

На правах рукописи

Шевченко Ирина Владимировна

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ
ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ЭФФЕКТЫ
ФОНДАПАРИНУКСА, ЭНОКСАПАРИНА И НЕФРАКЦИОНИРОВАННОГО
ГЕПАРИНА**

14.01.05 – кардиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2015

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии медицинского факультета
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет дружбы народов»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, академик РАН

Моисеев Валентин Сергеевич

доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калужевич

Официальные оппоненты:

Профессор кафедры госпитальной терапии №1
лечебного факультета
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
доктор медицинских наук

Привалова Елена Витальевна

Доктор медицинских наук, заместитель
директора по терапии научно-образовательного
центра МГУ имени М.В. Ломоносова

Павликова Елена Петровна

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального
образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» декабря 2015 г. в 13 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГKB №64 ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека)
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул.
Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан « ___ » _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
Д 212.203.18
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Г.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), прогноз жизни пациентов по-прежнему остается неблагоприятным, особенно у больных, имеющих эпизоды острой декомпенсации ХСН (ОДХСН) (В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, 2012; А. Desai, L. Stevenson, 2012; В.Ю. Мареев, 2013). Неудовлетворенность результатами лечения больных ХСН в последние годы инициировало углубление представлений о клиническом значении различных звеньев патогенеза заболевания. Сегодня не вызывает сомнения ключевая роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в прогрессировании ХСН (А. Ganda, 2010) и в увеличении риска венозных тромбозов (ВТЭ). На последний, помимо общеизвестных факторов, может влиять дефицит витаминов В9 (фолиевая кислота) и В12 (цианкобаламин), способный, по мнению некоторых авторов, через гипергомоцистеинемию ухудшать ЭД (М. den Heijer, 2007). Однако это предположение нуждается в клиническом подтверждении, которое позволит использовать сывороточные уровни этих витаминов в качестве доступных маркеров ЭД и, возможно, терапевтической цели на пути ее коррекции.

Актуальность совершенствования подходов к оценке ЭД определяется многообразием ее проявления и отсутствием единого интегрирующего метода диагностики (С. Marti, 2012). Наиболее изученными методами оценки эндотелиальной функции в настоящее время являются тесты с эндотелийзависимой (ЭЗВД) и эндотелийнезависимой (ЭНЗВД) вазодилатацией, а также определение уровня фактора Виллебранда и эндотелина (А.-У. Chong, 2003; А. Flammer, 2012). Однако эти подходы в основном ориентированы на оценку вазодвигательных нарушений и прокоагулянтной активности (J. Deanfield, 2005), поэтому сохраняется необходимость в определении клинико-прогностической значимости маркеров, отражающих уровень воспаления и адгезии, в частности, таких как С-реактивный белок (СРБ), sVCAM-1 и sICAM-1.

В этой связи представляют интерес данные об особенностях влияния на различные проявления ЭД нефракционированного гепарина (НФГ), эноксапарина и фондапаринукса, которые должны назначаться стационарным пациентам с высоким риском ВТЭ (С. Yancy, 2013) и в ряде экспериментальных исследованиях продемонстрировали способность улучшать функцию эндотелия (А. Georgescu, 2011; М. Hoescht, 2010). Профилактическая эффективность этих антикоагулянтов у больных терапевтического профиля хорошо изучена в крупных клинических исследованиях, которые не выявили преимуществ ни у одного из них (С. Yancy, 2013). Вместе с тем отсутствуют аналогичные исследования, имеющие в качестве целевой группы только пациентов с ОДХСН, при которой в связи с высокой напряженностью всех регуляторных систем, в том числе на уровне эндотелия, даже незначительные различия в воздействии на них фармакологических средств могут иметь ощутимые клинические последствия.

Результаты такого сравнения позволят обсуждать значимость эндотелиальных эффектов при выборе антикоагулянта для улучшения прогноза пациентов с ОДХСН.

Цель исследования

Определить степень нарушения эндотелиальной функции и оценить влияние на нее нефракционированного гепарина, эноксапарина и фондапаринукса у пациентов, госпитализированных в стационар с острой декомпенсацией ХСН.

Задачи исследования

1. Ретроспективно проанализировать частоту профилактического назначения антикоагулянтов у больных с ОДХСН в условиях кардиологического стационара, а также их отдаленный прогноз в зависимости от характера антикоагулянтной терапии.
2. Изучить эндотелиальную функцию у пациентов с ОДХСН в зависимости от выраженности декомпенсации, дефицита фолиевой кислоты и уровня С-реактивного белка.
3. Сравнить влияние профилактической антикоагулянтной терапии фондапаринуксом, эноксапарином и НФГ на показатели функционального состояния эндотелия.
4. Изучить частоту повторных госпитализаций и/или смерти в течение 1 года после выписки из стационара в зависимости от выраженности эндотелиальной дисфункции и типа антикоагулянта, применяемого на госпитальном этапе.
5. Определить наиболее значимые в отношении неблагоприятного отдаленного прогноза маркеры ЭД и их пороговые значения у пациентов с ОДХСН.

Научная новизна

Установлено, что у больных с ОДХСН на частоту неблагоприятных событий (повторная госпитализация и/или смерть) после выписки из стационара, помимо известных факторов риска, важное влияние оказывают повышенный уровень С-реактивного белка и выраженность ЭД.

Показано, что дефицит фолиевой кислоты, в том числе и в отсутствие анемии, имеет место у 2/3 пациентов с ОДХСН, зависит от тяжести заболевания и прямо связан с выраженностью ЭД, но при этом ее концентрация сопоставима у больных с наличием и отсутствием неблагоприятных событий в течение 12 мес. после выписки из стационара.

Продемонстрировано, что у всех больных с ОДХСН имеется ЭД, проявляющаяся снижением прироста диаметра плечевой артерии (ПА) в ответ на реактивную гиперемии и повышением таких маркеров ЭД как антиген фактора Виллебранда (vWF:Ag), эндотелин-1(ET-1), молекул адгезии sVCAM-1 и sICAM-1.

Впервые в рамках сравнительной оценки влияния прямых антикоагулянтов на параметры функции эндотелия у пациентов с ОДХСН и синусовым ритмом доказано, что при сопоставимом снижении уровня прокоагулянтного vWF:Ag эноксапарин и фондапаринукс оказывают более выраженное угнетающее влияние на концентрацию ET-1 и молекулы адгезии (sVCAM-1, sICAM-1), чем НФГ.

Показано, что наиболее значимым маркером ЭД, определяющим неблагоприятный прогноз, является высокий уровень sVCAM с пороговым значением, превышающим 1693 нг/мл.

Практическая значимость

Факт отсутствия достоверно значимых корреляций между толщиной комплекса интима-медиа и выраженностью ЭД, а также частотой неблагоприятных событий в ближайшие 12 мес., свидетельствует о слабой предикторной роли этого показателя у пациентов, госпитализированных с ОДХСН.

Выявленные преимущества эноксапарина и фондапаринукса перед НФГ по влиянию на показатели ЭД свидетельствует о предпочтительности их назначения пациентам, госпитализированным в связи с ОДХСН.

Установленная связь между выраженностью ЭД и дефицитом фолиевой кислоты указывает на возможность рекомендовать использование этого показателя в качестве косвенного маркера ЭД при ОДХСН.

У пациентов с ОДХСН сывороточный маркер ЭД sVCAM-1 может быть использован в качестве предиктора отдаленных неблагоприятных событий.

Положения, выносимые на защиту

1. Отдаленный прогноз пациентов, поступающих в стационар с ОДХСН, остается неблагоприятным. Более половины (65%) пациентов в течение года госпитализируется повторно, из них 38% умирают. При этом плохой прогноз прямо связан с уровнем С-реактивного белка и не зависит от выбора антикоагулянтов и длительности их применения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений на госпитальном этапе.

2. Все пациенты с ОДХСН по сравнению с пациентами со стабильным течением ХСН имеют эндотелиальную дисфункцию, определяемую как ЭЗВД ПА ($-2,15 \pm 2,86\%$ против $9,00 \pm 1,47\%$ соответственно, $p < 0,001$), так и уровнями сывороточных маркеров: vWF:Ag – $1,82 \pm 0,40$ против $0,95 \pm 0,22$ МЕ/мл ($p < 0,001$), ET-1 – $3,1 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,4$ фмоль/мл ($p = 0,005$), sVCAM-1 – 1999 ± 192 против 789 ± 62 нг/мл ($p = 0,001$), sICAM-1 – 430 ± 81 против 224 ± 16 нг/мл ($p = 0,004$).

3. Пациенты с повышенным уровнем СРБ и дефицитом фолиевой кислоты имеют более выраженную ЭД. При этом между концентрацией фолиевой кислоты и уровнем СРБ существует обратная корреляция ($R = -0,27$, $p = 0,03$).

4. Применение прямых антикоагулянтов у больных ОДХСН с включением прямых антикоагулянтов приводит к улучшению показателей эндотелиальной функции. При сопоставимой динамике прокоагулянтного vWF:Ag снижение других сывороточных маркеров ЭД на фоне НФГ менее выражено, чем на фоне эноксапарина и фондапаринукса: Δ vWF:Ag ($-0,60 \pm 0,04$, $-0,80 \pm 0,14$ и $-0,90 \pm 0,04$ МЕ/мл, соответственно, $p = 0,19$), Δ ET-1 ($-0,7 \pm 1,0$, $-1,4 \pm 1,1$ и $-1,9 \pm 1,4$ фмоль/мл, соответственно, $p = 0,002$), Δ sICAM-1 (-34 ± 23 , -46 ± 26 и -168 ± 27 нг/мл, $p = 0,008$) и Δ sVCAM-1 (-191 ± 27 , -235 ± 12 и -506 ± 15 нг/мл, соответственно, $p = 0,01$).

5. Исходно более высокий уровень СРБ, а также более выраженная эндотелиальная дисфункция, прежде всего повышенный уровень sVCAM-1, сопряжены с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Эффективное пороговое значение sVCAM-1 для стратификации по такому риску составляет 1693 нг/дл с площадью под ROC-кривой 0,77 (95%-й ДИ 0,65-0,89, $p = 0,001$).

Внедрение в практику

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах пропедевтики внутренних болезней, факультетской терапии РУДН, в практической работе кардиологических и терапевтических отделений ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ (Москва).

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, кафедры факультетской терапии медицинского факультета РУДН, кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПКМР РУДН и сотрудников ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ г. Москвы 23 июня 2015 г. Основные положения диссертации доложены на Европейских конгрессах по сердечной недостаточности (Афины, 2014; Севилья, 2015).

Публикации: по результатам диссертации опубликовано 8 работ, в том числе 4 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация

иллюстрирована 47 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 125 источников, из которых 24 отечественных и 101 зарубежный.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнялась на базе кардиологических отделений ГКБ №64 г. Москвы и включает 2 части: ретроспективную и проспективную.

В **ретроспективную часть** исследования вошли 250 пациентов от 64 до 80 лет, госпитализированных в связи с ОДХСН независимо от ее причин (ИБС, тахисистолической формы фибрилляции предсердий (ФП), приобретенных пороков сердца или дестабилизации цифр артериального давления (АД). Критериями острой декомпенсации ХСН являлось нарастание клинических симптомов ХСН (одышки, слабости, отеков) в течение 2 недель.

Характеристика сердечной недостаточности и оценка адекватности ее лечения осуществлялись в соответствии с рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (2013г.).

Риск ВТЭ оценивался в баллах с помощью модели учета класса подверженности риску и предрасполагающих факторов ВТЭ у нехирургических больных, предложенной L. Lutz, S. Naas и соавт. (2002). В соответствии с этой моделью выделялись пациенты низким, средним или высоким риском ВТЭ и определялись показания для проведения антикоагулянтной терапии.

Регистрировались кровотечения, развившиеся в течение госпитализации. Тяжесть кровотечений оценивалась по классификации IMPROVE (H. Decousus, 2011).

В **проспективную часть** исследования были включены 60 пациентов, среди них 58% женщин, средний возраст $68,9 \pm 9,5$ лет, с ОДХСН и имеющих показания для получения антикоагулянтной терапии с целью профилактики ВТЭ.

В исследование не включали больных с нарушениями ритма (пароксизмальной или постоянной формой фибрилляции или трепетания предсердий); с обострением хронических заболеваний легких, печени, почек для исключения возможного дополнительного воздействия системных и локальных медиаторов воспаления на формирование ЭД, а также других заболеваний, которые требовали бы коррекции медикаментозной терапии; с противопоказаниями к назначению антикоагулянтной терапии.

При отсутствии критериев исключения методом конвертов все пациенты в равных пропорциях были рандомизированы к получению НФГ (20 человек), эноксапарина (20 человек) или фондапаринукса (20 человек). Пациенты всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, коморбидным состояниям: ИМ, ОНМК, СД, АГ, ХОБЛ, ХБП, анемии, а также по исходным клиническим характеристикам. Несмотря на статистически значимые различия в группах, рандомизированных к получению НФГ, эноксапарина или фондапаринукса, по ФВ ($p=0,03$), пациенты не отличались по тяжести симптомов декомпенсированной ХСН, КДР ($p=0,13$) и уровню сывороточного маркера сердечной недостаточности NT-proBNP ($p=0,09$).

Во всех трех группах (НФГ, эноксапарина и фондапаринукса) не получено статистически значимой разницы в нарушении почечной функции, средние значения СКФ при этом составили 56, 42 и 52 мл/мин/1,73 м² соответственно ($p=0,3$). Статистических различий в получаемой пациентами терапии как на догоспитальном этапе, так и в период госпитализации не было. Длительность антикоагулянтной терапии определялась современными клиническими рекомендациями Ассоциации флебологов

России и Всероссийского общества хирургов (2010), и составила в среднем $9,5 \pm 3,3$ дня. Средняя продолжительность госпитализации составила $13,1 \pm 3,8$ дней.

Группа контроля (n=20) формировалась по уровню ХСН, соответствующей таковой пациентов основной группы до периода декомпенсации. Её составили амбулаторные пациенты с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (АГ-100%, инсульты-15%, ИМ-60%), с сохранной фракцией выброса ($54,8 \pm 5,1\%$), со стабильным течением ХСН на уровне III NYHA ФК и уровнем NT-proBNP <125 пг/мл, без обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование, а также с высокой приверженностью к получаемой терапии (табл.1).

Таблица 1.

Характеристика групп больных, включенных в проспективное исследование

Показатели	НФГ N=20	Энокса- парин N=20	Фондапа- ринукс N=20	p	Все пациен- ты N=60	Контроль- ная группа N=20	p
Возраст, лет	69,7±9,1	69,6±1,8	67,7±11,8	0,58	68,9±9,5	68,4±8,8	0,97
Мужчины, n(%)	8(40)	8(40)	9(45)	0,36	25(37)	9(45)	0,39
Ожирение, n (%)	16 (80)	11 (55)	13 (65)	0,51	50 (83)	15(75)	0,23
СД, n (%)	8 (40)	7 (35)	10 (50)	0,57	25(42)	6(30)	0,18
АГ, n (%)	20 (100)	20 (100)	20 (100)	1	60(100)	20(100)	1
ХОБЛ, n (%)	4 (20)	5(25)	6 (30)	0,87	15 (25)	2(10)	0,09
ИМ в анамнезе, n (%)	14 (70)	15(75)	14 (70)	0,56	43(72)	12(60)	0,08
ОНМК в анамнезе, n (%)	3 (15)	5(25)	4 (20)	0,79	4(20)	3(15)	0,90
ФВ, %	43,1±13,1	42,1±15,2	35,8±15,1	0,03	39,9±14,4	54,8±5,1	0,003
КИМ >0,9мм, n(%)	4(20)	6(30)	2(10)	0,86	4(20)	6(30)	0,42
ЧДД, /мин	24±2,5	24±3	24±2,5	0,5	24,2±2,5	15±1,5	<0,001
Антикоагулянт- ная терапия, дни	9,8±4,9	8,5±3	10,1±4,14	0,56	9,54 ±3,3	-	
Прод-ность госпитализации, дни	14,2±5,8	12,6±3,04	15,1±4,89	0,42	13,1 ±3,82	-	

¹ Критерием избыточной массы тела считали $25 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$, критерием ожирения ИМТ - 30 кг/м^2 , а абдоминального ожирения — объем талии (ОТ) >88 для женщин и >102 см для мужчин

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие.

В комплексное обследование входили сбор анамнеза, физическое обследование, оценка клинических проявлений декомпенсации ХСН, рентгенография органов грудной клетки, общеклинический анализ крови и биохимический анализ крови с определением натошак уровня глюкозы, мочевины, креатинина, общего холестерина, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) плотности, триглицеридов, КФК, АСТ, АЛТ, витамина В12, фолиевой кислоты, СРБ и NTproBNP.

Кроме того, сразу при поступлении в стационар и в последний день антикоагулянтной терапии определяли уровни маркеров функции эндотелия – vWF:Ag, отражающих тромбогенную активность, sICAM-1, sVICAM-1 – воспаление в стенке

сосудов, ET-1, свидетельствующего о повышенной вазоконстрикции, а также проводили оценку функционального состояния эндотелия с помощью ЭЗВД ПА.

Методы исследования сосудистой стенки артерий

Неинвазивное исследование сосудистой стенки артерий проводилось на аппарат Vivid 7 (GE, США), оснащенный линейным датчиком с частотой излучения ультразвука 7 МГц.

Оценка толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ)

Для исследования комплекса интима-медиа использовали общую сонную артерию. Для этого в В-режиме измеряли расстояние между внутренней поверхностью интимы и наружной поверхностью меди. Величина данного показателя, превышающая 0,9 мм, считалась значимой.

Оценка функционального состояния эндотелия с помощью эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД ПА)

С целью неинвазивной оценки ЭД выполнялась проба с реактивной гиперемией, или ЭЗВД ПА. Поскольку во многих исследованиях показатели эндотелийнезависимой вазодилатации ПА (ЭНВД ПА) с использованием нитроглицерина, в отличие от пробы с реактивной гиперемией, не различались между изучаемыми группами и группами контроля, а также не доказали свою предикторную роль в отношении неблагоприятных прогнозов у пациентов с ОДХСН, ЭНВД ПА нами не выполнялась.

ЭЗВД проводили дважды - при поступлении (визит 1) и сразу по окончании антикоагулянтной терапии (визит 2) – по методике D. Celermajer (1992), натошак, в положение лежа после 10-минутного пребывания пациента в горизонтальном положении. Измеряли диаметр ПА в М режиме исходно и через 5 минут после декомпрессии манжеты в течение 0,5-5 мин с давлением, превышающим систолическое АД на 50 мм рт.ст. Диаметр ПА на 30-60 соответствовал пику реактивной гиперемии (РГ). Поток-зависимую вазодилатацию рассчитывали как отношение изменения диаметра ПА в фазу РГ к диаметру артерии в исходном состоянии, выраженному в процентах (показатель $\Delta D, \%$). Нормальным считали прирост диаметра ПА более чем на 10% от исходного значения. Патологической реакцией считали увеличение диаметра ПА менее чем на 10%, а также отсутствие его изменения или снижение (извращенная гиперемия).

Исследование уровня маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме и сыворотке крови

Исходно при поступлении и сразу по окончании антикоагулянтной терапии всем пациентам выполнялись заборы крови из локтевой вены, не менее чем через 8 ч после последнего приема пищи.

Для определения уровня антигена фактора фон Виллебранда (Ag vWF) проводилось центрифугирование плазмы в течение 15 минут со скоростью 2500g. Плазма замораживалась при температуре -30°C , затем хранилась при температуре -70°C . В дальнейшем для выполнения анализа использовали стандартные наборы ELISA Kit фирмы Technoclone.

С целью проведения анализа уровней sICAM-1, sVCAM-1, ET-1 кровь центрифугировали со скоростью 1000g в течение 15 минут, сыворотку замораживали в аликвотах в течение 30 минут при температуре -30°C и затем хранили при температуре -70°C . В последующем с помощью стандартных наборов Endothelin (1-21) фирмы Biomedica определяли уровни этих маркеров.

Также при поступлении всем пациентам проводилось определение уровня витамина В12, фолиевой кислоты и СРБ в локальной лаборатории. Для этого использовались наборы фирмы Bender Med System (Австрия).

Эхокардиографическое исследование выполнялось по стандартной методике на аппарате Vivid 7 (GE, США) в М- и В-режимах с определением размеров всех камер сердца, конечного систолического и диастолического размеров ЛЖ, систолического давления легочной артерии. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) оценивалась по методу Simpson. Сохранной систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ >45%.

Регистрация ЭКГ проводилась непосредственно при поступлении, далее каждые 3 дня, на аппарате Schiller Cardioscan-200.

Статистический анализ данных

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. с использованием стандартных алгоритмов анализа данных. Для количественных величин рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение с помощью функций описательной статистики. Данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Для независимых групп достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по t-критерию Стьюдента. В случае неравномерности распределения данных при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, для сравнения зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием Пирсона хи-квадрат (χ^2). Сравнительная оценка количественных значений 3 независимых групп между собой выполнялась с помощью однофакторного дисперсионного анализа one way ANOVA. Для выявления связи переменных рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С целью установления многомерных зависимостей между различными признаками использовался метод многофакторного пошагового регрессионного анализа.

Для расчета пороговых значений, чувствительности и специфичности анализировались ROC-кривые (Area Under the Curve, AUC) с использованием пакета программ «SPSS Statistics 19.0». Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ретроспективная часть

В эту часть исследования вошли 250 пациентов, госпитализированных с ОДХСН на фоне дестабилизация АГ (18%), ИБС (48%), ДКМП (14%), тахисистолического варианта ФП/ТП (18%) или пороков сердца (2%). Средний возраст составил $72,4 \pm 10,8$ года. У 49 % исследуемых на момент поступления регистрировались ФП/ТП, из них у 81% пациентов эти нарушения ритма имели постоянный характер. В 60% случаев больные имели сохранную ФВ. Средняя продолжительность анамнеза ХСН составила $3,1 \pm 2,6$ года (табл. 2).

С учетом наличия предрасполагающих факторов всем больным была показана профилактика ВТЭ. У 4 (1,6%) из общего числа пациентов были определены противопоказания к назначению антикоагулянтной терапии – тромбоцитопения (тромбоциты менее $100 \times 10^9/\text{л}$). Антикоагулянтную терапию получали 246 (98,4%) из общего числа больных, при этом чаще всего (156 (63%) пациентам) назначался НФГ; НМГ (эноксапарин) и фондапаринукс назначали гораздо реже – 33 (13%) и 5(2%) пациентам соответственно.

Таблица 2.

Характеристика больных, включенных в ретроспективное исследование

Показатель	Все пациенты (n= 250)
Возраст, лет	72,4±10,8
Мужчины/ женщины, n (%)	112 (45)/138 (55)
Абдоминальное ожирение, n (%)	195 (78)
Сахарный диабет, n (%)	90 (36)
Артериальная гипертония, n (%)	240 (96)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	63 (25)
Курение, n (%)	60 (24)
ИБС в анамнезе	168 (67)
Инфаркт миокарда, n (%)	120(48)
ДКМП, n(%)	35 (14)
Нарушения мозгового кровообращения, n (%)	45(18)
Фибрилляция предсердий, n (%)	123 (49)
Из них постоянная форма	99 (81)
Пороки сердца, n (%)	5 (2)
ФВ <45%, n (%)	100 (40)
ФВ, %	47,23±13,92
ТЭЛА или ТГВ в анамнезе, n (%)	10 (4)
Рак в анамнезе, n (%)	15(6)
САД/ ДАД, мм рт.ст.	144,6±23,3/ 85,6±11,7
ЧСС, уд/мин	92,6±24,2
ЧДД, /мин	24,4±2,7
ХБП в анамнезе	135(54)
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ² при поступлении	55,8±20,5
Дислипидемия, n (%)	175(70)
Повышенный уровень СРБ, n (%)	91 (61)
Дефицит фолиевой кислоты, n (%) -из тех, кому определялся (n=80)	44 (55)
Анемия, n (%)	77(31)
NT proBNP (выполнено только у 10 % пациентов),пг/дл	5107±6659,8
Антикоагулянтная терапия, дни	10,5±5,3
Продолжительность госпитализации, дни	14,9 ±5,6

Частота нежелательных событий, которые были вызваны назначением антикоагулянтов, представлена на рис. 1

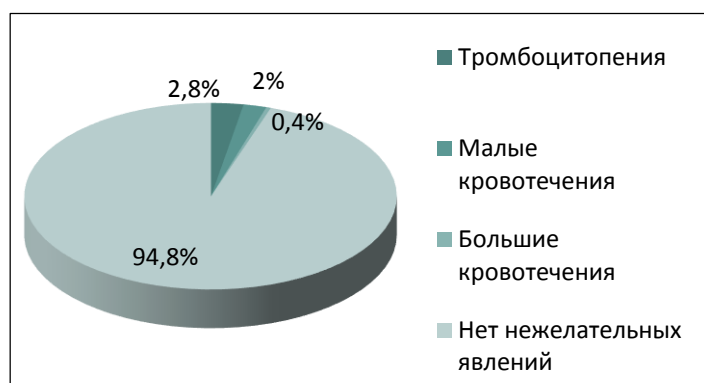


Рисунок 1. Частота встречаемости нежелательных событий при назначении антикоагулянтов у пациентов с ОДХСН

Внутрибольничная летальность составила 1,6% (n=4), при этом у 2 пациентов причиной смерти явилась ТЭЛА, у двух других – по одному случаю острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и желудочно-кишечного кровотечения.

Через 12 мес. после выписки всего умерло 95 (38%) пациентов: 16 (16,8%) – от ТЭЛА, 13 (13,7%) – от ОНМК, 38 (40%) – от ОДХСН/ОСН, 28 (29,5%) – от других причин. Повторно по поводу ХСН были госпитализированы 163 (65%) пациента.

При анализе факторов, влияющих на частоту конечных комбинированных точек было установлено, что помимо возраста ($\beta=0,35$, $p=0,004$), наличия в анамнезе сахарного диабета ($\beta=0,26$, $p=0,038$), ХОБЛ ($\beta=0,27$, $p=0,024$), ОНМК ($\beta=0,26$, $p=0,032$), и онкологических заболеваний ($\beta=0,26$, $p=0,035$), систолической дисфункции ЛЖ – ФВ ($\beta=-0,28$, $p=0,02$) и КДР ($\beta=-0,32$, $p=0,006$) и нарушения почечной функции – креатинина ($\beta=0,24$, $p=0,046$) и СКФ ($\beta=-0,21$, $p=0,038$), отдаленный прогноз достоверно ухудшают также повышенный уровень СРБ ($\beta=0,28$, $p=0,042$), что может свидетельствовать о наличии воспаления и повышать риск тромбозэмболических осложнений.

Не выявлено различий по количеству отдаленных конечных точек между пациентами в зависимости от получаемого антикоагулянта (рис. 2).

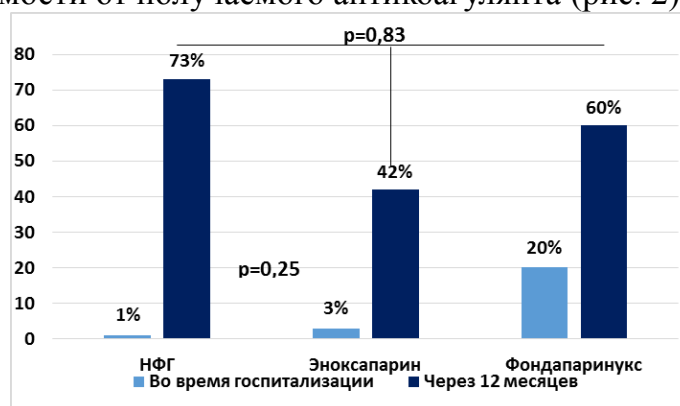


Рисунок 2. Внутрибольничные и отдаленные неблагоприятные исходы у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН и получавших антикоагулянтную терапию с целью профилактики венозных тромбозэмболических осложнений (n=180)

Таким образом, наше исследование показало, что, несмотря на то, что все пациенты получали стандартную терапию ХСН согласно последним европейским и национальным рекомендациям, с включением антикоагулянтов при наличии среднего или высокого риска ВТЭ, отдаленный прогноз остается по-прежнему неблагоприятным и не зависит ни от выбора антикоагулянта, ни от продолжительности его применения.

Перспективная часть исследования включала 60 пациентов, госпитализированных с ОДХСН, и 20 пациентов контрольной группы, которые были сопоставимы по полу, возрасту, анамнестическим данным, но различались по степени выраженности систолической дисфункции и клинике ХСН. На момент включения в исследование все пациенты в основной группе имели признаки ХСН на уровне IV ФК по NYHA (табл.3).

Таблица 3.

Сравнительная характеристика пациентов с острой декомпенсацией и стабильным течением ХСН (группа контроля)

Показатели	Основная группа n= 60	Контрольная группа n=20	p
Возраст, лет	68,9±9,5	68,4±8,8	0,78
Женщины, n (%)	35(58)	11(55)	0,7
Абдоминальное ожирение, n (%)	50 (83)	15(75)	0,23
Курение, n(%)	20(33)	7(35)	0,89
СД, n (%)	25(42)	6(30)	0,36
АГ, n (%)	60(100)	20(100)	1
ХОБЛ, n (%)	15(25)	2(10)	0,09
Дислипидемия, n (%)	60(100)	12(100)	1
ИМ в анамнезе, n (%)	43(72)	12(60)	0,33
ОНМК в анамнезе, n (%)	4(20)	3(15)	0,78
Рак в анамнезе, n (%)	5(8)	2(10)	0,87
ФВ, %	39,9±14,4	54,8±5,1	0,003
КДР, см	5,8±0,96	4,8±0,59	<0,001
САД/ ДАД, мм рт.ст.	149,7±21,1/86,5±14,6	130,2±9,1/76,5±4,6	0,17/0,79
ЧСС, уд/мин	79,4±13,6	68,4±8,6	0,68
ЧДД, /мин	24,2±2,5	15±1,5	0,001
Креатинин, мкмоль/л	121,2±35,1	80,1±26,2	0,004
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ²	47,8±17,8	68,6±12,8	0,001
NT-proBNP, пг/мл	4578,5±699,8	98,3±26,4	<0,001
Д-димер, нг/мл	519±319	210±64	<0,001
Холестерин, ммоль/л	5,28±1,25	4,80±1,16	0,52
Гемоглобин, г/л	127±17	134±16	0,29
Дефицит фолиевой кислоты, n(%)	45(75)	3(15)	<0,001
Повышенный уровень С-реактивного белка, n(%)	46(77)	1(5)	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл	9±7	3±1	<0,001

При поступлении нарушение функции эндотелия по данным пробы ЭЗВД ПА было выявлено у всех пациентов с ОДХСН и у 60% в контрольной группе, составив -2,5% и 9%, соответственно (рис.3).

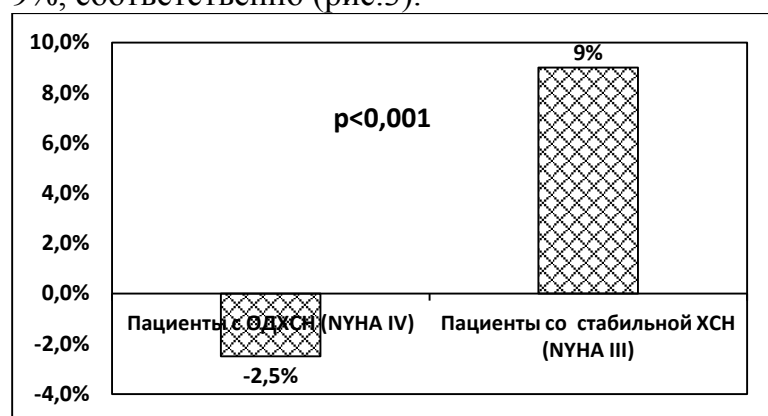


Рисунок 3. Показатели ЭЗВД ПА у пациентов с декомпенсированной и стабильной ХСН.

При оценке ЭЗВД у пациентов с ОДХСН было установлено, что у 34 (57%) имелась парадоксальная реакция, т.е. диаметр плечевой артерии после сжатия меньше ее

исходного диаметра, и прирост в диаметре плечевой артерии после сжатия носил отрицательное значение. У 22 (37%) больных изменений в диаметре плечевой артерии после сжатия не произошло. Лишь у 4 (6%) всех пациентов индекс прироста был положительным, но был значительно меньше нормальных значений, которые наблюдаются у пациентов без ЭД, то есть был менее 10%.

В основной группе отмечались статистически значимо более высокие уровни таких показателей, как vWF:Ag, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1, чем в группе контроля (табл. 5).

Таблица 5.

Уровни сывороточных маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с декомпенсированной и стабильной ХСН

Сывороточные маркеры	Основная группа n= 60	Контрольная группа n=20	p
vWF:Ag, ME/мл	1,82±0,40	0,99± 0,22	0,002
ET-1, фмоль/мл	3,1± 0,5	1,3 ± 0,4	0,005
sVCAM, нг/мл	1999±192	789±62	0,001
sICAM, нг/мл	430±81	224±16	0,004

Поскольку недостаток витамина В12 и фолиевой кислоты косвенно свидетельствует о гипергомоцистеинемии, являющейся одним из маркеров ВТЭ, мы предположили, что эти показатели могут также являться косвенными маркерами риска ВТЭ. Дефицита витамина В12 в группах выявлено не было. Сниженный уровень фолиевой кислоты исходно отмечался у 45 (75%) пациентов с ОДХСН, при этом он не коррелировал с уровнем гемоглобина, и у части больных отмечался даже при его нормальном уровне, что позволяет говорить о «скрытом дефиците фолата».

Многофакторный регрессионный анализ показал наличие достоверной обратной связи уровня фолата с повышенными уровнями СРБ ($\beta = -0,36$; $p = 0,017$), сывороточных маркеров ЭД: ET-1 ($\beta = -0,35$; $p = 0,005$), sVCAM-1 ($\beta = -0,32$; $p = 0,040$) и sICAM-1 ($\beta = -0,31$; $p = 0,012$), а также прямой связи с исходными показателями ЭЗВД ($\beta = 0,31$; $p = 0,041$).

Повышенный сывороточный уровень СРБ, который был выявлен у 46 (76,7%) больных, может являться признаком хронического системного воспаления, в том числе и сосудистого. Это подтверждается прямой зависимостью повышенного уровня СРБ с более высокими показателями провоспалительного маркера эндотелия sVCAM-1 ($\beta = 0,30$; $p = 0,024$). Выявленные достоверные корреляционные связи СРБ с ЭЗВД ($\beta = 0,26$; $p = 0,043$) и вазоконстриктором ET-1 ($\beta = 0,28$; $p = 0,032$) демонстрируют существенный вклад воспаления в нарушение способности самого эндотелия к нормальной вазодилатации.

Анализ показателей ЭЗВД у пациентов с ОДХСН, исходно разделенных на 3 равные группы к получению НФГ, эноксапарина и фондапаринукса показал сопоставимость исходных средних значений ЭЗВД (-1,5±1,8 против -3,1±2,0 и -3,3±2,1%, соответственно, $p = 0,21$) и сывороточных маркеров ЭД. На фоне проводимой терапии отмечалось достоверное улучшение параметров ЭЗВД во всех группах больных, в большей степени у пациентов, получавших эноксапарин и фондапаринукс (табл. 6 и 7).

Таблица 6.

Динамика показателей функции эндотелия плечевой артерии по данным теста с реактивной гиперемией

	НФГ	Эноксапарин	Фондапаринукс	p
До начала антикоагулянтной терапии				
ЭЗВД, %	-1,5±1,8	-3,1±2,0	-3,3±2,1	0,21

По окончании антикоагулянтной терапии				
ЭЗВД, %	5,72±2,03*	6,75±1,47**	7,02±1,67***	0,042
Δ ЭЗВД	6,70±2,30	9,53±1,45	9,90±2,07	0,06

ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии

* p= 0,0001 (разница между исходными показателями ЭЗВД и на фоне терапии НФГ)

** p=0,0009 (разница между исходными показателями ЭЗВД и на фоне терапии эноксапарином)

*** p=0,0009 (разница между исходными показателями ЭЗВД и на фоне терапии фондапаринуксом)

При расчете дельты ЭЗВД, наименьшие показатели отмечались в группе НФГ, наибольшие – эноксапарина и фондапаринукса. При этом, различия в значениях во всех 3 группах были близки к статистически значимым (p=0,06). Стоит отметить, что ни в одной группе показатели ЭЗВД не достигли значений контрольной группы и были существенно ниже показателей нормально функционирующего эндотелия, т.е. были менее 10%.

На фоне проводимого лечения с включением антикоагулянтной терапии у всех пациентов с декомпенсацией ХСН отмечалось улучшение эндотелиальной функции, что подтверждалось достоверно значимым увеличением прироста диаметра плечевой артерии и снижением всех сосудистых маркеров ЭД. Все три антикоагулянта ожидаемо одинаково влияли на прокоагулянтный показатель vWF:Ag, но эноксапарин и фондапаринукс оказывали более значимое влияние на маркеры, связанные с другими функциями эндотелия – провоспалительной и вазодвигательной. Так, достоверное снижение исследуемых маркеров отмечалось на фоне всех антикоагулянтов. При этом, наиболее низкие значения сывороточных маркеров ЭД на визите 2 были отмечены в группах фондапаринукса и эноксапарина. Все три группы достоверно различались по дельтам значений ET-1 (-0,7±1,0 против -1,4±1,1 и -1,9±1,4 фмоль/мл, соответственно; p=0,002), sVCAM-1 (-191±27 против -235±12 и -506±15 нг/мл, соответственно; p=0,01) и sICAM-1 (-34±23 против -46±26 и -168±27 нг/мл, p=0,008), при этом большие показатели снижения значений получены у пациентов, которым был назначен фондапаринукс или эноксапарин (табл. 7).

Таблица 7.

Динамика уровней сывороточных маркеров ЭД в группах пациентов с декомпенсацией ХСН, получавших НФГ, эноксапарин и фондапаринукс

показатели	НФГ n=20	Эноксапарин n=20	Фондапаринукс n=20	p
До начала антикоагулянтной терапии				
vWF:Ag, МЕ/мл	1,70±0,07	1,80±0,08	1,90±0,06	0,17
ET-1, фмоль/мл	2,60±1,80	3,05 ±2,00	3,40±2,10	0,18
sVCAM-1, нг/мл	1950±193	1997±179	2024±186	0,14
sICAM-1, нг/мл	441±75	404±85	492±92	0,23
По окончании антикоагулянтной терапии				
vWF:Ag, МЕ/мл	1,10±0,02 [#]	1,00±0,02 [*]	1,00±0,04 [#]	0,42
ET-1, фмоль/мл	1,9±0,7 [*]	1,6 ±0,8 [*]	1,5±0,6 [#]	0,049
sVCAM-1, нг/мл	1743±174 [*]	1604±168 [*]	1587±170 [#]	0,057

sICAM-1, нг/мл	407±57*	358±68*	324±64*	0,002
Δ средних значений				
Δ vWF:Ag	-0,60±0,04	-0,80±0,14	-0,90±0,04	0,19
Δ ET-1	-0,7±1,0	-1,4±1,1	-1,9±1,4	0,002
Δ sVCAM-1	-191±27	-235±12	-506±15	0,01
Δ sICAM-1	-34±23	-46±26	-168±27	0,008

*p<0,05; #p=0,001 – достоверность различий показателей до и по окончании антикоагулянтной терапии

При оценке связи исходных показателей ЭЗВД с уровнями маркеров ЭД, была выявлена обратная связь исходных средних значений ЭЗВД с уровнем ET-1 (R=-0,36, p=0,004) и sVCAM-1 (R= -0,35, p=0,038). Значения ЭЗВД, полученные по окончании антикоагулянтной терапии, коррелировали с конечными показателями ET-1 и sVCAM-1, полученными по окончании антикоагулянтной терапии (R= -0,45, p=0,005 и R= -0,54, p=0,008, соответственно). Дельта значения ЭЗВД имели обратную связь с исходным уровнем sVCAM-1 (R= -0,32, p=0,013), конечным показателем ET-1 (R= -0,43, p=0,009) и дельтами значений ET-1 (R= -0,27, p=0,008) (табл. 8).

Таблица 8.

Взаимосвязь между показателями ЭЗВД и маркерами эндотелиальной дисфункции

Показатели	ЭЗВД визит 1		ЭЗВД визит 2		Δ ЭЗВД	
	R	p	R	p	R	p
ET-1 визит 1	-0,36	0,004	-0,19	0,26	-0,25	0,14
ET-1 визит 2	-0,30	0,58	-0,45	0,005	-0,43	0,009
Δ ET-1	-0,49	<0,001	-0,25	-0,13	-0,27	0,008
sVCAM-1 визит 1	-0,35	0,038	-0,52	0,001	-0,32	0,013
sVCAM-1 визит 2	-0,07	0,56	-0,54	0,008	-0,22	0,18

Таким образом, полученные достоверные связи дельт значений ЭЗВД с исходным уровнем sVCAM-1 (R=-0,32, p=0,013), конечным показателем ET-1 (R=-0,43, p=0,009), а также дельтами значений ET-1 (R=-0,27, p=0,008), позволяют считать их наиболее значимыми из известных маркеров дисфункции эндотелия у пациентов с ОДХСН.

В течение 12 месяцев с момента госпитализации по поводу ОДХСН, несмотря на постоянно получаемую терапию, у 38 (63%) пациентов были зарегистрированы конечные точки (всего 40), из них у 13 – смертельные исходы. При этом у 2 пациентов причиной смерти стала ТЭЛА, у 8 – ОДХСН, у 2 – ОНМК и в одном случае – ОСН. Только 22 (33%) пациента имели стабильное течение ХСН. Несмотря на различия обеих групп в зависимости от отдаленных исходов в степени выраженности систолической дисфункции миокарда ЛЖ: значениях ФВ (34,5±13 против 41,3±15%, p=0,004) и КДР (6,1±0,8 против 5,7±0,9см, p=0,009), значимо они не различались по степени декомпенсации ХСН, а именно по уровню NTproBNP (5145±252 против 4833±387пг/мл, p=0,079). Получены достоверные различия в уровне СРБ (p=0,005), ET-1 (p=0,015) и sVCAM-1 (p<0,001) (табл.9).

Таблица 9.

Сравнительная характеристика больных с наличием и отсутствием неблагоприятных событий через 12 месяцев (повторная госпитализация и/или смерть)

Показатели	Общее число пациентов (n=60)		p
	С событиями (n=38)	Без событий (n=22)	
Возраст, лет	72±3	64±2	<0,001
ИМТ, кг/м ²	31±2	34±3	0,004
Сахарный диабет 2 типа, n(%)	19 (50)	6 (27)	0,002
ХОБЛ, n(%)	11(29)	3(14)	0,03
ФВ, %	34,5±13,0	41,3±15,0	0,004
Креатинин, мкмоль/л	225±27	116±18	0,015
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ²	22±14	49±16	0,007
ЭЗВД, % визит 1	-2,4±1,4	-1,2±1,1	0,02
vWF:Ag, МЕ/мл визит 1	1,80±0,07	1,70±0,06	0,37
ЕТ-1, фмоль/мл визит 1	3,5±1,8	2,6±1,6	0,015
sVCAM-1, нг/мл визит 1	2271±382	1956±379	<0,001
sICAM-1, нг/мл визит 1	402±79	397±74	0,7
Фолиевая кислота, нг/л	5,4±1,2	6,0±1,5	0,29
С-реактивный белок, мг/дл	13±5	8±3	0,005

Не установлено достоверной разницы между группами в получаемой терапии ОДХСН с включением парентеральных антикоагулянтов.

В результате множественного регрессионного анализа были выделены параметры, имеющие относительно независимое прогностическое значение: креатинин ($\beta=0,21$, $p=0,025$), СКФ ($\beta=-0,34$, $p=0,007$), холестерин ($\beta=-0,36$, $p=0,005$), ЭЗВД ($\beta=-0,29$, $p=0,021$), ФВ ($\beta=-0,37$, $p=0,004$), КДР ($\beta=0,34$, $p=0,009$), исходные значения ЕТ-1 ($\beta=0,32$, $p=0,015$), sVCAM-1 ($\beta=0,41$, $p<0,001$) и СРБ ($\beta=0,35$, $p=0,005$) (табл.10).

Таблица 10.

Независимые предикторы неблагоприятного годовичного прогноза у больных с ОДХСН

	β	p
Лабораторные показатели		
Креатинин, мкмоль/л	0,21	0,025
СКФ (MDRD) мл/мин/1,73 м ²	-0,34	0,007
Холестерин, ммоль/л	-0,36	0,005
Показатели ЭХО-КГ		
ФВ, %	-0,37	0,004
КДР, см	0,34	0,009
ЭЗВД ПА, % Визит 1	-0,29	0,021
Сывороточные маркеры ЭД		
ЕТ-1, фмоль/мл Визит 1	0,32	0,015
sVCAM, нг/мл Визит 1	0,41	<0,001
С-реактивный белок, мг/дл	0,35	0,005

Толщина КИМ не влияла на частоту комбинированной конечной точки у пациентов с декомпенсированной ХСН.

Показано, что частота нежелательных сердечно-сосудистых событий не зависела от выбора антикоагулянтной терапии, однако была несколько выше среди пациентов, получавших НФГ с целью профилактики ВТЭ (рис. 5).

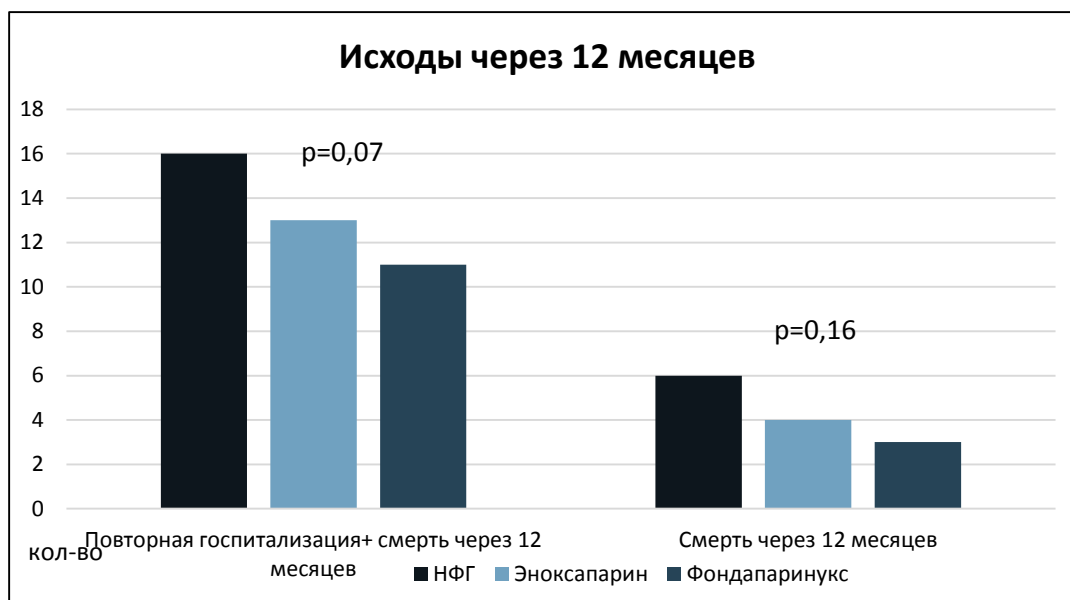


Рисунок 5. Отдаленные неблагоприятные исходы (n=40) у пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией ХСН и получавших антикоагулянтную терапию с целью профилактики венозных тромбозных осложнений

С целью определения прогностических возможностей маркеров ЭД мы выполнили ROC-анализ СРБ, ЭЗВД, ET-1 и sVCAM-1 в сравнении с ФВ – известным предиктором неблагоприятных исходов при ХСН (рис. 6).

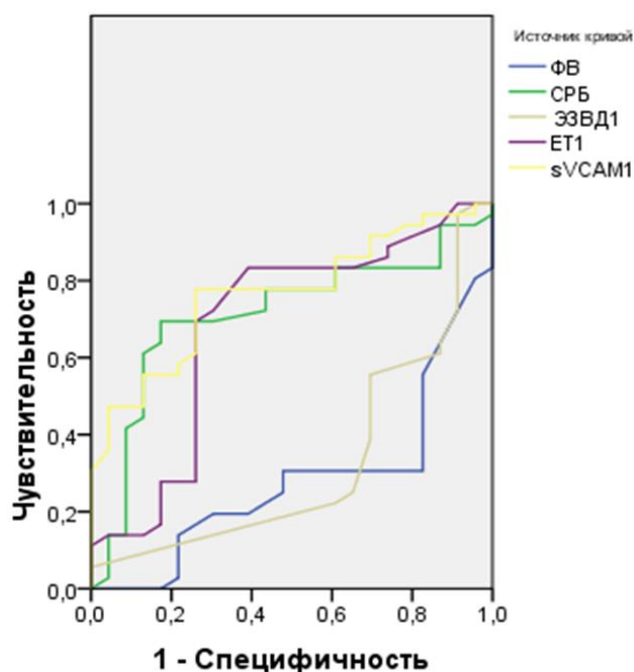


Рисунок 6. ROC-анализ кривых показателей эндотелиальной дисфункции в сравнении с кривой фракции выброса для прогнозирования неблагоприятных исходов у больных с ОДХСН

Для ФВ площадь под ROC-кривой составила 0,28 (95% ДИ 0,15-0,42, $p=0,005$), ЭЗВД – 0,28 (95% ДИ 0,18-0,47, $p=0,025$), ET-1 – 0,68 (95% ДИ 0,54-0,84, $p=0,016$), sVCAM-1 – 0,77 (95% ДИ 0,65-0,89, $p=0,001$), CRP – 0,71 (95% ДИ 0,57-0,85, $p=0,006$).

Установлено, что у больных с ОДХСН ожидать наступление комбинированных конечных точек можно при уровне ФВ $<23,5\%$ с чувствительностью 81% и специфичностью 96%, ЭЗВД - менее $-5,6\%$ с чувствительностью 97% и специфичностью 91%, ET-1 – более 1,3 фмоль/мл с чувствительностью 94% и специфичностью 87%, sVCAM-1 – более 1693нг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 61% и CRP – более 7,3мг/дл с чувствительностью 72% и специфичностью 44%.

Полученное высокое значение площади под ROC-кривой ($>0,75$) для sVCAM-1, превышающее AUC для CRP (0,71), и ФВ (0,28), даёт потенциальную возможность использовать именно этот показатель у больных с ОДХСН для прогнозирования отдаленных неблагоприятных событий.

ВЫВОДЫ

1. Пациентам с острой декомпенсацией ХСН и высоким риском венозных тромбозов профилактическая антикоагулянтная терапия в условиях кардиологического стационара проводится в 99% случаев. При этом наиболее часто (в 80% случаях) назначается нефракционированный гепарин.
2. Прогноз пациентов с ОДХСН остается неблагоприятным. Более половины (65%) пациентов в течение года госпитализируется повторно, из них 38% умирают. При этом неблагоприятный прогноз прямо связан с уровнем С-реактивного белка и не зависит от выбора антикоагулянтов, а также длительности их применения с целью профилактики тромбоэмболических осложнений на госпитальном этапе.
3. Эндотелиальная дисфункция имеет место у всех пациентов с ОДХСН. Средние значения прироста диаметра плечевой артерии (ПА) при оценке эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с декомпенсацией ХСН значительно ниже ($-2,15 \pm 2,86\%$ против $9,00 \pm 1,47\%$ соответственно, $p < 0,001$), а уровень сывороточных маркеров выше, чем при стабильном течении заболевания: vWF:Ag – $1,82 \pm 0,4$ против $0,95 \pm 0,2$ МЕ/мл ($p < 0,001$), ET-1 – $3,10 \pm 0,50$ против $1,30 \pm 0,41$ пг/мл ($p = 0,005$), sVCAM-1 – 1999 ± 395 против 789 ± 62 нг/мл ($p = 0,001$), sICAM-1 – 430 ± 81 против 224 ± 16 нг/мл ($p = 0,004$).
4. Между концентрацией фолиевой кислоты и уровнем С-реактивного белка существует обратная корреляция ($R = -0,27$, $p = 0,03$). При этом повышенный уровень CRP и дефицит фолиевой кислоты ассоциируются с более выраженной эндотелиальной дисфункцией, проявляющейся повышенными значениями биохимических маркеров и снижением прироста диаметра ПА по данным теста с реактивной гиперемией.
5. Лечение ОДХСН с включением прямых антикоагулянтов приводит к улучшению показателей эндотелиальной функции. При сопоставимой динамике прокоагулянтного vWF:Ag снижение других сывороточных маркеров ЭД на фоне гепарина менее выражено, чем на фоне эноксапарина и фондапаринукса: Δ vWF:Ag ($-0,60 \pm 0,04$, $-0,80 \pm 0,14$ и $-0,90 \pm 0,04$ МЕ/мл, соответственно, $p = 0,19$), Δ ET-1 ($-0,7 \pm 1,0$, $-1,4 \pm 1,1$ и $-1,9 \pm 1,4$ фмоль/мл, соответственно, $p = 0,002$), Δ sICAM-1 (-34 ± 23 , -46 ± 26 и -168 ± 27 нг/мл, $p = 0,008$) и Δ sVCAM-1 (-191 ± 27 , -235 ± 12 и -506 ± 15 нг/мл, соответственно, $p = 0,01$).
6. Пациенты с неблагоприятным прогнозом характеризуются более выраженным нарушением эндотелиальной функции и высоким уровнем CRP при отсутствии

существенных различий в уровне фолиевой кислоты в сравнении с больными, имеющими благоприятное течение постгоспитального периода

7. Исходно повышенный уровень sVCAM-1 у больных ОДХСН сопряжен с высоким риском отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а его эффективное пороговое значение для стратификации по такому риску составляет 1693 нг/дл с площадью под ROC-кривой 0,77 (95%-й ДИ 0,65-0,89, $p=0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов, госпитализированных с ОДХСН, при необходимости оценки функции эндотелия возможно определение уровня фолиевой кислоты, дефицит которой может свидетельствовать об эндотелиальной дисфункции
2. Нормальный уровень СРБ не исключает наличия дисфункции эндотелия у пациентов с ОДХСН. У таких пациентов в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции целесообразно использовать sICAM-1, sVCAM-1 и ET-1.
3. При выборе парентеральных антикоагулянтов с позиции улучшения функции эндотелия отдавать предпочтение рекомендуется низкомолекулярному гепарину эноксапарину или фондапаринуксу.
4. У больных с ОДХСН в качестве предиктора отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий может быть использован уровень sVCAM-1, сопряженный с выраженностью воспаления в сосудистой стенке. Наступление неблагоприятных исходов (повторная госпитализация и/или смерть) с чувствительностью 78% и специфичностью 61% можно ожидать при уровне sVCAM-1 более 1693нг/мл.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кобалава Ж.Д. Венозные тромбозы и эмболии у больных с сердечной недостаточностью./Кобалава Ж.Д., Аверков О.В. Мирилашвили Т.Ш., Шевченко И.В.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. -2011, -N 4, -С.101-106
2. Шевченко И.В. Новое в профилактике венозных тромбозов и легочных эмболии: результаты исследования MAGELLAN./Шевченко И.В. Шаваров А.А., Киякбаев Г.К.// Клиническая фармакология и терапия. -2012, -N 2,-С.88-90.
3. Кобалава Ж.Д. Пути оптимизации антикоагулянтной профилактики венозных тромбоземболических осложнений у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности: результаты российского регистра РЭТРО-СН./Кобалава Ж.Д. Виллевальде С.В., Багманова Н.Х., Шевченко И.В.// РМЖ. Кардиология. Эндокринология. -2013, -N12, -С.593-600.
4. Шевченко И.В. Эндотелиальная дисфункция при лечении стандартным гепарином, эноксапаринном и фондапаринуксом у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности./Шевченко И.В., Шаваров А.А.//Клиническая фармакология и терапия, 23 (4), 2014, -С.69-72
5. I.V.Shevchenko. Elevated C-reactive protein and impaired endothelial vasoreactivity in patients with acute decompensated chronic heart failure./ I.V.Shevchenko, A.A.Shavarov, G.K.Kiyakbayev, V.S.Moiseev //European Journal of Heart Failure. -2014. -Vol. 16. (suppl.2)-Abs1376
6. I.V.Shevchenko. Folic acid: an endothelial function marker in patients with acute decompensated chronic heart failure treated with subcutaneous anticoagulants./ I.V.Shevchenko, A.A.Shavarov, G.K.Kiyakbayev, V.S.Moiseev //European Journal of Heart Failure. -2014. -Vol. 16. (suppl.2)-Abs874

7. I.V.Shevchenko. Assessment of flow-mediated endothelium-dependent vasodilation in patients with acute heart failure treated with anticoagulants./ I.V.Shevchenko, A.A.Shavarov, G.K.Kiyakbayev, V.S.Moiseev.//European Journal of Heart Failure. -2015, -Vol. 17. (suppl.1)-Abs1883
8. I.V.Shevchenko. Dynamics of laboratory endothelial dysfunction markers in patients with acute decompensated chronic heart failure, treated with anticoagulants./I.V.Shevchenko,A.A.Shavarov, G.K.Kiyakbayev, V.S.Moiseev.// European Journal of Heart Failure. -2015, -Vol. 17. (suppl.1)-Abs526

Список сокращений

АД	артериальное давление
ВТЭ	вензные тромбоземболии
ЕТ-1	эндотелин-1
КДР	конечный диастолический размер
НФГ	нефракционированный гепарин
ОДХСН	острая декомпенсация ХСН
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ТП	трепетание предсердий
ФВ	фракция выброса
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭЗВД ПА	эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии
ЭНЗВД ПА	эндотелийнезависимая вазодилатация плечевой артерии
sICAM-1	растворимая молекула ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule type 1, или молекулы межклеточной адгезии 1 типа)
sVCAM-1	растворимая молекула адгезии сосуидистого эндотелия 1 типа
vWF:Ag	антиген фактора Виллебранда

Шевченко Ирина Владимировна (Российская Федерация)
Эндотелиальная дисфункция при острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности: эффекты фондапаринукса, эноксапарина и нефракционированного гепарина

С целью оценки отдаленного прогноза и факторов, влияющих на него, ретроспективно (1 часть исследования, 250 пациентов) и проспективно (2 часть исследования, 60 пациентов) были обследованы пациенты с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН). Ретроспективно было установлено, что ни стандартная терапия с включением антикоагулянтов, ни продолжительность лечения не влияет на отдаленный неблагоприятный прогноз пациентов – в течение года повторно были госпитализированы 65% пациентов, из них 38% умерли. С целью оценки эндотелиальной дисфункции, достоверно ухудшающей течение сердечной недостаточности, проспективно были исследованы 60 пациентов с ОДХСН и синусовым ритмом, методом конвертов рандомизированных к получению НФГ, эноксапарина или фондапаринукса. Средний возраст составил $68,9 \pm 9,5$ лет. В сравнении с группой контроля, которую составили 20 амбулаторных больных со стабильным течением ХСН на уровне III ФК по NYHA, все пациенты с ОДХСН имели достоверно более высокие уровни сывороточных маркеров ЭД: vWF:Ag, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1, а также значительно меньший прирост диаметра ПА по данным ЭЗВД ПА. Отмечено, что лечение ОДХСН с включением прямых антикоагулянтов приводит к улучшению показателей эндотелиальной функции, однако их выбор не влиял на отдаленный прогноз. Неблагоприятный исход, помимо повышенного СРБ, который отмечен у 2/3 больных с ОДХСН, определяли исходно низкие показатели ЭЗВД, а также высокие уровни ET-1 и sVCAM-1. Установлено, что у больных с ОДХСН при уровне sVCAM-1 более 1693 нг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 61% можно ожидать неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Полученное высокое значение площади под ROC-кривой (0,77), превышающее AUC для СРБ (0,71), КДР ЛЖ (0,70), ФВ (0,28), даёт потенциальную возможность использовать именно этот показатель у больных с ОДХСН для прогнозирования отдаленных неблагоприятных событий (95%-й ДИ 0.65-0.89, $p=0.001$).

Shevchenko Irina Vladimirovna (Russian Federation)
Endothelial dysfunction in acute decompensated heart failure: effects of fondaparinux, enoxaparin and unfractionated heparin

To evaluate long-term prognosis and its predictors in acute decompensated chronic heart failure (ADCHF), 2 populations of retrospective (a total of 250) and prospective (a total of 60) patients were studied. The retrospective study showed that neither standard ADHF treatment, including prophylactic antithrombotic treatment (unfractionated heparin (UFH) in 80% patients), nor any specific anticoagulant improved 12-month outcomes; 65% patients were readmitted to hospital due to decompensation of heart failure, 38% of them died.

To evaluate endothelial function, significantly impairing heart failure, 60 prospective ADHF patients with sinus rhythm, mean age $68,9 \pm 9,5$ years, were randomized to prophylactic subcutaneous anticoagulants (fondaparinux, enoxaparin or UFH), using the envelope method. Compared to 20 controls with compensated NYHA III CHF, all ADCHF patients reported significantly higher baseline levels of vWF:Ag, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1 and lower FMD ratio. The study showed that standard acute decompensated heart failure treatment, including the above-mentioned anticoagulants, improved endothelial function (decreased serum ED markers and increased FMD ratio), with none of them being associated with better one-year outcomes. Besides elevated C-reactive protein, which was found in two thirds of the studied patients, poorer prognosis was associated with high levels of ET-1 and sVCAM-1 and low FMD ratio. The study revealed that ADCHF patients with sVCAM-1 > 1693 ng/mL with a sensitivity of 78% and a specificity of 61% can be expected to report long-term adverse cardiovascular events. High value of the area under the ROC-curve (0.77) for sVCAM-1, which exceeded the ones for CRP (0.71), left ventricle end diastolic dimension EDD LV (0.70), ejection fraction EF (0.28), enables to use this marker as a recognized predictor of poor long-term prognosis in patients, hospitalized with ADCHF (95% CI 0.65-0.89, $p = 0.001$).

