была сопоставимой в группах сравнения (2,8 и 1,9% соответственно, $p=0,31$). После коррекции по всем факторам ИМТ менее 25,0 ассоциировался с трехкратно более высоким риском развития событий, относящихся к первичной конечной точке (отношение шансов (ОШ) 3,0, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,4–6,5), по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ 25,0 и более, кроме того, выявлена тенденция к более частому проведению повторных операций в группе пациентов с недостаточной или нормальной массой тела (ОШ 2,0, 95% ДИ 0,7–5,4). При проведении регрессионного анализа было показано, что ИМТ нелинейно связан с риском развития событий, относящихся к первичной конечной точке, и эта связь носит U-образный характер.

Заключение. Мы продемонстрировали наличие взаимосвязи между массой тела пациента и риском развития послеоперационных cerebro- и кардиоваскулярных событий и смерти; эта взаимосвязь может иметь нелинейный характер. Также было выявлено наличие тенденции к более частому проведению рестернотомии у пациентов с ИМТ менее 25,0.

Ключевые слова: коронарное шунтирование; масса тела; индекс массы тела; исходы; осложнения.

Coronary artery bypass grafting outcomes in patients with different body weight

S.S. Altarev, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences; Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Altarev Sergey Sergeevich, MD, PhD, Senior Research Associate, e-mail: altass@cardio.kem.ru;

Barbarash Olga Leonidovna, MD, DM, Professor, Director of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Chief of Laboratory, e-mail: barbol@cardio.kem.ru

Objective. To determine coronary artery bypass outcomes depending on body mass index.

Material and methods. We analyzed the pooled data of the coronary artery bypass grafting (CABG) Registries which had been carried out in the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation, in 2009 and 2011. Primary end-point included all cases of myocardial infarction, transitory ischemic attack, stroke, cardiac arrest, and death in perioperative and early postoperative periods. Primary safety end-point included all cases of re-operations for bleeding in a postoperative period.

Results. Data of 1414 patients were analyzed, of which 316 (22.3%) patients had body mass index (BMI) of less than 25.0. Primary end-point was more frequent in the patients with BMI less than 25.0 than in overweight or obese patients (7.0 vs 3.1%, respectively, $p=0.002$), while re-sternotomy rates were similar in the both groups of patients (2.8 vs 1.9%, respectively, $p=0.31$). After adjustment for all factors, having BMI less than 25.0 was associated with higher primary end-point risk (odds ratio (OR) 3.0, 95% contingency interval (CI) 1.4–6.5), moreover, underweight/normal weight patients tended to more frequently undergo re-operations for bleeding (OR 2.0, 95% CI 0.7–5.4). Regression analysis showed U-shaped relationships between BMI and primary end-point.

Conclusion. We showed that there was association between patients' body weight and postoperative cerebral and cardiovascular events and death, which might be non-linear. Also, the patients with BMI less than 25.0 tended to more frequently undergo reoperations for bleeding.

Key words: coronary artery bypass grafting; body weight; body mass index; outcomes; complications.

Операции коронарного шунтирования (КШ) проводятся с целью снижения кратко- и долгосрочного риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти, а также с целью улучшения качества жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Проведение КШ сопровождается «собственным» риском развития периоперационных ишемических и геморрагических событий [1]. В разных работах неоднократно предпринимались попытки выявить клинические предикторы развития послеоперационных осложнений. Ряд авторов предполагает, что низкая или нормальная масса тела пациентов может быть одним из таких факторов риска.

Несмотря на хорошо известную связь избыточной массы тела или ожирения с долгосрочной заболеваемостью и смертностью, во многих работах было показано наличие отрицательных связей между массой тела и смертностью пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда (операции КШ и чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ)), страдающих сердечной недостаточностью, некоронарным атеросклерозом либо заболеваниями почек, включая требующих проведения программного гемодиализа. Этот феномен получил название «парадокса ожирения» или «обратной эпидемиологии» [2, 3].

Кроме того, в ряде исследований было выявлено снижение риска развития кровотечений при проведении фибринолитичес-

кой терапии [4], ЧКВ [5] и КШ у пациентов с ожирением [6]. Таким образом, имеющиеся данные позволяют предположить, что между недостаточной или нормальной массой тела пациента и исходами, осложнениями прямой реваскуляризации миокарда может быть неблагоприятная связь.

Целью настоящего исследования явилась оценка результатов коронарного шунтирования, проведенного у пациентов с различной массой тела.

Материал и методы

Проанализированы данные регистров КШ, проведенных в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний г. Кемерово в 2009 и 2011 гг. В регистрах содержалась информация обо всех пациентах, подвергшихся процедурам КШ в указанном учреждении в 2009 и 2011 гг., включая демографические данные, результаты физикального и параклинического обследований, интраоперационные показатели, информацию о проводимом до и после операции лечении и развившихся осложнениях. Все пациенты добровольно подписывали информированное согласие на разрешение внесения персональной информации в регистры КШ. Пациентов, подвергшихся экстренному или срочному КШ, сочетанному вмешательству на клапанах сердца, церебральных и периферических артериях и аорте, не включали в анализ.

Операции КШ с использованием искусственного кровообращения (ИК) или без него проводили согласно стандартным протоколам, принятым в нашем учреждении. Забор внутренних грудных артерий (ВГА) и венозных шунтов осуществлялся по стандартным методикам. После пережатия аорты производили антеградную либо ретроградную кардиopleгию. Для реваскуляризации передней нисходящей артерии (ПНА) методом выбора являлось наложение анастомоза между левой ВГА и ПНА, реваскуляризацию других коронарных артерий в основном проводили с использованием аутовенозных шунтов. При использовании ИК поддерживали уровень гематокрита более 20%. Экстубацию всех пациентов проводили в отделении интенсивной терапии при достижении стабильности гемодинамических показателей.

За отчетный период были прооперированы 1485 пациентов в возрасте $58,6 \pm 7,9$ года. В 194 (13,1%) случаев поводом к проведению реваскуляризации миокарда послужил острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия либо инфаркт миокарда). У 71 пациента в регистре содержалась неполная информация (отсутствовал один или несколько интересующих показателей), вследствие чего информация об этих пациентах была исключена из анализа.

Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался по общепринятой формуле [7]:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{МТ}}{\text{рост}^2},$$

где МТ – масса тела пациента, выраженная в килограммах, рост – рост пациента, выраженный в метрах.

Для целей настоящего исследования мы выделили две группы в зависимости от ИМТ: 1-я – с ИМТ менее 25,0, 2-я – с ИМТ 25,0 и более.

Первичной конечной точкой настоящего исследования считались все случаи развития инфаркта миокарда (ИМ), транзиторных ишемических атак (ТИА), острого

нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), асистолии и смерти в пери- и раннем послеоперационном периодах. Также проводился анализ каждого из указанных событий по отдельности. Первичной конечной точкой безопасности считались все случаи проведения рестернотомии по поводу кровотечений в послеоперационном периоде.

Периоперационный ИМ диагностировался на основании послеоперационного повышения и закономерной динамики уровней маркеров повреждения миокарда, сопровождавшихся появлением ЭКГ-признаков ишемии или некроза миокарда и/или формированием «новых» зон дискинезии миокарда по данным ЭхоКГ.

Показанием к проведению рестернотомии в период проведения регистров служил повышенный темп отделяемого по дренажам в послеоперационном периоде: более 600 мл в течение первых 12 ч послеоперационного периода.

База данных формировалась в среде пакета программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation, США). Относительные переменные, если не указано иного, представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Все дробные числа округлялись до второй значащей цифры. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета статистических программ SPSS для Windows, версия 13.0 (SPSS Inc., США).

Для анализа номинальных и порядковых переменных применялся двусторонний тест χ^2 . В случаях, когда ожидаемое количество наблюдений в любой из ячеек таблицы сопряженности вида «2×2» было менее 5, применялся точный критерий Фишера. Проводился расчет отношения шансов (ОШ) наступления неблагоприятного события у пациентов с различной массой тела и 95% доверительного интервала (ДИ) для него. Факторы риска развития неблагоприятного события

гоприятных событий определяли на основании результатов одномерной статистики. Коррекцию по факторам риска проводили при помощи логистической регрессии. Гомогенность двух выборок проверяли с использованием критерия Манна–Уитни.

Оценка линейности либо нелинейности связи ИМТ с исходами и осложнениями КШ проводили с помощью процедуры подгонки кривой (*curve estimation*), одного из вариантов регрессионного анализа. Для тестирования были выбраны линейная и квадратичная модели.

Уравнение линейной модели имеет вид:

$$x = const + B \times y,$$

где x — зависимая переменная (в настоящем случае частота развития событий первичной конечной точки и проведения рестернотомии по поводу кровотечений), $const$ — константа, B (B_1, B_2, \dots, B_n) — коэффициент при независимой переменной, y — независимая переменная (в настоящем случае ИМТ).

Уравнение квадратичной модели имеет вид (см. примечание к предыдущей модели для получения информации о расшифровке терминов):

$$x = const + B_1 \times y + B_2 \times y_2$$

Для каждой модели рассчитывали коэффициент регрессии (R), коэффициент детерминации (R^2) и скорректированный коэффициент детерминации. Двусторонний критерий значимости $p < 0,05$ считался критически значимым.

Результаты

Проанализированы данные 1414 пациентов, из которых 316 (22,3%) человек относились к группе с ИМТ менее 25,0 (1-я группа). В 30 (2,1%) случаях была проведена рестернотомия по поводу кровотечения, у 46 (3,3%) пациентов развились ишемические cerebro- и кардиоваскулярные события. Основные клинико-анамнестические характеристики пациентов суммированы

в таблице 1. В группе пациентов с ИМТ менее 25,0 было большее количество представителей мужского пола и пациентов с атеросклерозом экстракоронарных артерий, и, как следствие, большее количество пациентов этой группы подверглось в анамнезе сосудистым процедурам, в то же время нарушения углеводного обмена, сахарный диабет и фибрилляция предсердий были более распространены среди пациентов с ИМТ 25,0 и более (2-я группа).

Сравнимые группы были сопоставимы по предоперационным параклиническим характеристикам (табл. 2). Операционные данные суммированы в таблице 3. Как и следовало ожидать, КШ в условиях ИК и имплантация большего количества коронарных шунтов проводили у пациентов с ИМТ 25,0 и более, в то же время у пациентов с нормальным или пониженным ИМТ более часто применяли внутриортальный баллонный контрпульсатор.

Послеоперационные осложнения и исходы КШ представлены в таблице 4. Выявлено, что события, относящиеся к первичной конечной точке, развивались более часто в группе пациентов с ИМТ менее 25,0 по сравнению с таковыми у пациентов, имеющих повышенный ИМТ (7,0 против 3,1% соответственно, $p = 0,002$), тогда как частота проведения рестернотомий по поводу кровотечений была сопоставимой в группах сравнения (2,8 и 1,9% соответственно, $p = 0,31$).

На следующем этапе был проведен однофакторный анализ с целью выявления факторов риска развития неблагоприятных исходов КШ и потребности в рестернотомии по поводу кровотечений. Полученные предикторы в последующем использовались для коррекции ОШ развития интересующих событий (табл. 5). На заключительном этапе показатели риска корректировали по всем факторам для исключения возможного скрытого влияния не учтенных ранее факторов. Выяснилось, что ИМТ менее 25,0 после коррекции по всем факторам ассоциируется с трехкратно более высоким

Таблица 1

Клинико-anamнестическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа (n = 316)	2-я группа (n = 1098)	p
Возраст, лет	58,5 ± 8,4	58,7 ± 7,7	0,58
Мужчины, n (%)	277 (87,7)	850 (77,4)	< 0,001
Рост, см	170,4 ± 7,4	169,6 ± 8,3	0,30
ФВ ЛЖ, %	55,8 ± 10,9	56,6 ± 9,9	0,44
Артериальная гипертензия, n (%)	252 (79,7)	1023 (92,3)	< 0,001
Острый коронарный синдром, n (%)	43 (13,7)	144 (13,1)	0,78
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	134 (42,4)	433 (39,4)	0,34
Аневризма левого желудочка, n (%)	20 (6,3)	64 (5,8)	0,74
КШ в анамнезе, n (%)	1 (0,3)	12 (1,1)	0,32 ¹
ЧКВ в анамнезе, n (%)	28 (8,9)	101 (9,2)	0,85
ТИА/ОНМК в анамнезе, n (%)	27 (8,5)	77 (7,0)	0,36
Стенозы сонных артерий ≥ 30%, n (%)	139 (44,0)	413 (37,6)	0,04
КЭЭ в анамнезе, n (%)	17 (5,4)	23 (2,1)	0,002
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	45 (14,2)	89 (8,1)	0,01
ФП/ТП в предоперационном периоде, n (%)	17 (5,4)	107 (9,8)	0,02
Имплантация ЭКС в анамнезе, n (%)	3 (0,9)	5 (0,5)	0,39 ¹
Нарушение толерантности к углеводам или сахарный диабет, n (%)	37 (11,7)	349 (31,8)	< 0,001
Обструктивные заболевания легких, n (%)	16 (5,1)	42 (3,8)	0,02
Хроническая болезнь почек, n (%)	80 (25,3)	231 (21,0)	0,11
Прием антиагрегантов в предоперационном периоде, n (%)	129 (44,0)	490 (47,1)	0,35
Проведение гепаринотерапии в предоперационном периоде, n (%)	151 (64,5)	586 (72,3)	0,02
Прием статинов в предоперационном периоде, n (%)	209 (71,3)	742 (71,6)	0,94

¹ Точный тест Фишера.

Примечание. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ФП – фибрилляция предсердий; ТП – трепетание предсердий; КЭЭ – каротидная эндоартерэктомия; ЭКС – электрокардиостимулятор.

Таблица 2

Предоперационные параклинические характеристики

Показатель	1-я группа (n = 316)	2-я группа (n = 1098)	p
Эритроциты, × 10 ¹² /л	4,4 ± 1,1	4,5 ± 0,7	0,18
Тромбоциты, × 10 ⁹ /л	239,4 ± 57,5	238,1 ± 65,4	0,39
Гемоглобин, г/л	140,4 ± 15,3	142,1 ± 14,1	0,17
РФМК, мг/100 мл	6,0 [1,0; 28,0] ¹	6,0 [3,0; 26,0] ¹	0,27
Фибриноген, г/л	4,1 ± 1,4	4,1 ± 1,4	1,0
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	7,0 [1,0; 110,0] ¹	7,0 [4,0; 120,0] ¹	0,66
Тромбиновое время, с	16,1 ± 6,6	15,8 ± 5,9	0,71
Протромбиновый индекс, %	99,8 ± 16,1	100,4 ± 15,6	0,68
АЧТВ, с	34,0 ± 13,4	33,6 ± 11,0	0,77

¹ Медиана [минимум; максимум].

Примечание. РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 3

Интраоперационные характеристики

Показатель	1-я группа (n = 316)	2-я группа (n = 1098)	p
КШ без использования ИК, n (%)	58 (18,4)	142 (12,9)	0,02
Имплантация более одного коронарного шунта, n (%)	252 (80,0)	937 (86,0)	0,01
Тромбэктомия из левого желудочка, n (%)	8 (2,5)	29 (2,6)	0,91
РЧА, n (%)	5 (1,6)	55 (5,0)	0,008
Периоперационное применение ВАБК, n (%)	11 (3,6)	14 (1,3)	0,008
Длительность пережатия аорты, мин	61,1 ± 24,4	62,3 ± 21,9	0,16
Минимальная температура тела, °C	35,04 ± 1,07	35,34 ± 1,29	< 0,001
Длительность ИК, мин	92,6 ± 34,6	97,2 ± 33,4	0,006

Примечание. РЧА – радиочастотная абляция; ВАБК – внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Таблица 4

Осложнения и исходы коронарного шунтирования

Показатель	1-я группа (n = 316)	2-я группа (n = 1098)	p
Первичная конечная точка, n (%)	22 (7,0)	34 (3,1)	0,002
Рестернотомия по поводу кровотечений, n (%)	9 (2,8)	21 (1,9)	0,31
Смерть или остановка сердца в послеоперационном периоде, n (%)	9 (2,8)	12 (1,1)	0,03 ¹
Послеоперационные ИМ, n (%)	13 (4,1)	12 (1,1)	<0,001
Послеоперационные ТИА/ОНМК по ишемическому типу, n (%)	7 (2,2)	14 (1,3)	0,29 ¹
Гнойно-септические осложнения, n (%)	21 (6,6)	71 (6,5)	0,91
СПОН, n (%)	11 (3,5)	40 (3,6)	0,89
Послеоперационные пароксизмы ФП/ТП, n (%)	35 (11,1)	175 (15,9)	0,03

¹ Точный тест Фишера.

Примечание. СПОН – синдром полиорганной недостаточности.

Таблица 5

Некорректированный и скорректированный риск неблагоприятных исходов и осложнений операций КШ у пациентов с ИМТ менее 25,0

Показатель	Исходное ОШ (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ) после коррекции по факторам риска	ОШ (95% ДИ) после коррекции по всем факторам
Первичная конечная точка	2,3 (1,2–4,4)	2,3 (1,1–4,6) ¹	3,0 (1,4–6,5)
Рестернотомия по поводу кровотечений	2,1 (0,9–5,0)	2,2 (0,9–5,4) ²	2,0 (0,7–5,4)
Смерть или остановка сердца в послеоперационном периоде	5,7 (1,9–17,7)	5,5 (1,4–21,4) ¹	14,4 (2,5–82,7)
Послеоперационные ИМ	5,0 (2,0–12,5)	5,0 (1,8–14,2) ¹	6,4 (2,0–20,1)
Послеоперационные ТИА/ОНМК по ишемическому типу	1,1 (0,4–3,3)	1,2 (0,4–3,8) ¹	1,5 (0,4–5,2)

¹ Коррекция по возрасту, наличию острого коронарного синдрома, цереброваскулярных событий в анамнезе, хронической болезни почек, проведению ВАБК, применению ИК, ранее перенесенному КШ, наличию стенозов сонных артерий, предоперационному применению гепаринов, количеству имплантированных коронарных шунтов и предоперационному уровню гемоглобина.

² Коррекция по возрасту, наличию в анамнезе ФП, применению ИК, применению антиагрегантов в предоперационном периоде, количеству имплантированных шунтов, предоперационному уровню тромбоцитов, гемоглобина и тромбинового времени.

Таблица 6

Результаты процедуры подгонки кривой (curve estimation)

Модель	Константа	B (B ₁)	B ₂	R	R ²	Скорректированный R ²	p для константы	p для B	p для B ₂
Первичная конечная точка									
Линейная	16,2	-2,6	-	0,60	0,36	0,25	0,02	0,12	-
Квадратичная	36,2	-18,1	2,4	0,90	0,80	0,73	0,003	0,01	0,02
Рестернотомия									
Линейная	0,4	0,6	-	0,48	0,23	0,11	0,78	0,23	-
Квадратичная	1,0	0,1	0,1	0,49	0,24	-0,07	0,80	0,96	0,87

риском развития событий, относящихся к первичной конечной точке (ОШ 3,0, 95% ДИ 1,4–6,5), чем у пациентов, имеющих ИМТ 25,0 и более. При оценке потребности в рестернотомии по поводу кровотечений выявлена тенденция к более частому проведению повторных операций в группе пациентов с недостаточной или нормальной массой тела (ОШ 2,0, 95% ДИ 0,7–5,4). При определении риска развития отдельных послеоперационных событий было выявлено, что взаимосвязь ИМТ и осложнений КШ справедлива для кардиоваскулярных, но не цереброваскулярных событий.

Далее мы проверили возможность нелинейности взаимосвязи массы тела с исходами и осложнениями КШ. По результатам проведенного анализа (табл. 6) было выявлено, что линейная модель слабо описывает исходы (первичную конечную точку) КШ (скорректированный $R^2=0,25$, $p=0,12$), в то время как квадратичная модель обладает лучшей прогностической значимостью, объясняя 72,6% наблюдений ($p=0,02$). Но ни одна из протестированных моделей не обладала прогностической значимостью в отношении потребности в проведении рестернотомии (скорректированный R^2 линейной модели 0,11, $p=0,23$, скорректированный R^2 для квадратичной модели $-0,07$, $p=0,51$). Указанные данные могут свидетельствовать в пользу того, что не только недостаточная, но и значимо избыточная масса тела обладает неблагоприятной прогностической значимостью в отношении развития ранних послеоперационных ишемических сосудистых событий.

Таким образом, мы продемонстрировали наличие взаимосвязи между массой тела пациента и риском развития послеоперационных церебро- и кардиоваскулярных событий и смерти; эта взаимосвязь может иметь нелинейный характер. Также было выявлено наличие тенденции к более частому проведению рестернотомии у пациентов с ИМТ менее 25,0.

Обсуждение

Мы продемонстрировали неблагоприятное влияние недостаточной или нормальной массы тела на результаты операций КШ: трехкратное увеличение риска развития послеоперационных церебро- и кардиоваскулярных событий в группе пациентов с ИМТ менее 25,0 (скорректированное ОШ 3,0, 95% ДИ 1,4–6,5). Кроме того, была отмечена тенденция повышения частоты рестернотомий по поводу кровотечений среди пациентов этой группы (скорректированное ОШ 2,0, 95% ДИ 0,7–5,4).

В большинстве исследований, посвященных взаимосвязи исходов КШ и массы тела пациента, внимание фокусировалось на протективном эффекте ожирения в отношении частоты развития геморрагических осложнений и потребности в геотрансфузиях. Несмотря на то что в отдельных работах сообщалось о сопоставимом риске развития послеоперационных кровотечений у пациентов с ожирением и без него [8], большинство авторов продемонстрировали, что реоперации по поводу послеоперационных кровотечений в основном

проводились в группах пациентов с недостаточной массой тела [9, 10], в то время как пациентам с ожирением, в том числе морбидным, крайне редко требовалось выполнение рестернотомий по поводу геморрагических осложнений [11, 12]. Было показано, что частота послеоперационных кровотечений и потребность в геотрансфузиях снижались при повышении ИМТ пациента [13], и некоторые авторы высказывают предположение, что масса тела отрицательно коррелирует с частотой развития геморрагических осложнений [14]. Ряд авторов считает, что причиной этого является дилуционный эффект ИК вкупе с невысоким объемом циркулирующей крови у пациентов с низкой или нормальной массой тела [15] и, следовательно, более высокая степень ИК-ассоциированной коагулопатии [16]. Кроме того, нельзя не учитывать наличие прокоагуляционного состояния, отмечающегося при метаболическом синдроме и ожирении и характеризующегося повышенной концентрацией ряда факторов свертывания (фибриноген, тканевый фактор и фактор VII), ингибированием системы фибринолиза (повышение концентраций ингибитора активатора плазминогена I и снижение активности тканевого активатора плазминогена) и более высокой агрегационной способностью тромбоцитов вследствие наличия гиперлипидемии и эндотелиальной дисфункции [17, 18]. Указанные характеристики пациентов с ожирением могут объяснить снижение частоты геморрагических осложнений и потребности в реоперациях по поводу кровотечений, хотя не исключается возможность того, что лечащие хирурги могут иметь более высокий «порог» для возвращения пациента с ожирением в операционную по сравнению с пациентами без ожирения.

В ряде эпидемиологических исследований было показано, что между ИМТ и смертностью существуют криволинейные отношения [19, 20]. В метаанализе резуль-

татов 40 исследований, включивших суммарно 250 152 пациентов с ИБС со средним периодом наблюдения, равным 3,8 года [21], было продемонстрировано, что низкий ИМТ (менее 20) ассоциирован с общей и сердечно-сосудистой смертностью, которая была на 37 (95% ДИ 32–43%) и 45% (95% ДИ 16–81%) соответственно выше, чем среди пациентов с нормальной массой тела (ИМТ 20,0–24,9). Самые низкие показатели общей и сердечно-сосудистой смертности отмечались среди пациентов с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9). В то же время в отношении КШ-связанной смертности существуют противоречивые данные. Так, в ретроспективном исследовании 13 115 пациентов [22], подвергшихся КШ, было выявлено, что ожирение (ИМТ 30,0 и более) не было ассоциировано с послеоперационной смертностью (ОШ 1,1, 95% ДИ 0,9–1,5). В то же время ожирение было связано со сниженным риском развития послеоперационных кровотечений (ОШ 0,8, 95% ДИ 0,7–0,9) и более низкой потребностью в реоперациях по поводу кровотечений (ОШ 0,8, 95% ДИ 0,6–0,9) по сравнению с группой пациентов без ожирения (ИМТ менее 30,0).

Однако в большинстве работ продемонстрированы иные результаты. Например, в исследовании BARI было показано, что повышение ИМТ на 1 сопровождалось снижением риска развития госпитальных событий (смерти, ИМ, ОНМК и комы) на 5,5% [23], а Sh.-H. Sung и соавт. [24] продемонстрировали, что прогноз пациентов, перенесших КШ, линейно улучшался с возрастанием ИМТ (при повышении ИМТ на 1 ОШ 0,9, 95% ДИ 0,8–1,0). В ретроспективном когортном исследовании 10 590 пациентов, подвергшихся КШ, было обнаружено, что у пациентов с недостаточной массой тела (ИМТ менее 19) отмечался самый высокий риск смерти, а также продленной вентиляции легких, реопераций по поводу кровотечений и почечной недостаточности [25]. В исследовании,

проведенном S. Perrotta и соавт., было продемонстрировано, что самая высокая 30-дневная смертность после КШ (6%) отмечалась в группе пациентов с ИМТ 20 и менее, в то время как в группе пациентов с ИМТ 21–29 этот показатель составил 2% ($p=0,001$) [26]. В крупной работе (22 666 пациентов) E.V. Potarov и соавт. было показано, что лучшая 30-дневная выживаемость после КШ (с вмешательством на клапанном аппарате или без него) была отмечена в группе пациентов с ИМТ 33,0–33,9 [27].

Более того, в ряде проведенных работ [28] (что соответствует и нашим данным, высказывалось предположение нелинейности связи массы тела и ранних результатов КШ (U-образные взаимоотношения), кроме того, авторы предположили, что именно этот факт мог быть причиной неоптимального моделирования риска, отмеченного в некоторых ранее проведенных исследованиях. В работах, фокусирувавших внимание на исходах КШ, проведенного у пациентов с ожирением III ст., продемонстрированы худшие результаты хирургического лечения в этой популяции пациентов по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела либо умеренное ожирение, и это может быть подтверждением высказанной гипотезы, что взаимоотношение между массой тела и сердечно-сосудистыми исходами имеет U-образную форму [29].

В настоящее время причины неблагоприятного влияния низкой или нормальной массы тела на краткосрочные исходы КШ полностью не объяснены. Предполагается, что это может быть связано с множеством факторов, например, нутриционным статусом пациента, активностью процессов катаболизма и соотношением процессов катаболизма и анаболизма, нейроэндокринной активацией и воспалительным статусом [30, 31]. Кроме того, J.C. Kovacic и соавт. на крупной популяции пациентов с диагностированной ИБС (суммарно 9993 пациента) проде-

монстрировали отрицательные связи ИМТ с уровнем кальцификации реваскуляризированных артерий [32].

Ограничения исследования

Наше исследование является ретроспективным нерандомизированным и не имеет контрольной группы. Наши данные являются результатом работы одного центра, что может не позволить экстраполировать полученные данные на клиническую практику других учреждений. Мы использовали ИМТ в качестве показателя массы жировой ткани. Тем не менее ряд авторов считают, что ИМТ может некорректно отражать объем и массу жировой ткани в организме человека. В крупном исследовании типа «случай-контроль», включившем данные 27 098 пациентов, было показано, что индекс «талия-бедро» обладал лучшей прогностической значимостью в отношении развития ИМ, чем ИМТ [33]. Более того, мы использовали целевой уровень ИМТ, равный 25, в качестве показателя, определяющего, имеется ли у пациента избыточная масса тела или ожирение либо недостаточная или нормальная масса тела, что также может быть причиной получения некорректных результатов. Так, G. Filardo и соавт. показали наличие связи между ИМТ и смертностью после проведенных операций КШ, однако лишь для 5 из использованных 10 способов категоризации ИМТ были показаны значимые результаты [34].

Литература/References

1. Mangano D. Multicenter study of perioperative ischemia research group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 1309–17.
2. Dorner T.E., Rieder A. Obesity paradox or reverse epidemiology: is high body weight a protective factor for various chronic conditions. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2010; 135 (9); 413–8.
3. Morse S.A., Gulati R., Reisin E. The obesity paradox and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12 (2): 120–6.
4. Simoons M.L., Maggioni A.P., Knatterud G., Leimberger J.D., de Jaegere P., van Domburg R. et al. Individual risk assessment for intracranial haemorrhage during thrombolytic therapy. *Lancet.* 1993; 342: 1523–8.

5. Kelly R.V., Hsu A., Topol E., Steinhubl S. The influence of body mass index on outcomes and the benefit of antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *J. Invasive Cardiol.* 2006; 18: 115–9.
6. Tokmakoglu H. Operative and early results of coronary artery bypass grafting in female patients in different body mass indexes. *J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 5: 119.
7. Criqui M.H., Klauber M.R., Barret-Conner E.L., Holdbrook M.J., Suarez L., Wingard D.L. Adjustment for obesity in studies of cardiovascular disease. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 685–91.
8. Gruberg L., Mercado N., Milo S., Boersma E., Disco C., van Es G.A. et al. Impact of body mass index on the outcome of patients with multivessel disease randomized to either coronary artery bypass grafting or stenting in the ARTS trial: The obesity paradox II? *Am. J. Cardiol.* 2005; 95: 439–44.
9. Habib R.H., Zacharias A., Schwann T.A., Riordan C.J., Durham S.J., Shah A. Effects of obesity and small body size on operative and long-term outcomes of coronary artery bypass surgery: a propensity-matched analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 79: 1976–86.
10. Rahmanian P.B., Adams D.H., Castillo J.G., Chikwe J., Bodian C.A., Filsoufi F. Impact of body mass index on early outcome and late survival in patients undergoing coronary artery bypass grafting or valve surgery or both. *Am. J. Cardiol.* 2007; 100: 1702–8.
11. Le-Bert G., Santana O., Pineda A.M., Zamora C., Lamas G.A., Lamelas J. The obesity paradox in elderly obese patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2011; 13: 124–7.
12. Tyson G.H., 3rd, Rodriguez E., Elci O.C., Koutlas T.C., Chitwood W.R., Jr, Ferguson T.B. et al. Cardiac procedures in patients with a body mass index exceeding 45: outcomes and long-term results. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 3–9.
13. Schwann T.A., Habib R.H., Zacharias A., Parenteau G.L., Riordan C.J., Durham S.J. et al. Effects of body size on operative, intermediate, and long term outcomes after coronary artery bypass operation. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 7: 521–30.
14. Nolan H.R., Ramaiah Ch. Effect of body mass index on postoperative transfusions and 24-hour chest-tube output. *Int. J. Angiol.* 2011; 20: 81–6.
15. Shevde K., Pagala M., Tyagaraj C., Udeh C., Punjala M., Arora S. et al. Preoperative blood volume deficit influences blood transfusion requirements in females and males undergoing coronary bypass graft surgery. *J. Clin. Anesth.* 2002; 14: 512–7.
16. Sun X., Hill P.C., Bafi A.S., Garcia J.M., Haile E., Corso P.J. et al. Is cardiac surgery safe in extremely obese patients (body mass index 50 or greater)? *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 87: 540–7.
17. Andersen P. Hypercoagulability and reduced fibrinolysis in hyperlipidemia: Relationship to the metabolic cardiovascular syndrome. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992; 20 (Suppl. 8): S29–S31.
18. Nieuwdorp M., Stroes E.S., Meijers J.C., Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2005; 5: 155–9.
19. Flegal K.M., Graubard B.I., Williamson D.F., Gail M.H. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005; 293: 1861–7.
20. McGee D.L. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann. Epidemiol.* 2005; 15: 87–97.
21. Romero-Corral A., Montori V.M., Somers V.K., Korinek J., Thomas R.J., Allison T.G. et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet.* 2006; 368: 666–78.
22. Alam M., Siddiqui S., Lee V.-V., Elayda M.A., Nambi V., Yang E.Y. et al. Isolated coronary artery bypass grafting in obese individuals – A propensity matched analysis of outcomes. *Circ. J.* 2011; 75: 1378–85.
23. Gurm H.S., Whitlow P.L., Kipm K.E. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes in patients undergoing coronary revascularization: Insights from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 834–40.
24. Sung Sh.-H., Wu T.-Ch., Huang Ch.-H., Lin Sh.-J., Chen J.-W. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Heart.* 2011; 97: 648–54.
25. Engel A.M., McDonough S., Smith J.M. Does an obese body mass index affect hospital outcomes after coronary artery bypass graft surgery? *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 1793–800.
26. Perrotta S., Nilsson F., Brandrup-Wognsen G., Jeppsson A. Body mass index and outcome after coronary artery bypass surgery. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2007; 48 (2): 239–45.
27. Potapov E.V., Loebe M., Anker S., Stein J., Bondy S., Nasseri B.A. et al. Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 1933–41.
28. Wagner B.D., Grunwald G.K., Rumsfeld J.S., Hill J.O., Ho P.M., Wyatt H.R. et al. Relationship of body mass index with outcomes after coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 84: 10–6.
29. Bucholz E.M., Rathore S.S., Reid K.J., Jones P.G., Chan P.S., Rich M.W. et al. Body mass index and mortality in acute myocardial infarction patients. *Am. J. Med.* 2012; 125 (8): 796–803.
30. Kastorini C.M., Panagiotakos D.B. The obesity paradox: Methodological considerations based on epidemiological and clinical evidence – New insights. *Maturitas.* 2012; 72 (3): 220–4.
31. Von Haehling S., Lainscak M., Springer J., Anker S.D. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharmacol. Ther.* 2009; 121 (3): 227–352.

32. Kovacic J.C., Lee P., Baber U., Karajgikar R., Evrard S.M., Moreno P. et al. Inverse relationship between body mass index and coronary artery calcification in patients with clinically significant coronary lesions. *Atherosclerosis*. 2012; 221 (1): 176–82.
33. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Bautista L., Franzosi M.G., Commerford P. et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet*. 2005; 366: 1640–9.
34. Filardo G., Hamilton C., Hamman B., Ng H.K., Grayburn P. Categorizing BMI may lead to biased results in studies investigating in-hospital mortality after isolated CABG. *J. Clin. Epidemiol.* 2007; 60 (11): 1132–9.

Поступила 21.05.2014

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-009.72:616.155.2:615.273

Метаболические особенности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией, резистентных и чувствительных к аспирину

И.Ю. Гринштейн¹, А.А. Савченко^{1,2}, Ю.И. Гринштейн¹, Е.А. Савченко¹

¹ ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ; ул. Партизана Железняка, 1, Красноярск, 660022, Российская Федерация;

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» СО РАМН; ул. Партизана Железняка, 3г, Красноярск, 660022, Российская Федерация

Гринштейн Игорь Юрьевич, канд. мед. наук, докторант;

Савченко Андрей Анатольевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН;

Гринштейн Юрий Исаевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, e-mail: grinstein.yi@mail.ru;

Савченко Елена Алексеевна, канд. мед. наук, доцент

Цель. Определить уровни активности никотинамиддинуклеотид- и никотинамиддинуклеотидфосфат-зависимых (НАД- и НАДФ-зависимых соответственно) дегидрогеназ в тромбоцитах у аспириночувствительных (АЧБ) и аспирирезистентных (АРБ) больных стенокардией II–IV функциональных классов (ФК).

Материал и методы. У 102 пациентов мужского пола со стенокардией II–IV ФК в возрасте от 38 до 73 лет определялись показатели гемостаза на терапии аспирином в дозе 75–150 мг/сут. Функцию тромбоцитов оценивали методом оптической агрегометрии с определением спонтанной и индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов. В зависимости от подавления агрегации тромбоцитов все пациенты были разделены на две группы: чувствительные ($n = 48$) и резистентные ($n = 54$) к аспирину. Группы были сопоставимы по количеству больных разных функциональных классов. Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли на биохемилюминесцентном анализаторе БХЛ-3606М (СКТБ «Наука», Красноярск). Изучалась активность ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФ-МДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции (НАДН – никотинамиддинуклеотид восстановленный) лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДФ-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР).