

А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

Взаимосвязь между факторами кардиоваскулярного риска и уровнем циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца

Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи между кардиоваскулярными факторами риска и циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками популяций CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺ и CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследование включено 126 пациентов (54 мужчины) в возрасте 48–62 года с ангиографически подтвержденной ИБС и 25 здоровых волонтеров. Коронарная кальцификация, а также геометрические и композиционные параметры атером, локализованных в коронарных артериях, оценены с помощью рентгеноконтрастной компьютерной мультиспиральной томографии-ангиографии. Выраженность коронарной кальцификации градуировали по методу Агатстона. Экспрессию маркеров стволовых клеток (CD14, CD34, Tie2, CD45 и CD309) на поверхности мононуклеаров оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии с использованием моноклональных антител, меченных флуоресцеина изотиоцианатом и фикоэритрином. Циркулирующие прогениторные эндотелиоциты верифицировались как CD34⁺/CD309⁺-позитивные клетки при отсутствии коэкспрессии CD45. Для получения устойчивых скатерограмм анализировалось не менее 500 тыс. событий в каждой пробе. Количество оцененных мононуклеарных клеток стандартизировалось по отношению к общей концентрации CD45⁺-лейкоцитов. Анализ полученных данных показал наличие устойчивого тренда в отношении повышения уровня циркулирующих CD45⁺CD34⁺ мононуклеаров на фоне снижения концентрации субпопуляций CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺-лейкоцитов у пациентов с документированной ИБС по сравнению со здоровыми лицами. Не выявлено взаимосвязи между CD45⁺CD34⁺-мононуклеарами и наличием традиционных кардиоваскулярных факторов риска. Концентрации субпопуляций CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ эндотелиальных прогениторных клеток тесно ассоциировались с наличием сахарного диабета 2-го типа (относительный риск (ОР)=1,21; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,10–1,40; p=0,008), уровнем hs-C-реактивного протеина >2,54 мг/л (ОР=1,29; 95% ДИ 1,12–1,58; p=0,006), величиной индекса Агатстона (ОР=1,20; 95% ДИ 1,15–1,27; p=0,034), а также наличием ≥3 факторов кардиоваскулярного риска (ОР=1,31; 95% ДИ 1,12–1,49; p=0,008). Таким образом, снижение циркулирующего уровня субпопуляции эндотелиальных прогениторных клеток CD14⁺CD309⁺ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ в когорте пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС зависит от количества факторов кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки, коронарный атеросклероз, коронарная кальцификация, ишемическая болезнь сердца, кардиоваскулярные факторы риска.

Введение

Установлено, что ассоциация различных факторов кардиоваскулярного риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), гиперлипидемия, гиперурикемия, гипергликемия, ожирение, потенцируют свое негативное влияние в отношении возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения артерий (Loomans C.J. et al., 2004; Kränkel N. et al., 2005). Предполагается, что этот эффект опосредуется через механизмы мобилизации гематопозитических прогениторных клеток, обладающих ангиопозитическим потенциалом и препятствующих повреждению тканей при различных патологических процессах, таких как ишемия, реперфузия, воспаление, реакция отторжения

трансплантата и др. (George J. et al., 2004; Sobrino T. et al., 2007; Ravi S. et al., 2012; Singh N. et al., 2012). Необходимо отметить, что примитивные гематопозитические клетки обычно экспрессируют мононуклеарный антиген CD34⁺ и рецептор васкулярного эндотелиального фактора роста 2-го типа (vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-2), известный как CD309, при отсутствии панлейкоцитарного антигена CD45, на чем и основывается их идентификация (Hill J.M. et al., 2003; George J. et al., 2006). В ряде исследований продемонстрирована роль циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток гематопозитического происхождения в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний (Chen J.Z. et al., 2004; Ravi S. et al., 2012).

Так, установлено, что концентрация CD34⁺CD45⁺-клеток может повышаться у пациентов с нестабильной стенокардией, острым коронарным синдромом и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (Hill J.M. et al., 2003; Morishita T. et al., 2012). Вместе с тем зрелые эндотелиальные клетки могут дифференцироваться из активированных мононуклеаров, мобилизация которых из периферических тканей поддерживается широким спектром провоспалительных цитокинов (Adams V. et al., 2004; Banerjee S. et al., 2006). При этом CD34⁺CD45⁺-клетки негематопозитического происхождения фенотипически неотличимы от примитивных прогениторных клеток иного происхождения и функционально различаются только

способностью к колониеобразованию при культивировании (Vasa M. et al., 2001; Tamura H. et al., 2002). Это создает трудности при идентификации источника продукции эндотелиальных прогениторных клеток в случае верификации экспрессии антигена CD34 у CD45-негативных мононуклеаров. Более того, не получено подтверждения факта ассоциации между количеством циркулирующих CD34⁺CD45⁻клеток с одной стороны и выраженностью коронарного атеросклероза и выживаемостью пациентов — с другой. Это привело к попыткам верификации иных субпопуляций прогениторных эндотелиальных клеток, коэкспрессирующих наряду с антигеном CD34⁺ также VEGFR-2⁺, CD133⁺, CD14⁺ и Tie2⁺. Полагают, что в состав CD34-позитивных гранулоцитов, экспрессирующих лиганды васкулярного роста Tie2⁺ и VEGFR-2⁺, входят активированные мононуклеары негемопозитического происхождения, фенотипически отличающиеся дополнительной экспрессией антигена CD14. Для последних установлена ассоциация с распространенностью атеросклероза и выживаемостью пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда (Padfield G.J. et al., 2013).

Цель настоящего исследования — оценка взаимосвязи между кардиоваскулярными факторами риска и циркулирующими эндотелиальными прогениторными клетками популяций CD45⁻CD34⁺, CD45⁻CD34⁺CD14⁺CD309⁺ и CD45⁻CD34⁺CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пациентов с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Объект и методы исследования

В исследование включено 126 пациентов (54 мужчины) в возрасте 48–62 года с ангиографически подтвержденной асимптомной ИБС и 25 здоровых волонтера. Все участники дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. В качестве критериев исключения использовались Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия в протяжении 30 сут до включения в исследование; стенокардия напряжения IV функциональный класс (ФК); неконтролируемая АГ; сердечная недостаточность (СН) III–IV ФК; фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) <39%; декомпенсированный сахарный диабет (СД); необходимость в проведении инсулинотерапии; тяжелые заболевания печени и почек; онкологические заболевания; симптоматическая АГ; индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м² и <15 кг/м²; инфекционное заболевание в течение 3 нед до момента скринингования пациента; перенесенный геморрагический инсульт; черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследование; критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующие немедленного проведения аортокоронарного шунтирования или ангиопластики; уровень креатинина плазмы крови >440 мкмоль/л; скорость клубочко-

вой фильтрации (СКФ) <35 мл/мин/м²; любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании, а также отказ от участия в исследовании.

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека, Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики, Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, и законодательства Украины.

Мультиспиральная компьютерная томография-ангиография

Структура стенки коронарной артерии, а также геометрические и композиционные параметры атером были измерены с помощью контрастной спиральной компьютерной томографии-ангиографии (Bluemke D.A. et al., 2008) на сканере «Somatom Volum Zoom» («Siemens», Германия) с двумя рядами детекторов во время задержки дыхания в конце выдоха. После предварительного нативного сканирования проводили введение неионного контраста Омнипак («Amersham Health», Ирландия), который использовали для получения оптимального изображения коронарных артерий. Для проведения реконструкции изображения использовали аксиальные томографические срезы шириной 0,6 мм. Кальцификацию коронарных артерий количественно оценивали путем расчета индекса Агатстона (Agatston score index) и измерением массы кальцификации (Agatston A.S., Janowitz W.R., 1994). Определяли наличие кальцифицированных атером (calcified plaque — CAP), некальцифицированных атеросклеротических бляшек высокой плотности (high density non-calcified plaque — HD-NCP) и некальцифицированных атеросклеротических бляшек низкой плотности (low density (LD)-NCP). Наличие кальцифицированных атером оценивали при уровнях ≥ 150 HU (Hounsfield units — единицы Хаусфилда), для HD-NCP — в пределах от +30 до +149 HU и для LD-NCP — в пределах от -100 до +30 HU (Budoff M.J. et al., 2006; Agatston A.S. et al., 1990).

Оценку внутрисердечной кардиогемодинамики осуществляли с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу на аппарате «ACUSON» («Siemens», Германия) в В-режиме эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечно-диастолический и конечно-систолический объемы ЛЖ измерялись планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда — методом цилиндров. ФВ ЛЖ оценивали в соответствии с требованиями Американ-

ского эхокардиографического общества (American Society of Echocardiography) (Schiller N.B. et al., 1989).

Вычисление СКФ проводили с использованием формулы MDRD (Levey A.S. et al., 2009).

Измерение уровней мочевой кислоты, высокочувствительного С-реактивного протеина (СРП), общего холестерина (ХС) и его фракций. Образцы крови для последующего определения уровней мочевой кислоты, высокочувствительного (high sensitive) СРП, общего ХС и его фракций отбирали в утренние часы (07:00–08:00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течение 3 мин. После этого плазму крови немедленно замораживали, а затем хранили при температуре не более -35 °С. Концентрацию hs-СРП измеряли нефелометрическим методом на автоматическом анализаторе «Olympus AU640» («Olympus Diagnostic Systems Group», Япония). Содержание мочевой кислоты определяли ферментативным методом на анализаторе «Synchron LX20» («Beckman Coulter», США). Концентрацию общего ХС и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Содержание ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald.

Идентификация фракций мононуклеарных и эндотелиальных прогениторных клеток

Фенотипирование популяций мононуклеарных клеток осуществляли методом проточной цитофлуориметрии с помощью моноклональных антител, меченных флуорохромами FITC (fluorescein isothiocyanate) — флуоресцеин изотиоцианат) или двойной меткой FITC/PE (phycoerythrin — фикоэритрин) (BD Biosciences, США), к антигенам CD45, CD34, CD14, Tie2 и CD309 (VEGFR2) по методологии HD-FACS (High-Definition Fluorescence Activated Cell Sorter) с обязательным удалением эритроцитов лизирующим буфером (Tung J.W. et al., 2004). Для каждой из проб анализировали 500 тыс. событий. Циркулирующие эндотелиальные прогениторные клетки определялись как CD45⁻CD34⁺. Для идентификации субпопуляций эндотелиальных прогениторных клеток, коэкспрессирующих антиген CD14, дополнительно определяли антигены CD309 (VEGFR2) и Tie2. Результаты скатерограмм, полученные при продольном и поперечном рассеивании лазерного луча в проточном цитофлуориметре, подвергали анализу с использованием принципа Буля (Boolean principles) для двойных или тройных позитивных событий. Общее количество идентифицированных клеток стандартизировали по отношению к концентрации циркулирующих CD45⁺-лейкоцитов.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20 («SPSS Inc», США). Все данные были представлены как среднее (M)

и ошибка средней величины ($\pm m$) или 95% доверительный интервал (ДИ), медиана (Me) и межквартильный интервал. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t -критерий Стьюдента или U -критерий Манна — Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнение категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 -теста и точного критерия Фишера F. Концентрации циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, мочевой кислоты, ХС и его фракций, hs-CRP имели нормальное распределение (оценено с помощью теста Колмогорова — Смирнова) без позитивных искажений и не подвергались каким-либо математическим преобразованиям. Потенциальные факторы, которые могли бы быть связаны с концентрацией циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток, первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем $p < 0,1$ были дополнительно изучены во многофакторном дисперсионном анализе (MANOVA/MANCOVA). Величина относительного риска (ОР) и 95% ДИ были рассчитаны для всех независимых предикторов снижения концентрации циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток. Результаты считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Дизайн исследования: открытое, когортное, обсервационное.

Результаты и их обсуждение

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1. Обе группы лиц (здоровые волонтеры и пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС) были сопоставимы по демографическим характеристикам, приверженности к курению, ИМТ, частоте верификации отягощенного по прежнему ИБС семейного анамнезу, уровню артериального давления (АД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), а также по концентрациям креатинина, глюкозы натощак и СКФ. Вместе с тем в когорте пациентов с подтвержденной ИБС в 44,4% случаев отмечали гиперлипидемию, в 66,7% случаев — АГ, в 36,5% — СД 2-го типа. Кроме того, выявлено достоверное повышение уровней гликозилированного гемоглобина (HbA1c), мочевой кислоты, hs-CRP, ХС ЛПНП, триглицеридов и снижение содержания ХС ЛПВП в когорте пациентов с ИБС по сравнению со здоровыми лицами.

Ангиографические характеристики и виды медикаментозной терапии в когорте лиц с ИБС представлены в табл. 2. Кальцифицированные атеромы (САР) были

идентифицированы у большинства пациентов основной группы (96%). Кроме того, типы атером HD-NCP и LD-NCP определяли в 31 и 25% случаев соответственно. Медиана индекса Агатстона составляла 586 HU (95% ДИ 401–838 HU). Одно-, двух и трех(много-)сосудистое поражение коронарных артерий было подтверждено в 36,5; 33,3 и 30,2% случаев соответственно. Все пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС не имели клинических проявлений заболевания и показаний для немедленного проведения реваскуляризационных вмешательств.

Все пациенты с документированной ИБС наряду с диетическими ограничениями и модификацией образа жизни получали терапию в соответствии с действующими клиническими соглашениями, включая иАПФ, АРА, антиагреганты, а также метформин при необходимости.

При анализе данных иммунного фенотипирования циркулирующих мононуклеаров были получены сведения об устойчивом тренде в направлении повышения концентрации CD34⁺-популяций клеток (CD45⁺CD34⁺ и CD45⁻CD34⁺) в когорте лиц с ИБС по сравнению со здоровыми участниками (табл. 3). Однако концентрация субпопуляций CD14⁺-клеток (CD14⁺CD309⁻ и CD14⁺CD309⁺Tie2⁺) у пациентов с ИБС была достоверно ниже, чем у здоровых лиц.

При проведении унивариантного регрессионного анализа не установлено существенной ассоциации между концентрацией CD45⁺CD34⁺-мононуклеаров, с одной стороны, и демографическими показателями, а также кардиоваскулярными факторами риска, величиной индекса Агатстона — с другой. Вместе с тем концентрация субпопуляций CD45⁻CD34⁺-клеток устойчиво ассоциировалась в виде позитивной

Таблица 1 Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Показатель	Здоровые лица (n=25)	Пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС (n=126)	p
Возраст, лет	51,70±6,10	58,34±9,60	0,22
Мужской пол, n (%)	14 (56,0)	74 (58,7)	0,56
АГ, n (%)	—	84 (66,7)	—
Гиперлипидемия, n (%)	—	56 (44,4)	—
СД 2-го типа, n (%)	—	46 (36,5)	—
Отягощенный по ИБС семейный анамнез, n (%)	2 (8,0)	12 (9,5)	0,48
Приверженность к курению, n (%)	6 (24,0)	26 (20,6)	0,42
ИМТ, кг/м ²	23,3 (95% ДИ 20,1–25,1)	24,1 (95% ДИ 21,6–28,7)	0,58
СКФ, мл/мин/м ²	93,5 (95% ДИ 88,3–101,3)	82,3 (95% ДИ 68,7–102,6)	0,21
HbA1c, %	3,8 (95% ДИ 3,1–4,6)	6,8 (95% ДИ 4,1–9,5)	0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,11 (95% ДИ 3,2–5,5)	5,20 (95% ДИ 3,3–9,7)	0,07
Креатинин, ммоль/л	65,7 (95% ДИ 53,1–80,5)	72,3 (95% ДИ 58,7–92,6)	0,48
Мочевая кислота, ммоль/л	17,1 (95% ДИ 9,1–25,7)	23,8 (95% ДИ 15,8–31,3)	0,05
hs-CRP, мг/л	1,15 (95% ДИ 0,11–3,18)	4,95 (95% ДИ 3,15–9,8)	0,001
ХС, ммоль/л	4,1 (95% ДИ 3,1–5,0)	5,1 (95% ДИ 3,9–6,1)	0,012
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,75 (95% ДИ 2,44–3,6)	3,23 (95% ДИ 3,11–4,4)	0,014
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01 (95% ДИ 0,92–1,20)	0,91 (95% ДИ 0,89–1,12)	0,012
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,30±5,66	130,90±8,41	0,44
ЧСС, уд./мин	68,56±3,17	70,52±3,34	0,52
ФВ ЛЖ, %	65,40±0,87	42,80±0,76	0,001

Таблица 2 Ангиографические характеристики и особенности медикаментозной терапии у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС

Характеристика	Пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС (n=126)
САР, n (частота [%]; Me, 95% ДИ)	n=121 (Me=96%; 95% ДИ 31–102)
HD-NCP, n (частота [%]; Me, 95% ДИ)	n=39 (Me=31%; 95% ДИ 21–56)
LD-NCP, n (частота [%]; Me, 95% ДИ)	n=31 (Me=25% 95% ДИ 13–48)
Медиана (95% ДИ) индекса Агатстона, HU	586 (95% ДИ 401–838)
Количество пораженных коронарных артерий	
Однососудистое поражение, n (%)	46 (36,5)
Двухсосудистое поражение, n (%)	42 (33,3)
Трех- и многососудистое поражение, n (%)	38 (30,2)
Медикаментозная терапия	
иАПФ/АРА, n (%)	126 (100)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	98 (77,8)
Другие антиагреганты, n (%)	6 (4,8)
Статины, n (%)	94 (74,6)
Метформин, n (%)	41 (32,5)

Таблица 3 Частота регистрации различных фенотипов циркулирующих CD34⁺-мононуклеаров по отношению к общему количеству CD45⁺-лейкоцитов*

Фенотип клеток	Здоровые лица (n=25)	Пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС (n=126)	p**
CD45 ⁺ CD34 ⁺ , %	1,90 (95% ДИ 1,49–2,10)	2,19 (95% ДИ 1,76–2,613)	0,36
CD45 ⁻ CD34 ⁺ , %	1,00 (95% ДИ 0,69–1,35)	1,09 (95% ДИ 1,00–1,348)	0,15
CD14 ⁺ CD309 ⁻ , %	71,00 (95% ДИ 61,50–96,00)	57,00 (95% ДИ 43,20–81,50)	0,02
CD14 ⁺ CD309 ⁺ Tie2 ⁺ , %	5,50 (95% ДИ 3,05–8,15)	7,70 (95% ДИ 4,20–12,20)	0,001

*Значения представлены как Me (95% ДИ); **значения критерия достоверности различий получены с помощью двустороннего теста Манна — Уитни.

линейной регрессии с содержанием hs-CRP ($R=0,864$; $p=0,001$), наличием СД 2-го типа ($R=0,614$; $p=0,001$), величиной индекса Агатстона ($R=0,467$; $p=0,001$), концентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови ($R=0,380$; $p=0,002$), наличием АГ ($R=0,240$; $p=0,026$). Кроме того, установлена негативная связь между содержанием $CD45-CD34^+$ -клеток и LD-CAP ($R=-0,508$; $p=0,001$), ФВ ЛЖ ($R=-0,414$; $p=0,001$), приверженностью к курению ($R=-0,222$; $p=0,040$). Содержание субпопуляции $CD14^+CD309^+$ -мононуклеарных клеток позитивно ассоциировалось с hs-CRP ($R=0,892$; $p=0,001$), величиной индекса Агатстона ($R=0,520$; $p=0,001$), наличием СД 2-го типа ($R=0,520$; $p=0,001$), содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови ($R=0,348$; $p=0,002$), ХС ЛПНП ($R=0,322$; $p=0,001$), наличием АГ ($R=0,280$; $p=0,006$), уровнем общего ХС ($R=0,260$; $p=0,041$). Кроме того, установлена отрицательная связь между содержанием $CD14^+CD309^+$ -клеток и LD-CAP ($R=-0,591$; $p=0,001$), ФВ ЛЖ ($R=-0,424$; $p=0,001$), приверженностью к курению ($R=-0,259$; $p=0,042$). Среди $CD14^+CD309^+Tie2^+$ отмечена позитивная ассоциация с hs-CRP ($R=0,92$; $p=0,001$), величиной индекса Агатстона ($R=0,538$; $p=0,001$), наличием СД 2-го типа ($R=0,597$; $p=0,001$), содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови ($R=0,382$; $p=0,002$), уровнем ХС ЛПНП ($R=0,354$; $p=0,001$), содержанием общего ХС ($R=0,258$; $p=0,043$), САР ($R=-0,598$; $p=0,001$), LD-CAP ($R=-0,594$; $p=0,001$), ФВ ЛЖ ($R=-0,374$; $p=0,001$), приверженностью к курению ($R=-0,285$; $p=0,042$), ИМТ ($R=-0,272$; $p=0,046$).

Для идентификации потенциальных факторов, оказывающих непосредственное влияние на содержание циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD45-CD34^+$, $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$, использовали мультивариантный пошаговый логистический регрессионный анализ. Результаты последнего позволили установить существование статистически достоверного влияния ряда кардиоваскулярных факторов риска (СД 2-го типа, уровень мочевой кислоты в крови, содержание общего ХС, hs-CRP, ХС ЛПНП) и выраженности коронарной кальцификации, оцененной по величине индекса Агатстона, на комбинированную зависимую переменную, представляющую собой содержание $CD45-CD34^+$, $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ -субпопуляций клеток ($F=46,16$; $p<0,001$; λ Уилкса=0,05; частичная $\eta^2=0,72$). Дополнительный анализ показал существование влияния hs-CRP ($F=0,39$; $p=0,002$, частичная $\eta^2=0,52$), СД 2-го типа ($F=0,38$; $p=0,016$, частичная $\eta^2=0,33$), ХС ЛПНП ($F=0,38$; $p=0,018$, частичная $\eta^2=0,30$) на концентрацию $CD14^+CD309^+$ -субпопуляции эндотелиальных прогениторных клеток. Кроме того, установлено влияние некоторых факторов кардиоваскулярного риска, таких как СД 2-го типа ($F=0,41$; $p=0,001$, частичная $\eta^2=0,60$), уровень мочевой кислоты в плаз-

ме крови ($F=0,32$; $p=0,024$, частичная $\eta^2=0,32$), hs-CRP ($F=0,36$; $p=0,008$, частичная $\eta^2=0,70$), ХС ЛПНП ($F=0,36$; $p=0,004$, частичная $\eta^2=0,32$), и величины индекса Агатстона ($F=0,34$; $p=0,004$, частичная $\eta^2=0,31$) на уровень мобилизации эндотелиальных прогениторных клеток, коэкспрессирующих $CD14^+CD309^+Tie2^+$ -антигены. При этом не установлено независимого влияния традиционных факторов кардиоваскулярного риска в отношении $CD45-CD34^+$ -мононуклеарных клеток, исключая такую переменную, как величина индекса Агатстона ($F=0,34$; $p=0,028$, частичная $\eta^2=0,36$).

Независимые предикторы снижения циркулирующего уровня эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипом $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$ представлены в табл. 4. Поскольку не установлено статистически значимой ассоциации между содержанием $CD45-CD34^+$ -клеток и кардиоваскулярными факторами риска в когорте асимптомных пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, нами выполнена мультивариантная статистика с расчетом величины ОР только для субпопуляций циркулирующих эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипами $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$. Анализ полученных данных показал, что у пациентов с СД 2-го типа и выраженной кальцификацией коронарных артерий ОР снижения циркулирующего уровня $CD14^+CD309^+$ в 1,20 и 1,16 раз (соответственно) выше, чем при отсутствии указанных факторов. Более того, в случае комбинации любых ≥ 3 факторов кардиоваскулярного риска, идентифицированных ранее при проведении мультивариантного анализа, снижение циркулирующего уровня $CD14^+CD309^+$ эндотелиальных прогениторных клеток обладает наибольшей прогностической ценностью (ОР 1,28; 95% ДИ 1,11–1,54; $p=0,009$). Вопреки ожиданиям, не подтверждено независимой ассоциации между концентрацией эндотелиальных прогениторных клеток и композиционными характеристиками коронарных атером (HD-NCP и LD-NCP). Кроме того, нами установлено, что наиболее важными независимыми предикторами снижения циркулирующего уровня эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипом $CD14^+CD309^+Tie2^+$ являются СД 2-го типа (ОР 1,21; 95% ДИ 1,10–1,40; $p=0,008$), hs-CRP $>2,54$ мг/л (ОР 1,29; 95%

ДИ 1,12–1,58; $p=0,006$), величина индекса Агатстона (ОР 1,20; 95% ДИ 1,15–1,27; $p=0,034$), а также ≥ 3 факторов кардиоваскулярного риска (ОР 1,31; 95% ДИ 1,12–1,49; $p=0,008$).

Таким образом, комбинация нескольких факторов кардиоваскулярного риска обладает наиболее мощным прогностическим потенциалом в отношении снижения циркулирующего уровня потенциальных ангиопозитивных клеток, относящихся к популяции прогениторных эндотелиоцитов.

В предшествующих исследованиях установлено, что прогениторные эндотелиоциты являются результатом мобилизации унипотентных линий стволовых клеток и играют важную роль в репарации тканей и ангиогенезе (Morishita T. et al., 2012; Singh N. et al., 2012). В результате проведенного нами исследования установлено, что традиционные факторы кардиоваскулярного риска способны реализовывать свое негативное влияние в отношении формирования атеросклероза посредством снижения интенсивности дифференцировки гемопоэтических и негемопоэтических проангиогенных моноцитов в эндотелиоциты. Негативную ассоциацию различных факторов кардиоваскулярного риска с количеством циркулирующих прогениторных эндотелиальных клеток отметили и другие исследователи (Werner N., Nickenig G., 2006; Bakogiannis C. et al., 2012). При этом подчеркивалось, что оценка индивидуальной величины риска, основанная на учете традиционных факторов риска, остается не оптимальной (Liew A. et al., 2006; Bakogiannis C. et al., 2012). Мы согласны с мнением G.J. Padfield и соавторов (2013) о том, что уровень $CD34^+CD45^-$ -клеток может косвенно отражать распространенность атеросклероза и коррелировать с количеством потенциально угрожаемых атером. При этом авторы приводят данные о том, что у пациентов с острым коронарным синдромом или нестабильной стенокардией количество мобилизованных $CD14^+CD309^+Tie2^+$ -клеток в периферической крови достоверно выше, чем у здоровых лиц. Однако в этих ситуациях прямая ассоциация между выраженностью коронарного атеросклероза и концентрацией ангиопозитивных мононуклеаров может отсутствовать. Напротив, результаты нашего исследования подтверждают гипотезу о том, что в когорте асимптомных пациентов

Таблица 4

Независимые предикторы снижения циркулирующего уровня эндотелиальных прогениторных клеток с фенотипом $CD14^+CD309^+$ и $CD14^+CD309^+Tie2^+$. Результаты мультивариантного пошагового регрессионного анализа

Фактор	$CD14^+CD309^+$		$CD14^+CD309^+Tie2^+$	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Пол (мужской)	0,86 (0,76–1,06)	0,042	1,09 (1,03–1,18)	0,045
АГ	0,96 (0,88–1,04)	0,029	1,10 (1,01–1,15)	0,005
Гиперлипидемия	1,10 (1,02–1,28)	0,030	1,12 (1,05–1,23)	0,024
СД 2-го типа	1,20 (1,11–1,36)	0,005	1,21 (1,10–1,40)	0,008
ИМТ	0,99 (0,76–1,22)	0,038	1,05 (1,00–1,11)	0,046
Приверженность курению	0,82 (0,59–1,17)	0,044	0,95 (0,78–1,03)	0,005
hs-CRP $>2,54$ мг/л	1,15 (1,07–1,27)	0,006	1,29 (1,12–1,58)	0,006
Индекс Агатстона	1,16 (1,06–1,22)	0,008	1,20 (1,15–1,27)	0,034
Общий ХС	1,08 (1,01–1,20)	0,024	1,10 (1,01–1,15)	0,005
Мочевая кислота	1,06 (1,01–1,22)	0,039	1,15 (1,03–1,37)	0,034
Количество факторов кардиоваскулярного риска ≥ 3	1,28 (1,11–1,54)	0,009	1,31 (1,12–1,49)	0,008

с ангиографічною підтвердженою ІБС рівень циркулюючих ендотеліальних прогеніторних кліток фенотипів CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ в більшій мірі залежить від кількості факторів кардіоваскулярного ризику, чим от вираженості коронарного атеросклероза. Ураховуючи дані, отримані J.Z. Chen і співавторами (2004) і C.J. Loomans і співавторами (2004) про вплив циркулюючих прогеніторних ендотеліоцитів на репарацію тканин у хворих на СД і гіперліпемію, можна передбачити, що вимірювання рівня CD14⁺CD309⁺/CD14⁺CD309⁺Tie2⁺-моноклеарів дозволить підвищити надійність індивідуальної оцінки величини кардіоваскулярного ризику.

Висновки

В когорте хворих на ангиографічною підтвердженою асимптомною ІБС концентрації субпопуляцій CD14⁺-прогеніторних ендотеліоцитів (CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺) були достовірно нижчі, а субпопуляція CD34⁺ — недостовірно вища, чим у здорових осіб.

Між рівнем циркулюючих прогеніторних ендотеліоцитів і фенотипом CD45⁺CD34⁺ і кардіоваскулярними факторами ризику в когорте асимптомних пацієнтів з ангиографічною підтвердженою ІБС не встановлено статистички значимої асоціації.

Рівень циркулюючих проангіогенних моноклеарів з фенотипом CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ устойчиво залежить від вираженості і поширеності коронарного атеросклероза і кількості факторів кардіоваскулярного ризику.

Незалежними предикторами зниження циркулюючого рівня ендотеліальних прогеніторних кліток з фенотипом CD14⁺CD309⁺ і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ є наявність СД 2-го типу, hs-CRP > 2,54 мг/л, величина індексу Агатстона, а також наявність ≥ 3 факторів кардіоваскулярного ризику.

Список використаної літератури

Adams V., Lenk K., Linke A. et al. (2004) Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 24(4): 684–690.

Agatston A.S., Janowitz W.R. (1994) Ultrafast computed tomography in coronary screening. *Circulation*, 89(4): 1908–1909.

Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. (1990) Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 15(4): 827–832.

Bakogiannis C., Tousoulis D., Androulakis E. et al. (2012) Circulating endothelial progenitor cells as biomarkers for prediction of cardiovascular outcomes. *Curr. Med. Chem.*, 19(16): 2597–2604.

Banerjee S., Brilakis E., Zhang S. et al. (2006) Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis*, 189(1): 70–75.

Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. et al. (2008) Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific

statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 118(5): 586–606.

Budoff M.J., Achenbach S., Blumenthal R.S. et al. (2006) Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and Committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 114(16): 1761–1791.

Chen J.Z., Zhang F.R., Tao Q.M. et al. (2004) Number and activity of endothelial progenitor cells from peripheral blood in patients with hypercholesterolemia. *Clin. Sci. (Lond.)*, 107(3): 273–280.

George J., Goldstein E., Abashidze S. et al. (2004) Circulating endothelial progenitor cells in patients with unstable angina: association with systemic inflammation. *Eur. Heart J.*, 25(12): 1003–1008.

George J., Shmilovich H., Deutsch V. et al. (2006) Comparative analysis of methods for assessment of circulating endothelial progenitor cells. *Tissue Eng.*, 12(2): 331–335.

Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P. et al. (2003) Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, 348(7): 593–600.

Kränkel N., Adams V., Linke A. et al. (2005) Hyperglycemia reduces survival and impairs function of circulating blood-derived progenitor cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 25(4): 698–703.

Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. for the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.*, 150(9): 604–612.

Liew A., Barry F., O'Brien T. (2006) Endothelial progenitor cells: diagnostic and therapeutic considerations. *Bioessays*, 28(3): 261–270.

Loomans C.J., de Koning E.J., Staal F.J. et al. (2004) Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes*, 53(1): 195–199.

Morishita T., Uzui H., Nakano A. et al. (2012) Number of endothelial progenitor cells in peripheral artery disease as a marker of severity and association with pentraxin-3, malondialdehyde-modified low-density lipoprotein and membrane type-1 matrix metalloproteinase. *J. Atheroscler. Thromb.*, 19(2): 149–158.

Padfield G.J., Tura-Ceide O., Freyer E. et al. (2013) Endothelial progenitor cells, atheroma burden and clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Heart*, Feb 6 [Epub ahead of print].

Ravi S., Caves J.M., Martinez A.W. et al. (2012) Effect of bone marrow-derived extracellular matrix on cardiac function after ischemic injury. *Biomaterials*, 33(31): 7736–7745.

Schiller N.B., Shah P.M., Crawford M. et al. (1989) Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2(5): 358–367.

Singh N., Van Craeyveld E., Tjwa M. et al. (2012) Circulating apoptotic endothelial cells and apoptotic endothelial microparticles independently predict the presence of cardiac allograft vasculopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 60(4): 324–331.

Sobrinho T., Hurtado O., Moro M.A. et al. (2007) The increase of circulating endothelial progenitor cells after acute ischemic stroke is associated with good outcome. *Stroke*, 38(10): 2759–2764.

Tamura H., Okamoto S., Iwatsuki K. et al. (2002) In vivo differentiation of stem cells in the aorta-gonad-mesonephros region of mouse embryo and adult bone marrow. *Exp. Hematol.*, 30(8): 957–966.

Tung J.W., Parks D.R., Moore W.A. et al. (2004) New approaches to fluorescence compensation and visualization of FACS data. *Clin. Immunol.*, 110(3): 277–283.

Vasa M., Fichtischerer S., Aicher A. et al. (2001) Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ. Res.*, 89(1): E1–7.

Werner N., Nickenig G. (2006) Influence of cardiovascular risk factors on endothelial progenitor cells: limitations for therapy? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 26(2): 257–266.

Взаємозв'язок між факторами кардіоваскулярного ризику і рівнем циркулюючих ендотеліальних прогеніторних клітин у пацієнтів з ангиографічною підтвердженою ішемічною хворобою серця

О.Є. Березін, О.О. Кремзер

Резюме. Мета цього дослідження — оцінка взаємозв'язку між кардіоваскулярними факторами ризику і циркулюючими ендотеліальними прогеніторними клітинами популяцій CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺ та CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у пацієнтів з ангиографічною підтвердженою ішемічною хворобою серця (ІХС). У дослідження включено 126 пацієнтів (54 чоловіки) віком 48–62 роки з ангиографічною підтвердженою ІХС і 25 здорових волонтерів. Коронарна кальцифікація, а також геометричні та композиційні параметри атером коронарних артерій оцінені за допомогою рентгеноконтрастної комп'ютерної мультиспіральної томографії-ангіографії. Вираженість коронарної кальцифікації градувано за методом Агатстона. Експресію маркерів стовбурових клітин (CD14, CD34, Tie2, CD45 та CD309) на поверхні моноклеарів оцінювали за допомогою проточної цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл, мічених флуоресцеїну ізотіоціанатом і фікоеритрином. Циркулюючі прогеніторні ендотеліоцити ідентифікували як CD34⁺/CD309⁺-клітини при відсутності коекспресії CD45. Для отримання стійких сканерограм аналізували ≥ 500 тис. подій у кожній пробі. Кількість оцінених моноклеарних клітин стандартизовано щодо загальної концентрації CD45⁺-лейкоцитів. Аналіз отриманих даних показав наявність стійкого тренду щодо підвищення рівня циркулюючих CD45⁺-CD34⁺-моноклеарів на фоні зниження концентрації субпопуляцій CD14⁺CD309⁺- і CD14⁺CD309⁺Tie2⁺-лейкоцитів у пацієнтів із документованою ІХС порівняно зі здоровими особами. Не виявлено взаємозв'язку між CD45⁺-CD34⁺-моноклеарами і наявністю традиційних кардіоваскулярних факторів ризику. Концентрації субпопуляцій CD14⁺CD309⁺ та CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ ендотеліальних прогеніторних клітин тісно асоціювалися з наявністю цукрового діабету 2-го типу (відносний ризик (ВР) 1,21; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,10–1,40; p=0,008),

рівнем високочутливого С-реактивного протеїну $>2,54$ мг/л (ВР 1,29; 95% ДІ 1,12–1,58; $p=0,006$), величиною індексу Агатстона (ВР 1,20; 95% ДІ 1,15–1,27; $p=0,034$), а також наявністю ≥ 3 факторів кардіоваскулярного ризику (ВР 1,31; 95% ДІ 1,12–1,49; $p=0,008$). Таким чином, зниження циркулюючого рівня субпопуляції ендотеліальних прогеніторних клітин CD14⁺CD309⁺ та CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ у когорті пацієнтів з ангіографічно підтвердженою ІХС залежить від кількості факторів кардіоваскулярного ризику.

Ключові слова: циркулюючі ендотеліальні прогеніторні клітини, коронарний атеросклероз, коронарна кальцифікація, ішемічна хвороба серця, кардіоваскулярні фактори ризику.

Interrelationship between multiples cardiovascular risk factors and circulating endothelial progenitor cells in asymptomatic coronary artery disease patients

A.E. Berezin, A.A. Kremzer

Summary. Objective of this study was to evaluate an association between multiples cardiovascular risk factors and circulating

endothelial progenitor cells and proangiogenic monocytes CD45⁺CD34⁺, CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺ and CD45⁺CD34⁺CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ in asymptomatic coronary artery disease patients. 126 subjects (54 male) aged 48–62 years with previously angiographically documented asymptomatic coronary artery disease (CAD) and 25 healthy volunteers were enrolled in the study. Vessel-wall and plaque geometrical and compositional parameters were measured on contrast-enhanced computer tomography angiography. Coronary calcification was graded by calculating the Agatston score index. Immunostaining and flow cytometric technique was used for predicable distinguish cell subsets depended on the expression of CD14, CD34, Tie2, CD45, and CD309 (VEGFR2). Circulating EPCs are defined as CD34⁺/CD309⁺-positive cells in lack CD45 expression. 500,000 events were analyzed from each tube. Standardized cell counts were presented as a percentage of total leukocytes, which were identified as the total number of all CD45⁺ cells. Analysis of obtaining outcomes has been shown a trend to increasing of circulating CD45⁺CD34⁺ EPCs and reduction of EPCs population determined as CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ in known asymptomatic CAD patients when compared with healthy

volunteers. No significant associations between CD45⁺CD34⁺ and conventional cardiovascular risk factors were found in patient cohort. Concentrations of CD14⁺CD309⁺ and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPCs were contributed such factors as type 2 diabetes mellitus (RR=1.21; 95% CI=1.10–1.40; $P=0,008$), high sensitive-C-reactive protein >2.54 mg/L (RR=1.29; 95% CI=1.12–1.58; $P=0,006$), Agatston score index (RR=1.20; 95% CI=1.15–1.27; $P=0,034$), and when three and more cardiovascular risk factor occurred (RR=1.31; 95% CI=1.12–1.49; $P=0,008$). The reduction of circulating CD14⁺CD309⁺, and CD14⁺CD309⁺Tie2⁺ EPCs related with number of cardiovascular risk factors in asymptomatic patients with known CAD.

Key words: circulating endothelial progenitor cells, asymptomatic atherosclerosis, artery calcification, coronary artery disease, cardiovascular risk factors.

Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич
69121, Запорожье, а/я 6323
Запорожский государственный
медицинский университет,
кафедра внутренних болезней № 2

Получено 24.02.2013

Реферативна інформація

Мигрень и боль в спине повышают риск суицида



Согласно результатам исследования ученых из Мичиганского университета (University of Michigan), США, опубликованным в «Journal of the American Medical Association Psychiatry», некоторые виды хронической боли, не вызванной онкологической патологией, повышают риск суицида среди пациентов. К таким относятся боль в спине, мигрень, психогенная боль. В то же время боль при артрите и нейропатии не связаны с повышением риска суицида.

Ранее уже было известно, что хронический болевой синдром (ХБС) в целом приводит к повышению частоты мыслей о суициде и суицидальных попыток, а также частому развитию депрессии. Предполагалось, что это связано преимущественно с сопутствующими психиатрическими расстройствами (Braden J.B., Sullivan M.D., 2008). Однако авторы нового исследования предположили, что такой риск зависит не только от наличия ХБС, но также от его генеза и локализации, и не всегда объясним сопутствующей психиатрической патологией. С целью изучения этого вопроса авторы проанализировали данные о 4 863 036 пациентах, получавших лечение в системе учреждений Управления по делам здравоохранения ветеранов (Veterans Health Administration) в 2005 г. и доживших до 2006 г. В качестве причин ХБС, могущих служить предиктором суицидальных попыток в течение 3 лет после начала исследования, рассматривали артрит, боль в спине, мигрень, нейропатию, головную боль (в том числе головную боль напряжения), фибромиалгию, психогенную боль. Наиболее частой причиной ХБС был артрит (42,7% пациентов), на втором месте по частоте — боль в спине (22,8%). Наименее частой патологией оказалась психогенная боль, которую диагностировали у 0,4% участников исследования.

За 3 подотчетных года попытки суицида были предприняты 0,01% пациентов с ХБС.

После учета демографических и прочих факторов, в том числе пола, возраста и коморбидности (по индексу коморбидности Чарльсона — Charlson Comorbidity Index), получены следующие результаты. Психогенная боль ассоциирована с наибольшим повышением риска суицида — в 2,6 раза (относительный риск (ОР) 2,61; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,82–3,74). Значительная роль принадлежит мигрени — повышение риска на 68% (ОР 1,68; 95% ДИ 1,28–2,20), фибромиалгии — на 45% (ОР 1,45; 95% ДИ 1,16–1,81), головной боли — на 38% (ОР 1,38; 95% ДИ 1,28–2,20), боли в спине — на 33% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,22–1,45). ХБС при артрите и нейропатии не связан с изменением риска суицида.

Однако после учета сопутствующих психических расстройств показатели ОР были снижены и сохранили статистическую значимость только для психогенной боли (ОР 1,58; 95% ДИ 1,11–2,26), мигрени (ОР 1,34; 95% ДИ 1,02–1,77) и боли в спине (ОР 1,13; 95% ДИ 1,03–1,24). Таким образом, риск суицида повышен и у тех пациентов с указанным генезом ХБС, которые не имеют сопутствующей психиатрической патологии.

Авторы исследования отмечают некоторую противоречивость, связанную с диагностикой и учетом психогенной боли и предполагают, что в некоторых случаях речь могла идти о ХБС неясного генеза, стойком к терапии.

По мнению авторов, медицинские работники, в особенности занимающиеся пациентами с ХБС, в том числе неонкологического профиля — при мигрени, боли в спине, должны быть в курсе повышенного риска суицида, тщательно отслеживать состояние психического здоровья и регулярно оценивать риск самоубийства у таких больных.

Braden J.B., Sullivan M.D. (2008) Suicidal thoughts and behavior among adults with self-reported pain conditions in the national comorbidity survey replication. J. Pain, 9(12): 1106–1115.

Igen M.A., Kleinberg F., Ignacio R.V. et al. (2013) Noncancer pain conditions and risk of suicide. JAMA Psychiatry, May 22 [Epub ahead of print].

Lowry F. (2013) Chronic, Noncancer Pain Boosts Suicide Risk. Medscape, May 28 (<http://www.medscape.com/viewarticle/804832>).

Анна Жигунова