



Существенный прогресс в понимании молекулярного патогенеза ХМЛ позволил значительно улучшить прогноз и качество жизни пациентов после внедрения в клиническую практику таргетной терапии ИТК. Установлено, что наряду с противоопухолевым эффектом данная группа препаратов способна вызывать специфические побочные реакции, неблагоприятно влияющие на качество жизни пациентов и исход лечения. Рассмотренный нами ИТК 2 поколения дазатиниб наглядно демонстрирует важность прогнозирования нежелательных эффектов противоопухолевой терапии с учётом возможных индивидуальных особенностей пациента. В связи с этим нами была проведена оценка функциональной активности ферментных систем, участвующих в метаболизме ЛС, с целью прогнозирования рецидивирующих плевральных выпотов при приёме дазатиниба.

Выводы: По предварительным результатам исследования (обработано 13% данных) у пациентов со специфичными проявлениями токсичности частота встречаемости различных ОНП составила 100% по сравнению с группой контроля, в которой ОНП отсутствовали, что при накоплении данных может стать основой для вывода о причинах токсичности дазатиниба у некоторых пациентов. Другим ожидаемым результатом исследования может стать интерпретация данных о выявлении (пока выявлен только у 1 пациента с симптомами непереносимости) полиморфизма гена фермента CYP3A4, считающегося главным в биотрансформации дазатиниба. Интерес представляет и выявление у 3 испытуемых (60% из проанализированных) мутации в гене VKORC1 (витамин-К-редуктаза). Последующий анализ может подтвердить предположение о значении снижения функциональной активности VKORC1 в возникновении нежелательных явлений. Проведение исследований по изучению полиморфизма генов биотрансформации может способствовать и дополнительному выявлению значения их генетически детерминированной функциональной активности в метаболизме и других ИТК и целого ряда ЛС, применяемых при иных заболеваниях. Такие данные могут стать перспективным инструментом для прогнозирования нежелательных реакций при выборе различных видов медикаментозной терапии.

Литература:

1. Абдулкадыров, К.М. Дазатиниб: 10 лет применения в мировой клинической практике / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2016. – №1. – С.24-33.
2. Абдулкадыров, К.М. Миелопрролиферативные новообразования / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич. – М.: Литтерра, 2016. – 298 с.
3. Хронический миелолейкоз у взрослых: Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017. – 72 с.
4. Козлова, А.С. Полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и его роль в индивидуализации фармакотерапевтической поддержки лиц, подвергающихся тяжёлым психофизическим нагрузкам / А.С. Козлова [и др.] // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – №2. – С.43-48.
5. Лавринов, П.А. Полиморфизмы гена VKORC1-1639 G/A и 1173 C/T в популяции коренных жителей Ненецкого автономного округа / П.А. Лавринов, Н.И. Белова, Н.А. Воробьева // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2014. – №2. – С.33-35.
6. Могиленкова, Л.А. Роль генетического полиморфизма и различия в детоксикации химических веществ в организме человека / Л.А. Могиленкова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – №95. – С.255-262.
7. Мусин, А.Г. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов / А.Г. Мусин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – №9. – С.211-217.
8. Мустафина, О.Е. Полиморфизм генов CYP2D6, CYP3A5 и CYP3A4 в популяциях русских, татар и башкир / О.Е. Мустафина [и др.] // Генетика. – 2015. – №1. – С.109-119.
9. Мякошина, Л.А. Исследование полиморфизма генов биотрансформации ксенобиотиков и фолатного цикла у больных хроническим лимфолейкозом / Л.А. Мякошина [и др.] // Труды конференции «Молекулярная диагностика – 2017». – 2017. – №1. – С.208-209.
10. Саркисян, К.Х. Клиническая фармакология биотрансформации лекарственных препаратов в образовательном процессе студентов / К.Х. Саркисян [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – №8. – С.101-103.

Ибрагимов М.А.¹(6380-0380)

КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В НАЧАЛЬНЫЕ ПЕРИОДЫ ИНФАРКТА МИОКАРДА У МУЖЧИН В ВОЗРАСТЕ ДО 60 ЛЕТ

¹ ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, 194044, ул. Ак. Лебедева, д.6

Резюме. Дисфункция почек (ДП) при инфаркте миокарда (ИМ) существенно ухудшает прогноз заболевания у мужчин моложе 60 лет. Цель исследования – оценить значимость различных факторов для развития ДП в завершении подострого периода инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики. В него включены мужчины от 18 до 60 лет с ИМ I типа, которым в первые 48 часов (1) и в конце третьей недели заболевания (2) выполнялся стандартный диагностический алгоритм, включавший комплексную эхокардиографию и оценку липидного обмена. Пациентов разделили на две сопоставимые по возрасту группы: I – исследуемая, со снижением скорости клубочковой фильтрации в конце третьей недели ИМ менее 60 мл/мин/1,73 м² (дисфункцией почек (ДП)) – 21 пациент; II – без нарушения функции почек – 176 человек. Установлено, что наиболее значимыми показателями риска развития ДП в завершении подострого периода ИМ оказались индекс конечного систолического объема левого желудочка, размер левого предсердия, тахикардия более 108 в мин и гипертриглицеридемия (6,7 ммоль/л и более) в первые часы заболевания в ассоциации с аневризмой левого желудочка и его тромбозом, фибрилляцией и трепетанием предсердий как до развития ИМ, так и в период заболевания. Сочетание этих факторов с нестабильной стенокардией в анамнезе, уровнем протромбина (84% и более), значением по GRACE (134 балла и более) и TIMI (8 баллов и более), дислипидемией в завершении подострого периода заболевания свидетельствует о высоком риске развития ДП в этот период. Перечисленные факторы могут быть использованы для формирования группы высокого риска развития этого состояния для более глубокого наблюдения и проведения мероприятий профилактики.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, дисфункция почек, факторы риска, сердечная недостаточность, профилактика.

Ibragimov M.A.¹

CLINICAL MARKERS OF KIDNEY DYSFUNCTION DEVELOPMENT IN THE INITIAL PERIODS OF MYOCARDIAL INFARCTION IN MEN AGE 60 YEARS

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense, St. Petersburg, 194044, Academica Lebedeva str., 6, Russia



Abstract. Renal dysfunction (DP) in myocardial infarction (MI) significantly worsens the prognosis of the disease in men under 60 years of age. The aim of the study was to assess the significance of various factors for the development of DP at the end of the subacute period of myocardial infarction (MI) in men under 60 to improve prevention. It includes men from 18 to 60 years old with type I MI who, in the first 48 hours (1) and at the end of the third week of the disease (2), performed the standard diagnostic algorithm, which included complex echocardiography and lipid metabolism assessment. Patients were divided into two age-comparable groups: I - the study group, with a decrease in glomerular filtration rate at the end of the third week of MI less than $60 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$ (renal dysfunction (DP)) - 21 patients; II - without impaired renal function - 176 people. It was found that the most significant indicators of the risk of developing DP at the end of the subacute MI were the index of the final systolic volume of the left ventricle, the size of the left atrium, tachycardia of more than 108 per minute and hypertriglyceridemia ($6.7 \text{ mmol} / \text{l}$ or more) in the first hours of the disease in association with aneurysm of the left ventricle and its thrombosis, fibrillation and atrial flutter both before the development of MI and during the period of the disease. The combination of these factors with a history of unstable angina, prothrombin level (84% or more), GRACE value (134 points or more) and TIMI (8 points or more), dyslipidemia at the end of the subacute period of the disease indicates a high risk of developing DP in this period. The listed factors can be used to form a high-risk group for the development of this condition for more in-depth observation and prevention activities.

Keywords: myocardial infarction, renal dysfunction, risk factors, heart failure, prophylaxis.

Введение. В настоящее время установлено, что хроническая болезнь почек (ХБП) ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вне зависимости от других факторов риска, при этом расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и альбуминурия – с общей и сердечно-сосудистой смертностью [7, 13, 15]. Таким образом, в настоящее время ХБП считается полноценным фактором риска ССЗ и компонентом кардиоренальных взаимодействий [5, 13, 15, 19]. Вследствие значимого отрицательного эффекта снижения расчетной СКФ на прогноз ССЗ больных с СКФ 30-59 мл/мин/ 1.73 m^2 рассматривают в группе с высоким, а пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/ 1.73 m^2 – с очень высоким сердечно-сосудистым риском [5, 9, 15]. Установлено, что ХБП удваивает риск смерти при ИМ, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в ближайшем и отдаленном его периодах. При поздних стадиях ХБП диагностика ИМ затруднена [5, 15]. Известно, что такие пациенты требуют значительного внимания медицинского персонала, учета нефротоксичности используемых препаратов и диагностических процедур. [1, 5, 7, 9, 15]. При этом известно, что большая часть сведений о неблагоприятных событиях получена у больных старших возрастных групп со сниженной СКФ без учета их пола [5, 15, 16]. В этой связи оценка рисков в группах мужчин молодого и среднего возраста требует уточнения.

Цель исследования: оценить значимость различных факторов для развития ДП в завершении подострого периода инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин моложе 60 лет для улучшения профилактики.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 197 мужчин 18-60 лет с ИМ (средний $50,9 \pm 6,2$ года) I типа по IV универсальному определению этого заболевания [6, 11, 12, 20] и СКФ 60 и более мл/мин/ 1.73 m^2 (CKD-EPI). Впервые выявленную ДП верифицировали при снижении СКФ менее 60 мл/мин/ 1.73 m^2 в завершении третьей недели заболевания при нормальных ее значениях в первые 48 часов ИМ [1, 9, 15]. В эту группу вошел 21 пациент (средний возраст $53,8 \pm 4,4$ года). Контрольную группу оставили 176 пациентов без нарушений функции почек (средний возраст $50,9 \pm 7,1$ года). При комплексной эхокардиографии у пациентов определяли индексы конечных систолического (КСО/С) и диастолического (КДО/С) объемов левого желудочка (ЛЖ), поперечный размер левого предсердия (ЛП), сердечный (СИ) и ударный (УИ) индексы [8, 9, 17]. При лабораторных исследованиях определяли уровни глюкозы, протромбина (ПИ), электролитов, липидов (общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов, в том числе, высокой плотности (ЛВП), коэффициент (КА) и индекс (ОХ/ЛВП) атерогенности). Показатели оценивали дважды, в первые 48 часов (1) и в завершении третьей недели (2) заболевания. Оценку прогноза пациента выполняли при подсчете индексов GRACE и TIMI [10, 11, 12]. Методом Хи-квадрат определяли абсолютный (АР) и относительный риски (ОР) развития ДП в подостром периоде ИМ при воздействии различных клинических факторов. Итоговые модели верифицированы ROC-анализом.

Результаты исследования. Из анамнестических факторов риск развития ДП в завершении подострого периода ИМ увеличивался при дебюте ИБС с нарушениями сердечного ритма и проводимости (АР=5,7%; ОР=3,82; $p=0,0011$); нестабильной стенокардии (АР=4,2%; ОР=3,43; $p=0,009$), мерцательная аритмия (АР=5,5%; ОР=2,73; $p=0,0372$) и операций шунтирования (АР=5,0%; ОР=2,59; $p=0,0497$) в анамнезе, а также при повторных ИМ, когда время после перенесенного первого ИМ составило более года (АР=3,4%; ОР=2,28; $p=0,0476$). Из клинических особенностей для развития ДП оказались значимыми множественные (два и более) осложнения ИМ (АР=3,1%; ОР=2,46; $p=0,049$), в том числе аневризма (АР=8,0%; ОР=4,18; $p=0,003$) и тромбоз левого желудочка (ЛЖ) (АР=6,8%; ОР=3,52; $p=0,0023$), клинически значимая желудочковая экстрасистолия (АР=7,2%; ОР=3,42; $p=0,003$); пароксизмы фибрилляции и/или трепетания предсердий (АР=8,5%; ОР=3,54; $p=0,0071$); полная блокада левой ножки пучка Гиса (АР=7,3%; ОР=3,06; $p=0,0306$); уровень оценки по шкале GRACE 134 балла и более (АР=4,2%; ОР=2,69; $p=0,0172$); TIMI – 8 и более (АР=6,2%; ОР=2,82; $p=0,0464$). Наиболее значимыми для развития ДП оказались показатели функционального состояния миокарда и гемодинамики (КСО₁/С $107,5 \text{ мл/м}^2$ и более (АР=63,1%; ОР=18,58; $p<0,0001$); и КДО₁/С ЛЖ $72,2 \text{ мл/м}^2$ и более (АР=4,2%; ОР=2,46; $p=0,0365$); размер ЛП₁ 51 мм и более (АР=22,8%; ОР=7,54; $p<0,0001$); УИ₁ 32,1 и более мл/м² (АР=6,8%; ОР=7,43; $p=0,0001$); СИ₁ $1,9 \text{ л/мин/м}^2$ и более (АР=5,6%; ОР=11,57; $p=0,002$); тахикардия 108 и более в первые часы заболевания (АР=9,2%; ОР=3,79; $p=0,0085$); КДО₂/С $84,8 \text{ мл/м}^2$ и более (АР=5,9%; ОР=2,89; $p=0,0194$); КСО₂/С $36,1 \text{ мл/м}^2$ и более (АР=5,1%; ОР=2,85; $p=0,0231$); ЛП₂ 51 мм и более (АР=25%; ОР=7,96; $p<0,0001$). Из лабораторных параметров для развития ДП оказались значимыми ТГ₁ $6,7 \text{ ммоль/л}$ и более (АР=17,3%; ОР=20,55; $p<0,0001$); ПИ₁



84% и более ($AP=5,4\%$; $OP=8,98$; $p=0,0091$); глюкоза₁ 5,3 ммоль/л и более ($AP=4,0\%$; $OP=3,27$; $p=0,0395$); хлориды₂ 105 ммоль/л и более ($AP=20,5\%$; $OP=10,73$; $p=0,0001$); OX_2 5,8 ммоль/л и более ($AP=9,4\%$; $OP=11,25$; $p=0,0024$); натрий₂ 140 ммоль/л и более ($AP=14,9\%$; $OP=10,71$; $p=0,0025$); калий₂ 5,3 ммоль/л и более ($AP=22,1\%$; $OP=4,03$; $p=0,0037$); KA_2 6,8 и более ($AP=14,4\%$; $OP=5,09$; $p=0,0062$); OX_2/ABP_2 7,8 и более ($AP=14,4\%$; $OP=5,09$; $p=0,0062$).

Согласно полученным данным, на возможное развитие ДП указывают признаки выраженной систолической дисфункции ЛЖ и дилатации левых отделов сердца в сочетании с нарушениями липидного, электролитного обмена и гемостаза на фоне тяжелых повторных ишемических поражений миокарда с многососудистыми локализациями после выполнения вариантов открытой реваскуляризации. При этом не получено данных, подтверждающих влияние на развитие ДП в подострой стадии ИМ, традиционных факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения [13, 15, 16], что может объясняться возрастными ограничениями). Также не выявлено признаков сезонных отличий в развитии ДП, на что указывали в ранее проведенных исследованиях [2, 3, 4, 14, 18].

Выводы. Наиболее значимыми показателями риска развития ДП в завершении подострого периода ИМ оказались KCO_1/S , размер LP_1 , тахикардия более 108 в мин и гипертриглицеридемия (6,7 ммоль/л и более) в первые часы заболевания в ассоциации с аневризмой ЛЖ и его тромбозом, фибрилляцией и трепетанием предсердий как до развития ИМ, так и в период заболевания. Сочетание этих факторов с нестабильной стенокардией в анамнезе, уровнем ПИ (84% и более), значением GRACE (134 балла и более) и TIMI (8 баллов и более), дислипидемией в завершении подострого периода заболевания свидетельствует о высоком риске развития ДП в этот период. Перечисленные факторы могут быть использованы для формирования группы высокого риска развития этого состояния для более глубокого наблюдения и проведения мероприятий профилактики.

Литература:

1. Барсуков, А.В. К вопросу о нефропротективном эффекте пульс-терапии глюкокортикоидами в практике urgentных кардиоваскулярных вмешательств / А.В. Барсуков, Н.И. Гуляев, Д.С. Полтарейко [и др.] // Лечение и профилактика. – 2019. – Т.9, №2. – С.56-62.
2. Белевитин, А.Б. К вопросу о классификации инфарктов миокарда / А.Б. Белевитин, А.Э. Никитин, В.В. Тыренко [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2009. – Т.26, №2. – С.7-10.
3. Бойцов, С.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации / С.А. Бойцов, Н.В. Погосова, М.Г. Бубнова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №6. – С.7-122.
4. Гордиенко, А.В. Клинические критерии оценки качества жизни у мужчин молодого и среднего возраста в начальные периоды инфаркта миокарда / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, Д.В. Носович // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №1. – С.34-44.
5. Гордиенко, А.В. Предикторы неблагоприятных исходов инфаркта миокарда у мужчин моложе 60 лет Северо-Западного региона Российской Федерации в разные сезоны года / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, Д.В. Носович // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – №5-2 (59). – С.126-133.
6. Гордиенко, А.В. Изменчивость основных метаболических параметров у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда в разные сезоны года / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, Д.В. Носович [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №9. – С.19-26.
7. Гордиенко, А.В. Особенности структурно-функционального состояния сердца у мужчин молодого и среднего возраста с инфарктом миокарда и нарушением функции почек / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, Д.В. Носович [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т.20, №4. – С.58-64.
8. Гордиенко, А.В. Сезонные изменения факторов риска кардиоваскулярных заболеваний у мужчин моложе 60 лет при инфаркте миокарда / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, Д.В. Носович [и др.] // Сборн. тез. Всероссийского конгресса «Боткинские чтения. 2018 г.» / Под ред. В.И. Мазурова, Е.А. Трофимова. – СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С.98-99.
9. Гордиенко, А.В. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у мужчин моложе 60 лет с инфарктом миокарда и нарушением функции почек в разные сезоны года / А.В. Гордиенко, Б.Г. Лукичев, А.В. Сотников [и др.] // Нефрология. – 2018. – Т.22, №6. – С.64-69.
10. Гордиенко, А.В. Факторы, определяющие выраженность атеросклероза коронарных артерий у военнослужащих с инфарктом миокарда / А.В. Гордиенко, А.В. Сотников, В.Т. Сахин [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т.340, №6. – С.55-61.
11. Зайцева, В.П. Возможности современной диагностики острого почечного повреждения у больных с острым инфарктом миокарда / В.П. Зайцева, М.А. Нанчикеева // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2015. – Т.20, №2. – С.51-56.
12. Зыков, М.В. Связь различных факторов кардиоваскулярного риска с нарушением функции почек у больных острым коронарным синдромом / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, К.С. Шафранская [и др.] // Кардиологический вестник. – 2016. – Т.11, №1. – С.38-42.
13. Зыков, М.В. Применение шкалы GRACE при остром коронарном синдроме в сочетании с почечной дисфункцией / М.В. Зыков, В.В. Кашталап, И.С. Быкова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.22, №11. – С.36-42.
14. Крикунов, П.В. Прогностическая значимость эхокардиографии после острого инфаркта миокарда. Часть 1. / П.В. Крикунов, Ю.А. Васюк, О.В. Крикунова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.22 (12). – С.120-128.
15. Моисеева, В.С. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Национальные рекомендации / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.] // Терапия. – 2015. – №1. – С.63-96.
16. Скородумова, Е.А. Особенности госпитального течения и отдаленных исходов у больных с инфарктом миокарда и кардиоренальными синдромами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е.А. Скородумова. – СПб.: Санкт-Петербургский государственный университет, 2016. – 43 с.
17. Сотников, А.В. Клиническая характеристика и особенности течения инфаркта миокарда у лиц молодого и среднего возраста: дис. ... канд. мед. наук / А.В. Сотников. – СПб., 2007. – 171 с.
18. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, 2017 // Российский кардиологический журнал. – 2018. – Т.23, №5. – С.103-158.
19. Roffi, M. Рабочая группа европейского кардиологического общества (ESC). Рекомендации ESC по ведению пациентов с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST 2015 / M. Roffi, C. Patrono, J.Ph. Collet [et al.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.21, №3. – С.9-63.