

*Барташевич Г. М., Смоленская О. Г.***АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ  
У БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА**

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Цель работы — оценить шансы кардиоваскулярных событий у пациентов молодого и среднего возраста с нарушением пуринового обмена (НПО) без клинических проявлений ИБС. Уточнение взаимосвязи отдельных факторов риска с использованием спиральной компьютерной коронароангиографии (КТ КАГ) может облегчить диагностику атеросклероза на ранних стадиях, до развития клинических проявлений ИБС, что позволит своевременно начать профилактику клинически значимых сосудистых событий. Было установлено, что шансы развития атеросклероза коронарных артерий у больных с НПО достоверно выше, чем в группе сравнения. Сочетание НПО и артериальной гипертензии приводит к значительному увеличению шансов развития коронарного атеросклероза у пациентов молодого и среднего возраста без клинических проявлений ИБС. Таким образом, выявление НПО у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией позволяет выделить пациентов с НПО в группу повышенного кардиоваскулярного риска и обосновать проведение профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** отношение шансов, артериальная гипертензия, нарушение пуринового обмена, кардиоваскулярный риск

Ранее было показано, что метаболический синдром (МС), обуславливающий нарушения углеводного, пуринового и липидного обмена, частое развитие тяжелых сосудистых осложнений (острый инфаркт миокарда и ишемический инсульт) делает наиболее актуальным максимально раннее выявление патологии коронарных артерий у пациентов с нарушением пуринового обмена (НПО) [1–4]. До настоящего времени нет четкого единого представления об особенностях механизмов развития атеросклероза у больных с различными метаболическими нарушениями (ожирение, подагра, неалкогольный стеатогепатит, сахарный диабет 2 типа и пр.). Показано, что коррекция модифицируемых факторов риска (курение, ожирение, гиподинамия, алкоголь, стресс, АД и пр.) приносит пользу пациентам с высоким кардиоваскулярным риском (КВР). Тем не менее, в силу большей распространенности, наибольшее число летальных исходов наблюдается у лиц с невысоким исходным риском КВР (так называемый парадокс Роуза) [5].

Имеется небольшое количество больных с выраженными изменениями сосудов без клиники ИБС и, наоборот, с клиническими проявлениями ИБС и нормальными неизменными коронарными артериями по данным классической инвазивной коронарографии [6, 7]. Поэтому уточнение взаимосвязи отдельных факторов риска с данными прямого рентгеноконтрастного исследования коронарных артерий с использованием спиральной КТ КАГ может облегчить диагностику атеросклероза на ранних стадиях, до развития клинических проявлений ИБС, что позволит предпринять ряд профилактических мер и препятствовать прогрессированию патологического процесса [8, 9].

**Цель исследования:** оценить риск развития кардиоваскулярных событий у пациентов молодого и среднего возраста с нарушением пуринового обмена без клинических проявлений ИБС.

**Материалы и методы**

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия было включено 140 мужчин в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст пациентов составил  $48,09 \pm 5,11$  лет) с артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией, госпитализированных в стационар по поводу гипертонической болезни, подагры, остеохондроза и других некардиологических заболеваний. Методом минимизации различий (пол, возраст, уровень АД, курение, показатели липидного спектра, избыточный вес, прием гипотензивных препаратов) для 70 пациентов с НПО (основная группа) были подобраны пары с АГ и дислипидемией без НПО

(группа сравнения). Основным критерием исключения из исследования было наличие ИБС. Основные клинические характеристики достоверно не различались в основной и группе сравнения.

В ходе исследования проводилась оценка антропологических параметров: роста, веса, значение ИМТ (индекс Кетле) в  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Уровень артериального давления (АД) определялся по методу Короткова Н. С. ручным методом в дневное время, в состоянии покоя, в положении сидя. Артериальная гипертензия диагностировалась при величинах дневного САД выше 140 мм рт. ст. и ДАД выше 90 мм рт. ст. Для оценки изменений пуринового обмена определялся уровень мочевой кислоты (МК) сыворотки крови колориметрическим ферментативным методом. Содержание МК в крови, превышающее 0,42 ммоль/л у мужчин расценивалось как проявление гиперурикемии в 2 клинических вариантах — бессимптомная гиперурикемия и подагра. Диагноз подагры был верифицирован согласно критериям ВОЗ 2000 г. Проводилось исследование липидного спектра — общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности (ХСЛВП, ХСЛНП, ХСЛОНП), ферментативным способом на биохимическом анализаторе «Synchro CX» с использованием реактивов «CX Multi Calibrator». Коэффициент атерогенности рассчитывался по формуле  $\text{ОХС-ХСЛПВП}/\text{ХСЛВП}$ , за норму приняты значения  $<3,0$ . Также было уделено внимание анамнестическим данным — наследственный анамнез по ИБС, артериальной гипертензии, ожирению, подагре; наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем, в частности, пивом), малоподвижный образ жизни; пристрастие к продуктам питания, богатыми пуринами. Каждому пациенту проводилась КТ КАГ с последующим анализом полученных данных с использованием количественной оценки и трактовки фактора Агатстона.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ «Excel», «SPSS Inc.» (версия 10) на персональном компьютере с применением методов корреляционного анализа для непараметрических данных. Результаты были представлены в виде среднеарифметического значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm a$ ), а также в процентах. При сравнении количественных признаков более двух групп использовался дисперсионный анализ. Различия считались достоверными при вероятности  $P < 0,05$ . Отношение шансов рассчитывалось с помощью программы «Epicalc».

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом городской больницы №41 г. Екатеринбурга.

**Результаты**

У обследованных больных были выявлены все основные факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза: дислипидемия, АГ, избыточная масса тела, курение. При исследовании 140 человек АГ была выявлена у 112 (80,0%) из них, патологию коронарных сосудов имели 70 (62,5%) человек, содержание кальция  $>75$  перцентилей было у 21 (18,75%) человек. Чаще поражается передняя межжелудочковая артерия/ПМЖА (у 51 пациента — 45,54%), реже наблюдалась патология правой коронарной артерии/ПКА (25 больных — 22,32%). Многососудистое поражение выявлено у 31 человека (27,68%).

Значительно меньше изменений было у пациентов без АГ: патология коронарных артерий обнаружена у 11 больных (39,29%), содержание кальция более 75 перцентилей было выявлено у 2 пациентов (7,14%), несколько реже поражалась ПМЖА у 8 (28,57%) больных, по сравнению с ПКА — 4 больных (14,29%), многососудистое поражение было у 2 пациентов (7,14%).

В таблице 1 представлены результаты анализа вероятности выявления коронарного атеросклероза при наличии артериальной гипертензии.

Таблица 1  
Отношения шансов развития атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов с АГ и без АГ

Коронарографические показатели	АГ, 112 чел, n (%) 1	Без АГ, 28 чел, n (%) 2	ОШ (95% ДИ)	P <sub>1-2</sub>
Патология коронарных артерий	70 (62,5)	11 (39,29)	2,58 (1,12–5,95)	<0,05
Прогностически значимое содержание кальция (>75 проц.)	21 (18,75)	2 (7,14)	3,00 (0,68–13,3)	0,165
Локализация: ПМЖА ПКА	51 (45,54) 25 (22,32)	8 (28,57) 4 (14,29)	2,09 (0,86–5,07) 1,72 (0,56–5,34)	0,135 0,441
Распространенность: 2–4 сосуда	31 (27,68)	2 (7,14)	4,98 (1,14–21,7)	<0,05

Как следует из приведенных данных, шанс выявления атеросклеротической патологии коронарных артерий у гипертоников достоверно выше, чем у нормотоников (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,12–5,95),  $p < 0,05$ . Достоверно преобладает вероятность многососудистого поражения у пациентов с артериальной гипертензией (ОШ 4,98; 95% ДИ 1,14–21,66),  $p < 0,05$ . На рисунке 1 дано изображение ОШ по основным показателям атеросклеротического поражения сосудов.

Избыточную массу тела или ожирение (ИМТ>25) имели 108 больных (77,14%) из 140 наблюдавшихся. Из них патология коронарных сосудов была выявлена у 67 (62,04%) человек. Прогностически значимое содержание кальция >75 процентилей было у 21 (19,44%) больных. Поражение ПМЖА и ПКА обнаружено у 51 (47,22%) и 26 (24,07%) больных, соответственно. Многососудистое поражение было у 30 (27,78%) пациентов.

Нормальная масса тела была у 32 (22,86%) пациентов. Патологию имели 14 человек (43,75%). Прогностически значимое для развития ИБС содержание кальция в коронарных сосудах было установлено у 2 больных (6,25%), поражение ПМЖА и ПКА у 8 и 3 пациентов (25,0 и 9,38% соответственно). Значительно реже выявлялось многососудистое поражение — у 3 пациентов (9,38%).

Отношение шансов выявления основных атеросклеротических изменений в коронарных сосудах представлено в табл. 2.

Шанс выявления коронарного атеросклероза был выше у больных с избыточной массой тела и ожирением и разница по сравнению с группой больных, имеющих нормальный вес, достоверна. Как следует из приведенных данных, отмечается достоверный шанс наиболее частой локализации атеромы в ПМЖА (ОШ 2,68; 95% ДИ 1,12–6,42) и многососудистого поражения (ОШ 3,72; 95% ДИ 1,07–12,88),  $p < 0,05$ .

По рисунку 2 можно говорить об увеличении шансов развития коронарного атеросклероза у больных с данным фактором риска.

ДЛП является хорошо изученным и доказанным ФР развития атеросклероза. Патология коронарных артерий была выявлена у 54 больных (67,5%) из 80, имеющих ДЛП, и у 27 (45,0%) из 60 больных с нормальным липидным обменом.

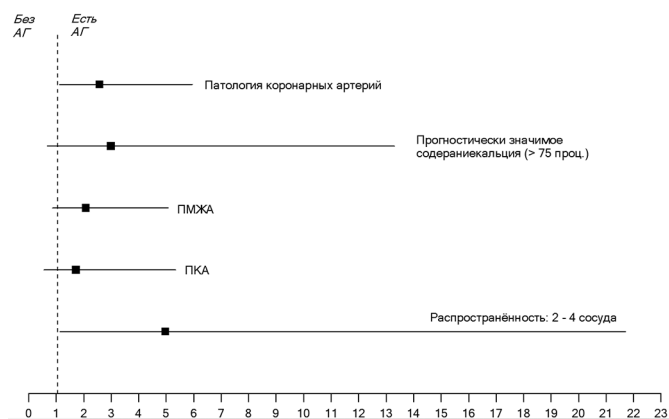


Рисунок 1. Отношение шансов атеросклеротического поражения сосудов у больных с АГ и без АГ

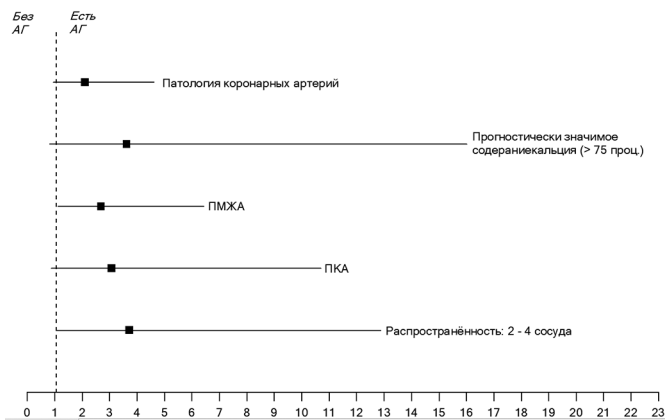


Рисунок 2. Частота развития коронарного атеросклероза у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

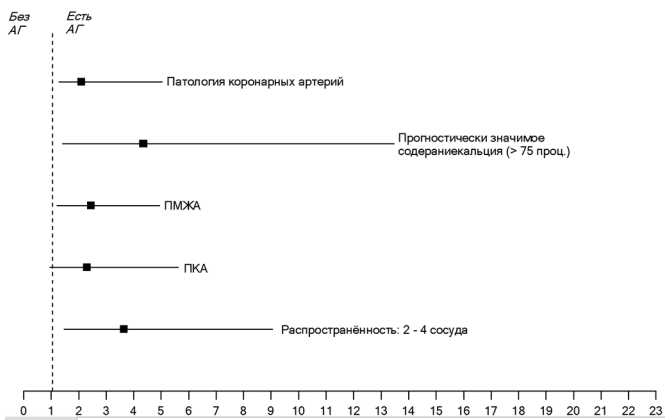


Рисунок 3

Отношение шансов развития атеросклеротических изменений у пациентов с ДЛП и без ДЛП

Таблица 2

Отношения шансов развития атеросклеротических изменений коронарных артерий у пациентов с избыточной массой тела и ожирением

Коронарографические показатели	Ожирение и избыточная масса тела, 108 чел, n (%) 1	Нормальная масса тела, 32 чел, n (%) 2	ОШ (95% ДИ)	P <sub>1-2</sub>
Патология коронарных артерий	67 (62,04)	14 (43,75)	2,10 (0,95–4,62)	0,071
Прогностически значимое содержание кальция (>75 проц.)	21 (19,44)	2 (6,25)	3,62 (0,82–16,01)	0,103
Локализация: ПМЖА ПКА	51 (47,22) 26 (24,07)	8 (25,0) 3 (9,38)	2,68 (1,12–6,42) 3,07 (0,88–10,69)	<0,05 0,085
Распространенность: 2–4 сосуда	30 (27,78)	3 (9,38)	3,72 (1,07–12,88)	<0,05

У пациентов с ДЛП отмечается достоверный повышенный шанс выявления патологии коронарных артерий (ОШ 2,54; 95% ДИ 1,28–5,04), прогностически значимое содержание кальция более 75 процентилей (ОШ 4,36; 95% ДИ 1,41–13,48), локализация атеросклеротических бляшек в ПМЖА (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,22–4,94) и многососудистое поражение (ОШ 3,65; 95% ДИ 1,47–9,05),  $p < 0,05$ .

По рис. 3 наглядно выявлено увеличение шансов развития атеросклеротического процесса при дислипидемии, как одного из факторов риска кардиоваскулярной патологии.

Более 10 сигарет в день выкуривало 102 пациента (72,86%) из 140. Атеросклеротическая патология коронарных артерий выявля-

на у 68 больных (66,67%). Прогностически значимое для развития ИБС содержание кальция определялось у 21 пациента (20,59%). Преимущественное поражение ПМЖА (50 больных — 49,02%) по сравнению с ПКА (24 пациента — 23,53%). Многососудистое поражение выявлено у 27 пациентов — 24,67%. Отношение шансов развития коронарного атеросклероза при наличии этого фактора риска представлено в таблице 4.

Некурящих пациентов выявлено 38 человек (27,14%) из 140 исследуемых. Патология коронарных артерий выявлена у 13 пациентов (34,21%). Прогностически значимое для развития ИБС содержание кальция определялось у 2 человек (5,26%). Также чаще поражалась ПМЖА — у 9 пациентов (23,68%) и реже ПКА — 5 больных (13,16%). Многососудистое поражение выявлено у 6 человек (15,79%).

Таблица 3

Отношение шансов развития атеросклеротических изменений у пациентов с ДЛП и без ДЛП

Коронарографические показатели	ДЛП, 80 чел., n (%) 1	Без ДЛП, 60 чел., n (%) 2	ОШ (95%ДИ)	P <sub>1-2</sub>
Патология коронарных артерий	54 (67,50)	27 (45,0)	2,54 (1,28–5,04)	<0,05
Прогностически значимое содержание кальция (>75 проц.)	19 (23,75)	4 (6,67)	4,36 (1,41–13,48)	<0,05
Локализация: ПМЖА	41 (51,25)	18 (30,0)	2,45 (1,22–4,94)	<0,05
ПКА	21 (26,25)	8 (13,33)	2,31 (0,95–5,63)	0,090
Распространенность: 2–4 сосуда	26 (32,5)	7 (11,67)	3,65 (1,47–9,05)	0,090

Таблица 4

Отношения шансов развития атеросклеротических изменений у пациентов, выкуривающих более 10 сигарет в день

Коронарографические показатели	Курение, 102 чел., n (%) 1	Не курят, 38 чел., n (%) 2	ОШ (95% ДИ)	P <sub>1-2</sub>
Патология коронарных артерий	68 (66,67)	13 (34,21)	3,85 (1,77–8,37)	<0,05
Прогностически значимое содержание кальция (>75 проц.)	21 (20,59)	2 (5,26)	4,67 (1,06–20,58)	<0,05
Локализация: ПМЖА	50 (49,02)	9 (23,68)	3,10 (1,35–7,13)	<0,05
ПКА	24 (23,53)	5 (13,16)	2,03 (0,72–5,71)	0,242
Распространенность: 2–4 сосуда	27 (26,47)	6 (15,79)	1,92 (0,73–5,04)	0,263

По отношению шансов развития коронарного атеросклероза было установлено достоверное преимущество группы курящих больных (ОШ 3,85; 95% ДИ 1,77–8,37). У курящих пациентов был достоверно выше шанс обнаружения повышенного содержания кальция в коронарных сосудах (ОШ 4,67; 95% ДИ 1,06–20,58) и достоверно выше шанс поражения ПМЖА (ОШ 3,10; 95% ДИ 1,35–7,13), p 0,05.

Как следует из рисунка 4, почти по всем проанализированным позициям развития атеросклероза некурящие пациенты имеют значительные преимущества.

В клинической практике очень часто имеет место сочетание различных факторов риска. В связи с этим была сделана попытка установить, насколько выше шанс развития атеросклероза у больных с НПО и АГ по сравнению с пациентами без этих ФР. Для решения этой задачи были выделены из основной и группы сравнения этой задачи с АГ и сравнены шансы развития патологических изменений в сосудах в 4 подгруппах:

- 1 группа — пациенты с НПО, без АГ (14 больных);
- 2 группа — пациенты без НПО, с АГ (56 больных);
- 3 группа — пациенты без НПО и без АГ (14 больных);
- 4 группа — пациенты с НПО и АГ (56 больных), (см. табл. 5).

Как следует из таблицы 5, шанс выявления атеросклеротических изменений коронарных артерий был достоверно выше и при наличии НПО, и при наличии АГ по сравнению с группой больных без этих факторов риска: ОШ2/3 4,23 (95% ДИ 1,11–16,09). По частоте поражения ПМЖА и многососудистому распространению атеросклеротических изменений в коронарных сосудах про-

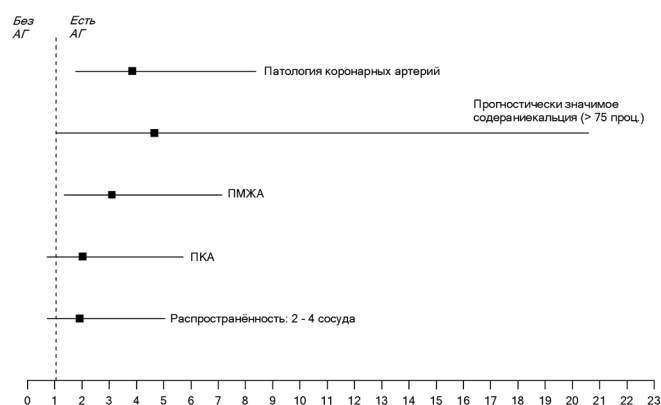


Рис. 4. Частота развития коронарного атеросклероза у группы курящих пациентов.

слеживается явное преимущество у больных с наличием факторов риска, более выраженное при НПО. Сочетание двух факторов риска (НПО и АГ) приводит к еще более значительному увеличению шанса развития атеросклероза. Отношение шансов выявления патологических изменений в коронарных артериях составляет ОШ 4/3 11 (95% ДИ 2,8–43,22) по сравнению с группой больных без этих факторов риска.

Таблица 5

Отношение шансов развития коронарного атеросклероза у больных с различными факторами риска

Коронарографические по показателям	ОШ 1/3 (95% ДИ)	ОШ 2/3 (95% ДИ)	ОШ 4/3 (95% ДИ)
Патология коронарных артерий	2,75 (0,56–13,59)	4,23 (1,11–16,09)*	11 (2,80–43,22)*
Содержание Са (>75 процентилей)	5,80 (0,28–119,22)	3,73 (0,22–63,97)	10,83 (0,67–175,35)
Локализация: ПМЖА	2,40 (0,39–14,88)	3,33 (0,71–15,56)	8,61 (1,8–39,99)*
ПКА	1,00 (0,13–7,69)	1,00 (0,20–5,06)	2,62 (0,56–12,31)
Распространенность: 2-4 сосуда	1,00 (0,06–15,99)	2,17 (0,27–17,62)	9,06 (1,19–68,47)*

### Обсуждение

По данным литературы, риск развития ИБС у больных АГ и ГУ повышен в 3–5 раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией. Исследование RIUMA также показало, что уровень МК сыворотки — сильный предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [10]. В исследовании NHANES I установили, что уровень МК является независимым ФР смерти от сердечно-сосудистых причин, но не выявили значительной связи между уровнем МК и кардиоваскулярной заболеваемостью и что кажущаяся корреляция во многом объясняется лечением диуретиками [11]. Расхождение результатов исследования NHANES I и Фремингемского исследования, скорее всего, можно отнести за счет различий в популяциях пациентов, участвовавших в этих исследованиях [11, 12]. В проекте MONICA [13], проведенном в Германии (мужчины в возрасте 45–64 лет без сахарного диабета) была продемонстрирована прочная связь между уровнем сывороточной МК и риском смерти от всех причин, включая сердечно-сосудистые (но менее выраженная зависимость).

В проведенное исследование не были включены женщины в силу особенностей развития подагры и повышения кардиоваскулярного риска в постменопаузальном периоде.

По результатам исследования с более четкой визуализацией и оценкой состояния коронарных сосудов по КТ КАГ и статистической обработкой данных у пациентов без клинических признаков ИБС, имеющих очень низкий комплайнс по изменению образа жизни, можно проводить первичную профилактику ССЗ как самой частой причины летальности у лиц трудоспособного возраста на фоне НПО и АГ.

### Выводы

1. Сочетание НПО и АГ приводит к значительному увеличению шансов развития коронарного атеросклероза у пациентов молодого

го и среднего возраста без клинических проявлений ИБС.

2. Полученные результаты позволяют более адекватно оценить реальный риск КВС, не учитываемый стандартными методами.

3. Более точная оценка риска КВС позволяет среди больных с неосложненной АГ выделить пациентов с НПО в группу повышенного кардиоваскулярного риска для проведения профилактических мероприятий по изменению образа жизни (низкопуриновая диета, отказ от курения, коррекция веса, дислипидемии, АГ, повышение физической активности).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. ВНОК. Российский кардиологический журнал. – Приложение I. – 2012. – № 4(96).

2. Барскова В.Г., Елисеев М.С. Метаболический синдром при подагре. Вестник Российской Академии медицинских наук. 2008; 6: 29 - 32.

3. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонова Е.Л. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. Науч-практич ревматол. 2009; 1: 56 – 62.

4. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз от А.Л. Мясникова до наших дней. Кардиолог. вестник; 2010: 12 - 20.

5. Rose G. The strategy of preventive medicine/ Oxford: Oxford University Press 1992.

6. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. Изд. второе, переработ. М., Триада-Х; 2009: 248 с.

7. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. Атеросклероз и ДЛ; 2011 (1): 48 - 56.

8. Greenland P, Bonow PO, Brundage BH et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. JACC. 2007; 49 (3): 378 - 402.

9. Синицын В.Е. Мультиспиральная компьютерная томография: исследование коронарных артерий Текст. Синицын В.Е., Устюжанин Д.Ю. Болезни сердца и сосудов. 2006; Том 1 (1): 21-24.

10. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.

11. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 238: 2404–10.

12. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 11.

13. Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008 Mar 20.

Авторская справка

Барташевич Галина Михайловна

Ассистент кафедры факультетской терапии и эндокринологии

Смоленская Ольга Георгиевна

Заведующая кафедрой, доктор медицинских наук

Кафедра факультетской терапии и эндокринологии

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет

Российская Федерация, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина 3

usma@usma.ru

## *Bartashevich G. M., Smolenskaya O. G.* **ATHEROSCLEROTIC CHANGES OF CORONARY ARTERIES AT PATIENTS WITH PURINE METABOLISM DISORDERS**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Aim: to estimate the odds of cardiovascular events in young and middle age patients with purine metabolism disorders (PMD) without clinical manifestations of coronary heart disease (CHD). Specification of interrelation of separate risk factors with use of a spiral computer coronarangiogram can facilitate diagnosis of atherosclerosis at early stages, before development of clinical manifestations of CHD that will allow to take a number of preventive measures and to interfere with progressing of pathological process. Odds of coronary atherosclerosis have been shown significantly increased in PMD patients. PMD and arterial hypertension comorbidity is associated with significant increase of coronary atherosclerosis odds in patients of young and middle age without clinical manifestations of CHD. Thus, timely detection of PMD and arterial hypertension comorbidity subjects patients is conclusion gives the chance of carrying out preventive actions for change of a way of life and allocation of patients with NGO in group of the increased cardiovascular risk.

**Key words:** odds ratio, hypertension, Purine-Pyrimidine Metabolism, Inborn Errors, cardiovascular risk

#### REFERENCES

1. Diagnostika i korrakcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Rossijskie rekomendacii V peresmotr. VNOK. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – Prilozhenie I. – 2012. – № 4(96).

2. Barskova V.G., Eliseev M.S. Metabolicheskij sindrom pri podagre. Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk. 2008; 6: 29 - 32.

3. Il'ina A.E., Barskova V.G., Nasonova E.L. Podagra, giperurikemija i kardiovaskuljarnyj risk. Nauch-praktich revmatol. 2009; 1: 56 – 62.

4. Kuharchuk V.V., Tararak Je.M. Ateroskleroza ot A.L. Mjasnikova do nashih dnei. Kardiolog. vestnik; 2010: 12 - 20.

5. Rose G. The strategy of preventive medicine/ Oxford: Oxford University Press 1992.

6. Aronov D.M., Lupanov V.P. Ateroskleroza i koronarnaja bolezn' serdca. Izd. vtroe, pererabot. M., Triada-H; 2009: 248 s.

7. Aronov D.M., Lupanov V.P. Nekotorye aspekty patogeneza ateroskleroza. Ateroskleroza i DL; 2011 (1): 48 - 56.

8. Greenland P, Bonow PO, Brundage BH et al. ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring By Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. JACC. 2007; 49 (3): 378 - 402.

9. Sinicyn V.E. Mul'tispiral'naja komp'juternaja tomografija: issledovanie koronarnyh arterij. Tekst. Sinicyn V.E., Ustjuzhanin D.Ju. Bolezni serdca i sosudov. 2006; Tom 1 (1): 21-24.

10. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000; 36: 1072–8.

11. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000; 238: 2404–10.

12. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. Am. J. Epidemiol. 1985; 121: 11.

13. Meisinger C., Koenig W., Baumert J., Doring A. Uric Acid Levels Are Associated With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Independent of Systemic Inflammation in Men From the General Population. The MONICA/KORA Cohort Study. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol. 2008 Mar 20.

УДК 618.36. 612. 115.2

*Гребнева О. С., Зильбер М. Ю., Агаян Х. Г.*

## ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОК С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКОЙ ПЛАЦЕНТЫ, ИХ СВЯЗЬ С НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ТРОМБОФИЛИЯМИ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Резюме.** Цель — выявить взаимосвязь особенностей функционального состояния гемостаза с генетически-обусловленными тромбофилиями у женщин с преждевременной отслойкой плаценты. Материалы и методы. Обследованы 167 пациенток, из которых 117 человек составили основную группу — женщины с преждевременной отслойкой плаценты в сроке гестации от 22 до 41 недели; 50 пациенток составили группу контроля — женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, нормальными родами, в результате которых родился здоровый доношенный ребенок. Все женщины были обследованы на носительство мутаций генов системы гемостаза: мутация в гене фибриногена бета, мутация в гене коагуляционного фактора II, мутация в гене активатора плазминогена, мутация в генах фолатного цикла (MTHFR 677, MTGFR 1298). Также проводилось исследование состояния системы гемостаза, которое оценивалось по уровню МНО, АЧТВ, фибриногена, РФМК, количества тромбоцитов. Выводы. 1. Достоверно чаще в основной группе встречается мутация гена ингибитора активатора плазминогена 59,8% (70\117) vs 38% (19\50) и увеличивает шанс возникновения преждевременной отслойки плаценты в 2,42 раза [95% ДИ 1,21–4,8]. 2. Наиболее чувствительными к изменениям функциональной активности крови у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты являются тесты МНО и РФМК. Но относятся к диагностическим показателям среднего качества: АУС для МНО 0,61 для РФМК 0,63. 3. Корреляционной зависимости в изменениях показателей системы гемостаза с различными мутациями генов системы гемостаза не выявлено.

**Ключевые слова:** отслойка плаценты, тромбофилия, гемостаз, МНО, РФМК

### Введение

Преждевременная отслойка плаценты является акушерским осложнением, которое связано со значительным уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности [1, 2, 3]. По данным Областного перинатального центра г. Екатеринбурга, кровотечения в связи с отслойкой и предлежанием плаценты за последние пять лет регистрируются от 10,5 до 14,7 на 1000 родов [4]. В популяции отслойка плаценты различной степени, по данным ряда авторов, встречается примерно от 1 до 3% всех беременностей [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, крайне важным является выяснение причин ее происхождения и возможности предсказать столь опасное осложнение гестации. Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что необычайно выражена «многофакторность» патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Но, тем не менее, несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема ее патогенеза не может считаться окончательно решённой. Существует ряд доказательств, что преждевременная отслойка плаценты происходит в семьях. Так в 5% случаев отслойка плаценты происходила у родственников первой степени [13, 3]. Отслойка тяжелой степени была связана с двукратным риском преждевременной отслойки у сестер [7, 14], тогда как отслойки средней и легкой степени тяжести не увеличивали риск возникновения этой патологии у родственни-

ков [1]. Было определено, что женщины с анамнезом преждевременной отслойки плаценты имеют 7–20-кратный риск отслойки в последующих беременностях, и они должны входить в группу высокого риска [8]. Преждевременная отслойка плаценты рецидивирует в 3–17% после одного эпизода и в 19–25% после двух эпизодов [3, 9, 13, 14]. Учитывая эти данные, возникло предположение о наследственной предрасположенности к преждевременной отслойке плаценты. Ряд исследователей связывает данную патологию с генетически обусловленной тромбофилией [6, 10, 11, 15, 16, 17]. Несмотря на то, что статистико-популяционные исследования, посвященные роли врожденных дефектов гемостаза в этиологии преждевременной отслойки плаценты активно ведутся с середины 90-х годов, единого взгляда на эту проблему не выработано. В настоящее время наибольший интерес представляют следующие тромбофилии: наследственные — мутация гена MTHFR C677T, мутация гена MTHFR C1298T, полиморфизм гена PAI-1, мутация гена FV (Leiden), мутация гена фибриногена, мутация гена протромбина FII. Согласно вышеизложенному, мы считаем актуальным рассмотрение особенностей коагуляционного гемостаза у женщин, являющихся носителями наследственной тромбофилии и с преждевременной отслойкой плаценты во время беременности.

**Цель** — выявить взаимосвязь особенностей функционального состояния гемостаза с генетически-обусловленными тромбофилиями у женщин с преждевременной отслойкой плаценты.

### Материалы и методы

Клиническим материалом послужили результаты обследования 167 пациенток, из которых 117 человек составили основную группу — женщины с преждевременной отслойкой плаценты в сроке гестации от 22 до 41 недели; 50 пациенток составили группу контроля — женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, нормальными родами, в результате которых родился здоровый доношенный ребенок. В исследование вошли пациентки репродуктивного возраста (от 17 до 43 лет), госпитализированные в гинекологическое отделение МБУ ЦГКБ 24 и родильный дом МБУ ЦГКБ № 20.

Критериями исключения из основной группы явились: 1. Пациентки с преждевременной отслойкой плаценты на фоне предлежания плаценты; 2. Пациентки после ВРТ; 3. Пациентки с многоплодной беременностью; 4. Пациентки, у которых преждевременная отслойка плаценты возникла в результате механического воздействия (травма, криминальное вмешательство).

Структура преждевременной отслойки плаценты во время беременности в зависимости от срока гестации была следующей. В сроке от 22 до 27 недель беременности преждевременная отслойка плаценты произошла у 21 (17,9 %) женщин; в сроке от 28 до 36 недель беременности у 32 (27,3 %) человек; в сроке гестации от 37 до 41 недели у 64 (54,7%) женщин.

Все женщины были обследованы на носительство мутаций генов системы гемостаза: мутация в гене фибриногена бета, мутация в гене коагуляционного фактора II, мутация в гене активатора плазминогена, мутация в генах фолатного цикла (MTHFR 677, MTGFR 1298). Также проводилось исследование состояния системы гемостаза, которое оценивалось по уровню МНО, АЧТВ, фи-