

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНЫМИ МЕТОДАМИ

**А. Инжутова**, кандидат медицинских наук,

**М. Петрова**, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Салмина**, доктор медицинских наук, профессор,

**А. Ларионов, Т. Новикова, Т. Орлова, В. Быкова**

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

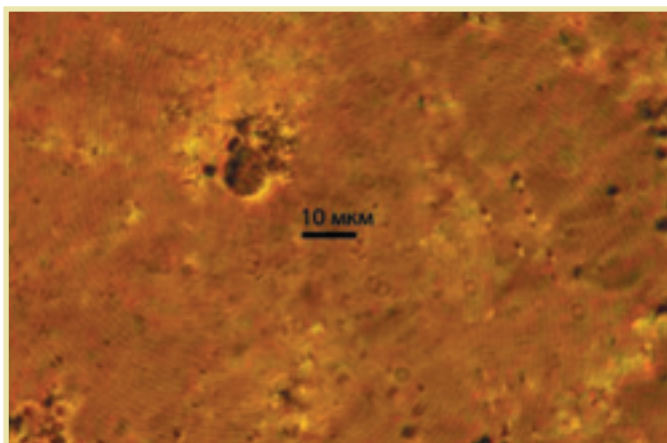
**E-mail:** alyonainzhutova@gmail.com

*Преимущества представленного способа лабораторной рутинной оценки эффективности проводимой терапии – в его простоте и скорости. Метод также может быть использован для подбора дозы сердечно-сосудистой терапии. Рассчитанная статистически чувствительность метода составляет 89,6% ( $p < 0,01$ ); специфичность – 92,3% ( $p < 0,05$ ); точность – 90,7% ( $p < 0,05$ ).*

**Ключевые слова:** оценка эффективности терапии, сердечно-сосудистые заболевания, периндоприл.

Поиск доступных и чувствительных методов лабораторной диагностики эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – актуальная задача теоретической и прикладной медицины. Прежде всего это обусловлено необходимостью коррекции причины патологии, а не ее следствия, проявляющегося такими симптомами, как головная боль, повышенное АД, ангинозные боли. При купировании симптоматики зачастую нивелируется истинное состояние сердечно-сосудистой системы [3, 4].

К успешно и широко применяемым методам лабораторной оценки эффективности терапии ССЗ можно отнести определение параметров свертывающей системы крови, ферментов-маркеров патологии миокарда, концентрации общего холестерина и липидного спектра сыво-



**Рис. 1.** Агрегат лимфоцита с микрочастицами и тромбоцитами («шпачки»). Фазово-контрастная микроскопия;  $\times 900$

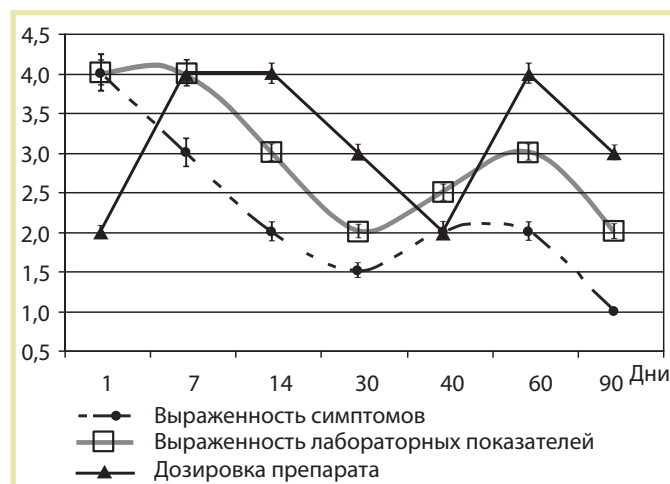
ротки крови. Однако подобные анализы не позволяют оценить состояние сосудистой стенки и динамику содержания в крови потенциально вызывающих прогрессирование эндотелиальной дисфункции биологически активных компонентов крови [1, 5, 6].

Лабораторная оценка эффективности назначаемой терапии преследует две цели: влияние на патогенетические звенья ССЗ и подбор адекватной тяжести состояния кардиоваскулярной системы дозы препарата.

Целью исследования было разработать простой и общедоступный метод лабораторной оценки эффективности кардиоваскулярной терапии.

В исследовании участвовали пациенты обоих пола (давшие информированное согласие на участие в нем) в возрасте 40–65 лет, находившиеся на амбулаторном и клиническом лечении в государственных учреждениях здравоохранения Красноярск. Все пациенты получали базовую сердечно-сосудистую терапию, включавшую ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), диуретик и  $\beta$ -адреноблокатор – по показаниям. Дополнительное назначение триметазидина МВ (Предуктал МВ, «Лаборатории Сервье», Франция), коррекцию базовой терапии [изменение дозы препарата, назначение эналаприла (Гексал) или периндоприла (Престариум, «Лаборатории Сервье», Франция) осуществляли на основании лабораторных анализов. Работа выполнена согласно Хельсинкской декларации по проведению биомедицинских исследований и одобрена этическим комитетом КрасГМУ.

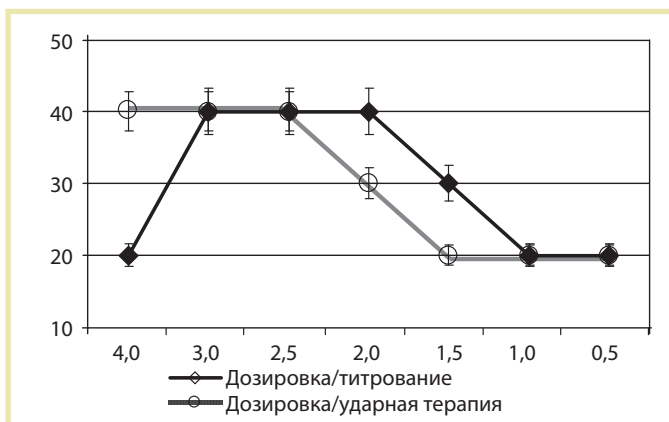
Пациенты, принявшие участие в исследовании, были объединены в 3 группы: 1-я ( $n=34$ ) – пациенты, страдающие гипертонической болезнью (ГБ) II стадии и ишемической болезнью сердца (ИБС), стенокардией напряжения II ФК (в соответствии с классификацией Канадского кардиологического общества), сердечной недостаточностью II ФК по NYHA; 2-я ( $n=40$ ) – больные с острым нарушением кровообращения по ишемическому типу в бассейне средней мозговой артерии, развившимся на фоне ГБ; 3-я ( $n=30$ ) – пациенты с нейрциркуляторной дистонией смешанного типа, находящиеся под амбулаторным наблюдением. Контрольную группу составили 30 обследованных того же возраста и пола, не страдающих сердечно-сосудистой патологией.



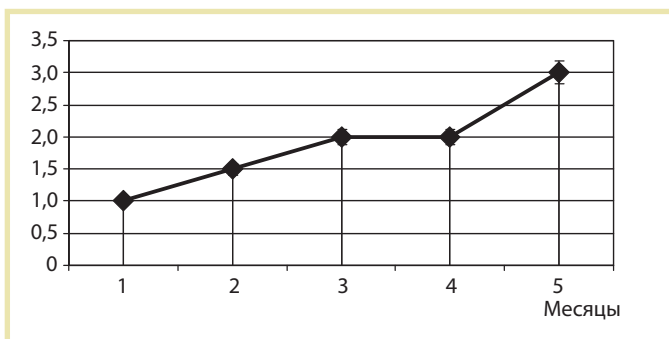
**Рис. 2.** Соотношение среднестатистических показателей лабораторного исследования, дозы назначаемых препаратов и выраженности симптомов заболевания

Диапазон изменений изученных показателей с учетом степени выраженности ССЗ				
Степень выраженности ССЗ	Эндотелиоциты, ед. ×4 см <sup>2</sup>	Лимфоциты в терминальном блеббинге, %	Микрочастицы, ед. ×4 см <sup>2</sup>	«Шапочки», ед. ×4 см <sup>2</sup>
Норма	0–1	1–5	0–60 (до 5 в 1 мкл)	0
Начальная	0–2	5,5–15	40–80 (4–7 в 1 мкл)	0
Средняя	2,5–5,0	15,5–35,5	70–160 (6–14 в 1 мкл)	1–5
Выраженная	5,5–9,0	40,0–75,5	165–280 (15–24 в 1 мкл)	6–15
Критическое состояние	≥9,5	≥80	>280 (≥25 в 1 мкл)	>15

лабораторный анализ эффективности лекарственной сердечно-сосудистой терапии. В основе метода лежит рутинный подсчет в 10 полях зрения образца периферической венозной крови эндотелиоцитов, лимфоцитов в состоянии терминального блеббинга (выпячивания наружной цитоплазматической мембраны более чем на 1/3 радиуса клетки), мембран высвобожденных микрочастиц, а также агрегатов, которые мы условно обозначили как «шапочки» (скопление на одном из полюсов лимфоцита агрегированных и адсорбированных к нему микрочастиц и тромбоцитов; рис. 1).



**Рис. 3.** Анализ средних суточных доз терапии эналаприлом и эквивалентной дозировки Престариума (соответственно 2, 4 и 8 мг/сут) методами титрования и «ударной дозы» с учетом тяжести состояния, определенной лабораторно



**Рис. 4.** Минимальная длительность назначения Предуктала МВ в зависимости от выраженности поражения сердечно-сосудистой системы (до значимого улучшения показателей функционального состояния)

Из исследования были исключены пациенты с эндокринными, системными, онкологическими, инфекционными заболеваниями, а также с патологией, которая может повлиять на состояние иммунной системы.

У всех обследованных при первичном осмотре (перед включением в исследование) брали кровь из вены; повторно анализ проводили через 2 и 4 нед наблюдения. Схема исследования включала: клинический осмотр, общеклинические лабораторно-инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови);

Выделение изучаемых маркеров из периферической крови проводили методом центрифугирования на градиенте плотности фиколл-верографина 1,077 г/мл (в соотношении 1:2 фиколл-верографина и крови) при 3500 об/мин в течение 15 мин, при комнатной температуре. Верографин создает градиент плотности, по которому сепарируются клетки, а фиколл придает раствору дополнительные сепарирующие свойства, увеличивая вязкость и повышая устойчивость клеток в довольно токсичном растворе верографина [2, 7]. Полученное кольцо, состоящее из клеток и микрочастиц, центрифугировали при 3500 об/мин в течение 5 мин, к полученному осадку добавляли PBS в объеме 250 мкл. Подсчитывали клеточность в камере Горяева в 4 больших квадратах. Расчет осуществляли по следующей формуле: X = среднее количество в 4 квадратах камеры Горяева × 250 мкл. Клеточность должна быть не менее 5000 клеток в объеме разведения или не менее 20 клеток/мкл PBS. В ходе многочисленных экспериментов мы не выявили значимой разницы при разведении препарата после 2-го центрифугирования без подсчета клеточности в камере Горяева. Если собираемое кольцо взвеси клеток и микрочастиц было широкое, а осадок после центрифугирования составлял около 100 мкл, необходимо стабильно добавлять 500 мкл раствора PBS или Хенкса. При тонком кольце и осадке около 50 мкл следует вносить 250 мкл раствора разведения. В дальнейшем тщательно проводили ресуспендирование с использованием дозатора с широким носиком наконечника и наносили на предметное стекло 12 мкл суспензии. Затем осуществляли рутинный подсчет с использованием фазово-контрастного микроскопа с увеличением ×900 в 10 полях зрения на 100 лимфоцитов.

Статистическую достоверность определяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова в поправке Лилиефорса, линейной корреляции Пирсона. В случае отклонения выборок от нормального распределения в сравнительном анализе использовали W-критерий Вилкоксона, T-критерий Манна–Уитни.

Основываясь на клинических симптомах и результатах общеклинических лабораторных методов исследования, мы установили, что степень выраженности поражения сердечно-сосудистой системы коррелирует с определенным диапазоном изменений изучаемых параметров (см. таблицу).

Степень тяжести устанавливали при наличии хотя бы 2 соответствующих показателей; если же все они разни-

лись, степень тяжести состояния определяли как их среднее. Чувствительность метода составляет 89,6% ( $m=1,05$ ;  $p<0,01$ ); специфичность 92,3% ( $m=2,6$ ;  $p<0,05$ ); точность 90,7% ( $m=3,03$ ;  $p<0,05$ ).

Использование описанного метода для оценки эффективности лекарственной сердечно-сосудистой терапии отобрано на рис. 2–4. Если условно принять максимальную дозировку препарата за 4, а минимальную – за 1 и соотносить ее со степенью тяжести состояния от 1 (начальная) до 4 (выраженная), то среднестатистические значения динамики изучаемых показателей оказываются в таких пределах, когда в первые 7 дней на фоне интенсивной терапии происходит снижение выраженности клинико-лабораторных показателей, в последующие 7 дней на фоне терапии происходит значимый регресс показателей с последующей корректировкой дозы (уменьшение) при тенденции к их нормализации. Однако, как показывает исследование, при нормализации показателей и одновременном уменьшении дозировки препарата на 30-й день, уже к 40-му дню лечения отмечается ухудшение клинико-лабораторных данных, что обуславливает необходимость повышения дозы препарата. Отметим, что на практике лабораторные показатели зачастую опережают изменения симптомов, сигнализирующие об ухудшении состояния. Вместе с тем прогрессирующее снижение дозировки препарата ведет к уменьшению его лекарственной дозы в организме, что вызывает ухудшение клинико-лабораторных показателей.

На рис. 3 представлены результаты, полученные при наиболее эффективной схеме назначения ИАПФ, на примере эналаприла и Престариума (в эквивалентной эналаприлу дозе). При применении изначально ударной дозы лабораторные показатели улучшаются быстрее. Как при титровании, так и при «ударной терапии» на фоне улучшения лабораторных показателей проводимая терапия должна оставаться стабильной. Если оценку базисной сердечно-сосудистой терапии можно провести клинико-инструментальными методами, то общепринятых способов оценки эффективности миокардиальных цитопротекторов пока нет.

Регресс ангинозных болей – один из наиболее заметных для пациента симптомов. Базируясь на проведенном клинико-лабораторном исследовании, мы предлагаем определять длительность назначения Предуктала МВ на основании выраженности изменений сердечно-сосудистой системы (см. рис. 4). При начальной выраженности изменений показателей крови препарат назначают минимально в течение 1 мес, при выраженной или пограничной степени – не менее чем на 1 год. Отметим, что в связи с необходимостью поддержания стабильного состояния продолжительность терапии желательнее продлевать на больший срок.

Предложенный метод лабораторной оценки состояния сердечно-сосудистой системы может быть рекомендован для определения эффективности проводимой лекарственной терапии и ее своевременной коррекции.

Список литературы см. на сайте [www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

#### EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THERAPY FOR CARDIOVASCULAR DISEASE BY LABORATORY METHODS

**A. Inzhutova**, Candidate of Medical Sciences; Professor **M. Petrova**, MD; Professor **A. Salmina**, MD; **A. Larionov**, **T. Novikova**, **T. Orlova**, **V. Bykova** Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk  
The advantages of the described method of the routine laboratory evaluation of performed therapy are its simplicity and rapidity. The method may be also used to choose a dose of cardiovascular therapy. Its statistically calculated sensitivity, specificity, and accuracy are 89.6% ( $p < 0.01$ ), 92.3% ( $p < 0.05$ ), and 90.7% ( $p < 0.05$ ), respectively.

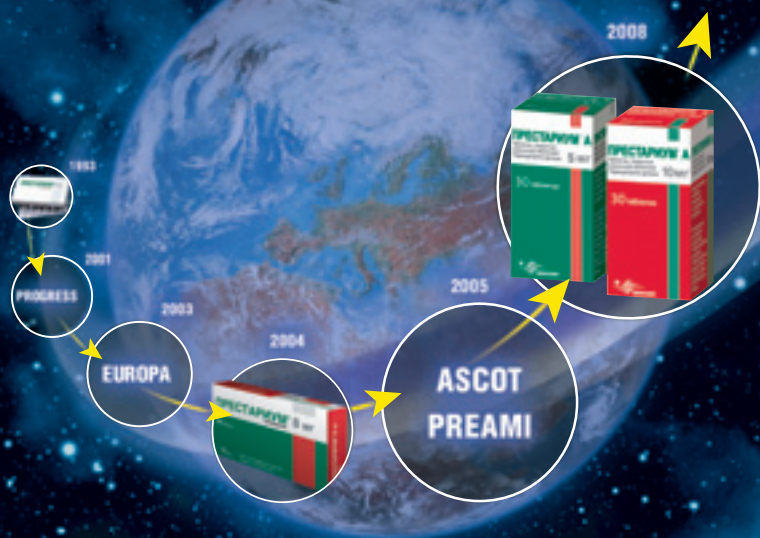
**Key words:** evaluation of therapy efficiency, cardiovascular diseases, perindopril.

# ЭВОЛЮЦИЯ ПРОДОЛЖАЕТСЯ...

## ПРЕСТАРИУМ® А от 5 до 10 мг

ПЕРИНДОПРИЛ АРГИНИН

1 раз в день



## Престариум А - гарантия доказанной эффективности

на правах рекламы

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.  
тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.  
Рег. номер: ЛСР-000257/08 от 29.01.2008

