

Информация об авторах:

Батороев Юрий Климентьевич – д.м.н., ассистент кафедры онкологии ИГМАПО; Пинский Семен Борисович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсом урологии ИГМУ; Белобородов Владимир Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом урологии ИГМУ, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Дворниченко Виктория Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой терапии.

Information About the Authors:

Batoroyev Yury Klimentyevich – MD, PhD, DSc, assistant to department of oncology; Pinsky Semyon Borisovich – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course; Beloborodov Vladimir Anatolyavich – MD, PhD, DSc, professor, the Head of Department of the general surgery with an urology course IG MU, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstania st., 1, e-mail: bva555@yandex.ru; Dvornichenko Victoria Vladimirovna – MD, PhD, DSc, professor, department of oncology and radiation therapy.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© РУБАНЕНКО О.А. – 2016

УДК 616-089:616 – 002.2:612.017.1:616.12-008

ВЛИЯНИЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ НА ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ И МИОКАРДИАЛЬНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Олеся Анатольевна Рубаненко

(Самарский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф., акад. РАН Г.П. Котельников, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., доц. О.В. Фатенков)

Резюме. Цель. Определить влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты и методы. У 96 пациентов исследованы интерлейкин (ИЛ) -6, ИЛ-8, ИЛ-10, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, количественный тропонин. Результаты. Определение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы показало значимое увеличение данных показателей с палочкоядерным сдвигом (9,8±6,9%) после реконструктивной операции. В ходе исследования выявлено повышение концентрации ИЛ-6 в пред- и послеоперационном периоде (21,4±30,7 пг/мл и 47,2±57,1 пг/мл). При этом после КШ уровень данного биомаркера был статистически значимо выше (p<0,0001). Концентрация фибриногена статистически значимо повышается после операции (4,3±1,1 г/л против 3,3±0,9 г/л, p<0,0001). Анализ ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ показал, что после КШ отмечается статистически значимое повышение вышеуказанных параметров, однако их концентрация остается в пределах нормальных значений. В послеоперационном периоде уровень тропонина увеличивается значимо (2,8±2,2 мкг/л против 0, p<0,0001). Таким образом, повышение концентрации лейкоцитов, фибриногена, ИЛ-6 при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ИБС сопровождается увеличением тяжести системного воспалительного ответа. Кроме того, оперативное вмешательство приводит к миокардиальной ишемии, что обуславливает повышение в сыворотке крови тропонина.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, воспаление, цитокины, тропонин, ишемическая болезнь сердца.

THE INFLUENCE OF CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT ON INFLAMMATION AND MIOCARDIAL INJURY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

O.A. Rubanenko

(Samara State Medical University, Russia)

Summary. Purpose. To estimate the influence of coronary artery bypass graft on inflammation and myocardial injury markers in patients with coronary heart disease. Methods. We enrolled 96 patients in whom interleukin - 6 (IL-6), interleukin - 8 (IL-8), interleukin - 10 (IL-10), C-reactive protein (CRP), fibrinogen and troponin levels were studied. Results. Determination of white blood cells and leukocyte counts showed a significant increase of these indicators after reconstructive surgery. We found significantly higher mean concentration of IL-6 and fibrinogen in postoperative period (21,4±30,7 pg/ml versus 47,2±57,1 pg/ml, p<0,0001 and 3,3±0,9 g/l versus 4,3±1,1 g/l, p<0,0001 respectively). IL-8, IL-10 and CRP also raised in postoperative period, but remained within normal range. Mean troponin level was significantly higher in postoperative period (0 versus 2,8±2,2 mcg/l, p<0,0001). Conclusion. An increasing of white blood cells, fibrinogen and interleukin-6 in postoperative period is accompanied with an increasing of systemic inflammation. Coronary artery bypass graft leads to myocardial ischemia, which is accompanied with an increasing of troponin levels.

Key words: coronary artery bypass graft, inflammation, cytokines, troponin, coronary artery disease.

Заболевания сердечно-сосудистой системы занимают лидирующее место в структуре общей смертности населения Российской Федерации. Последние 5 лет они составляют 56-57%, половина из них приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклеротическое поражение венечных артерий

[1,5]. В последнее время в развитии и прогрессировании атеросклероза рассматривается роль неспецифического воспаления. У пациентов со стабильными и острыми формами ИБС высокий уровень неспецифического сосудистого воспаления повышает вероятность развития последующих кардиоваскулярных событий [2].

Таблица 1

Характеристика пациентов (M±m)

Показатель	Результат
Мужчины, n (%)	79 (82,3%)
Возраст, лет	60,9±7,8
Курение, n (%)	29 (30,2%)
ИМТ>30, n (%)	42 (43,8%)
Функциональный класс стенокардии	I
	II
	III
	IV
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	60 (62,5%)
Давность ИБС, мес	65,6±57,2
Артериальная гипертензия, n (%)	94 (97,9%)
Функциональный класс ХСН	I
	II
	III
	IV
Сахарный диабет, n (%)	17 (17,7%)
Нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	10 (10,4%)
Атеросклероз артерий БЦС, n (%)	81(84,4%)
Атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	73 (76,0%)
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)	10 (10,4%)
Заболевания почек, n (%)	33 (34,4%)
Медикаментозная терапия до операции	
Бета – адреноблокаторы, n (%)	77 (80,2%)
иАПФ/АРА, n (%)	69 (71,9%)
антагонисты кальция, n (%)	25 (26,0%)
нитраты, n (%)	36 (37,5%)
диуретики, n (%)	6 (6,3%)
статины, n (%)	69 (71,9%)
ацетилсалициловая кислота, n (%)	80 (83,3%)
клопидогрел, n (%)	44 (45,8%)
Поражение левой коронарной артерии >50%	15 (15,6%)
Количество шунтов	2,58±0,85
Однососудистое шунтирование, n (%)	11 (11,5%)
Двухсосудистое шунтирование, n (%)	30 (31,3%)
Трехсосудистое шунтирование, n (%)	43 (44,8%)
Четырехсосудистое шунтирование, n (%)	12 (12,5%)
Операция на работающем сердце, n (%)	12 (12,5%)
Креатинин, мкмоль/л	96,6±13,7
Калий, ммоль/л	4,6±0,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (СКД-EPI)	74,5±17,3

На сегодняшний день для больных ИБС коронарное шунтирование (КШ) является одним из эффективных методов лечения, направленных на повышение качества жизни, увеличение ее продолжительности. Изучение роли воспалительной реакции в прогнозировании ранних и отдаленных последствий при выполнении реконструктивных хирургических вмешательств при атеросклерозе является перспективным [16]. Кроме того, преходящая ишемия во время операции вследствие пережатия аорты, канюлирование предсердий, использование аппарата искусственного кровообращения при КШ провоцируют системный и регионарный воспалительный ответ на организм больного.

Цель исследования: определить влияние операции коронарного шунтирования на факторы воспаления и миокардиального повреждения у больных ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы

В период с января по июнь 2015 г. проспективно обследовано 96 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), последовательно поступивших в ГБУЗ СОККД для проведения операции КШ.

Критерии включения: пациенты со стабильной формой ИБС, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: пороки сердца, выраженные нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, острое нарушение мозгового кровообращения, коагулопатии, наличие ФП в анамнезе, заболевания щитовидной железы, возраст старше 75 лет. Исследование утверждено на заседании Локального Этического Комитета при ГБУЗ СОККД (Выписка из протокола №12 в от 22.12.2014 г.).

Всем больным выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные методы исследования. Эхокардиография проводилась на аппаратах Logiq-5 и -7 (США) в М-, В-, D- режимах. КШ проводилось стандартным доступом срединной стернотомии на работающем сердце или в условиях искусственного кровообращения и антеградной кардиоплегии через корень аорты с постоянной кровяной антеградной перфузией.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-10 (ИЛ-10), С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, количественный тропонин изучали в динамике: при поступлении и после операции в среднем на 3,8±1,4 сутки. Определение уровня цитокинов, СРБ проводилось методом иммуноферментного анализа на анализаторе Thermo Scientific Multiscan FC (China) с помощью соответствующих тест-систем: интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, СРБ – ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Значение фибриногена оценивалось с использованием коагулометра STA-COMPACT (Roche, Швейцария) по Clauss (1957). Тропонин определялся системой иммунного анализа Accu TnI на иммунохимическом анализаторе UNICEL[®] DXI 600 ACCESS (Beckman Coulter, USA).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.1. Оценка полученных данных произведена методами параметрической статистики при подчинении данных закону нормального распределения. Среди методов непараметрической статистики использовался критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Характеристика больных ИБС представлена в таблице 1.

Как видно из таблицы, пациенты представлены преимущественно мужчинами (82,3%), в большин-

стве случаев лицами пожилого возраста (средний возраст 60,9±7,8 лет). Больные ИБС в нашей работе имели в основном III функциональный класс стенокардии (55,2%) и II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (ХСН) (83,3%). Перенесенный инфаркт миокарда встречался у 62,5% пациентов, давность кардиоваскулярной патологии составила 65,6±57,2 мес. Атеросклеротическое поражение артерий брахиоцефального ствола (БЦС) выявлено у 84,4% больных, нижних конечностей – у 76,0%. Артериальная гипертензия отмечалась практически у всех обследуемых пациентов (97,9%). Среди больных в нашей работе наблюдалось преимущественно трехсосудистое поражение коронарного русла (44,8%).

Анализ медикаментозного лечения показал, что терапию статинами получали только 71,9% пациентов. В качестве гиполипидемического препарата выступал аторвастатин в средней дозе 23,7±12,2 мг. Бета-адреноблокаторы, иАПФ/АРА, ацетилсалициловую кислоту принимали от 72 до 83% пациентов. Причиной отказа от лечения являлся низкий комплаенс данной когорты.

Оценка показателей липидного спектра показала повышение атерогенных фракций: общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), триглицеридов (ТГ) (табл. 2).

Определение лейкоцитов и лейкоцитарной формулы показало значимое увеличение данных показателей с палочкоядерным сдвигом (9,8±6,9%) после реконструктивной операции.

Таблица 2

Показатели липидного обмена (n=96)

Показатель	Результат
ОХ, ммоль/л	5,3±1,7
ХС ЛНП, ммоль/л	3,73±1,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,46
ТГ, ммоль/л	1,93±1,07

При сравнении других факторов воспаления выявлено повышение концентрации ИЛ-6 в пред- и послеоперационном периоде ($21,4 \pm 30,7$ пг/мл и $47,2 \pm 57,1$ пг/мл). При этом после КШ уровень данного биомаркера был статистически значимо выше ($p < 0,0001$). Концентрация фибриногена статистически значимо повышается после операции ($4,3 \pm 1,1$ г/л против $3,3 \pm 0,9$ г/л, $p < 0,0001$). Анализ ИЛ-8, ИЛ-10, СРБ показал, что после КШ отмечаются статистически значимое повышение вышеуказанных параметров, однако их концентрация остается в пределах нормальных значений.

В послеоперационном периоде уровень тропонина увеличивается значимо ($2,8 \pm 2,2$ мкг/л против $0,0$, $p < 0,0001$). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3
Показатели лабораторного анализа (n=96)

	Норма	До операции	После операции	p
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	4,0-10,0	$7,08 \pm 1,9$	$13,5 \pm 3,5$	$< 0,0001$
Сегментоядерные, %	40-70	-	$74,9 \pm 9,0$	
Палочкоядерные, %	1-5	-	$9,8 \pm 6,9$	
Лимфоциты, %	20-45	-	$11,7 \pm 7,2$	
Моноциты, %	2-8	-	$3,4 \pm 2,9$	
Эозинофилы, %	1-5	-	$1,7 \pm 1,0$	
Фибриноген, г/л	2,0-4,0	$3,3 \pm 0,9$	$4,3 \pm 1,1$	$< 0,0001$
ИЛ-6, пг/мл	0-10,0	$21,4 \pm 30,7$	$47,2 \pm 57,1$	$< 0,0001$
ИЛ-8, пг/мл	0-10,0	$2,32 \pm 1,8$	$8,7 \pm 6,2$	$< 0,0001$
ИЛ-10, пг/мл	0-20,0	$6,9 \pm 5,2$	$11,2 \pm 5,8$	$< 0,0001$
СРБ, мг/л	0-5,0	$1,1 \pm 1,2$	$4,5 \pm 0,7$	$< 0,0001$
Тропонин, мкг/л	0-0,4	0	$2,8 \pm 2,2$	$< 0,0001$

Атеросклероз – это системное заболевание, поражающее, как правило, несколько артериальных бассейнов [7]. В нашем исследовании среди пациентов, поступающих на КШ, отмечалась мультифокальный атеросклероз, что определяло тяжесть заболевания. В обследуемой группе преобладало двух- и трехсосудистое поражение разных артериальных бассейнов. При этом до 62% пациентов перенесли кардиоваскулярные события в прошлом. Наши данные подтверждены другими исследованиями [7]. Так, в регистре REACH оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у 67888 пациентов, которые получали соответствующую терапию [2]. По полученным результатам регистра у 26,3% пациентов с наличием ИБС, ишемией головного мозга, поражением периферических артерий присутствуют признаки атеротромбоза больше, чем в одном бассейне, а у 2,1% наличие симптомов атеротромбоза имеются в трех сосудистых бассейнах.

Артериальная гипертензия (АГ) встречалась с высокой частотой среди наших пациентов. Проведенные исследования по эпидемиологии и контролю АГ в России также продемонстрировали ее высокую распространенность (40,8%, т. е. более 42 млн человек в России) [4].

В нашей работе у больных наблюдалась коморбидная патология, включая сахарный диабет, заболевания почек и дыхательной системы. Наши результаты совпадают с данными Л.А. Эфрос (2013) [6]. Автор показал, что сопутствующие заболевания могут оказывать существенное влияние на течение и прогноз ИБС у пациентов после КШ и эффективность восстановительного лечения. В исследовании PRESTO (Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes) у пациентов с наличием сахарного диабета чаще возникали случаи нестабильной стенокардии, декомпенсации сердечной недостаточности, АГ, имели более высокий индекс массы тела и сниженную фракцию выброса ЛЖ. Таким образом, пациенты, прошедшие оперативное лечение, в реабилитационном периоде нуждаются в проведении полноценного лечения таких сопутствующих заболеваний.

Приверженность к терапии статинами среди обследуемых пациентов составила 71,9%, что отличается от других исследований [3]. С.А. Jacevicue (2005) отметил, что степень двухлетней приверженности в группе боль-

ных с острым коронарным синдромом наблюдалась в 40,1%, в группе хронической ИБС – 36,1% и в группе первичной профилактики – 25,4% [9]. Таким образом, был сделан вывод о невысокой приверженности участников к приему статинов, вследствие чего лечение не было достаточно эффективным.

После вмешательства на сердце у пациентов возникает воспалительный ответ. В послеоперационном периоде происходит активация маркеров, отвечающих за воспаление, что в последующем может стать причиной различных осложнений и привести к полиорганной недостаточности [13].

Для оценки характера воспаления традиционно используются неспецифические показатели системного воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, изменение качественного состава лейкоцитарной формулы). В нашей работе продемонстрировано увеличение уровня лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных клеток крови после операции. Кроме того, при кардиохирургическом вмешательстве нарастает концентрация фибриногена в плазме, что отражено в других работах [18]. Выявлено, что повышение уровня данного биомаркера является прогностически неблагоприятным признаком, поскольку повышает склонность к тромбообразованию [18].

Уровень СРБ в ходе оперативного вмешательства увеличивается статистически значимо в пределах нормальных значений, что отражено в работе Т. Palmerini (2005). Автор показал прогностическую ценность уровня СРБ в предоперационном периоде, в частности уровень СРБ > 3 мг/мл увеличивает риск смерти и инфаркт миокарда [17]. Поэтому, несмотря на изменение концентрации данного биомаркера среди обследованных пациентов в рамках нормы, его роль в возникновении ранних и отдаленных осложнений остается значимой.

ИЛ-6 вырабатывается в ответ на воспаление при различных сердечно-сосудистых заболеваниях [109]. В нашем исследовании обнаружено повышение ИЛ-6 в предоперационном периоде, что говорит о значимости показателя в процессах атерогенеза. К. Miwa (2013) продемонстрировал, что ИЛ-6 является предиктором кардиоваскулярных событий с учетом традиционных и воспалительных факторов, в том числе среди здоровой популяции населения [15].

В нашей работе при кардиохирургическом вмешательстве происходит статистически значимое увеличение уровня ИЛ-6 при сравнении с состоянием до операции. Подобные данные продемонстрированы I.S. Uyar (2014) [19]. Однако R.M. Jongman (2014) получил иные результаты. Он выявил, что при реконструктивных операциях происходит значимое повышение ИЛ-10, фактора некроза опухоли- α , но не ИЛ-6 [10]. С другой стороны, I. Karu (2013) наблюдал увеличение концентрации ИЛ-6 после КШ наряду с моноцитарным хемотаксисом белком – 1 [11].

ИЛ-8 является провоспалительным фактором, в то время ИЛ-10 – противовоспалительный маркер. В нашей работе их концентрация оставалась в норме до и после операции. Наши данные разнятся с результатами S.R. Mirhafez (2015), который показал, что только ИЛ-8 и ИЛ-10 играют значительную роль в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний [14]. Автор I.S. Uyar также отметил значительное повышение ИЛ-8 в послеоперационном периоде [19]. Возможно, что именно низкий уровень ИЛ-10, который противодействует развитию воспаления, обуславливает высокие величины ИЛ-6 (почти в 5 раз больше нормы) после КШ.

Мы наблюдали увеличение маркеров повреждения миокарда. Уровень тропонина изменялся статистически значимо в ходе реконструктивной операции. Значимость ишемии подчеркивается в работе G.D. Buckberg (2002) [8]. Несмотря на оптимальные методы защиты миокарда, различные факторы оперативного вмешательства (использование аппарата искусственного кровообращения, пережатие аорты, диссекция коронарных артерий, хирургическая техника) могут приве-

сти к выбросу тропонина [12]. Периоперационное повреждение миокарда является серьезной проблемой и наиболее распространенной причиной заболеваемости и смертности во время КШ [12].

Таким образом, повышение концентрации фибриногена, СРБ, интерлейкина-6 при проведении коронарного шунтирования у пациентов с ишемической болезнью сердца сопровождается увеличением тяжести системного воспалительного ответа. Кроме того, оперативное вмешательство приводит к миокардиальной ишемии, что обуславливает повышение в сыворотке крови тропонина.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователь несет полную ответственность за предоставление рукописи в печать.

Декларация о финансовых и иных взаимодействиях. Автор принимал участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была проверена руководителем. Автор не получал гонорар за исследование.

Работа поступила в редакцию: 12.01.2016 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10(4). – С.4-9.
2. Панченко Е.П., Беленков Ю.Н. Характеристика и исходы атеротромбоза у амбулаторных больных в Российской Федерации (по материалам международного регистра REACH) // Кардиология. – 2008. – №2. – С.17-24.
3. Рубаненко О.А. Коррекция дислипидемий у больных ишемической болезнью сердца категорий высокого и очень высокого риска // Аспирантский вестник Поволжья. Медицина. Научные статьи молодых ученых. – 2009. – №3-4. – С.65-68.
4. Чазова И.Е., Чучалин А.Г., Зыков К.А. и др. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества) // Системные гипертензии. – 2013. – №10. – С.5-34.
5. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №5. – С.6-11.
6. Эфрос Л.А., Калев О.Ф. Сопутствующая патология у больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования // Полипатии в семейной и клинической медицине: материалы всероссийской научно-практической конференции, посвященной 75-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора О.Ф. Калева. – Челябинск: Изд-во ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, 2013. – С.228-234.
7. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor in outpatient with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – Vol. 295. №2. – P.180-189.
8. Buckberg G.D. Myocardial protection: entering the new millennium // J Card Surg. – 2002. – №17. – P.447-450.
9. Jackevicius C.A., Alter D., Cox J., et al. Acute treatment of myocardial infarction in Canada 1999-2002 // Can J Cardiol. – 2005. – Vol. 21. №2. – P.145-152.
10. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., et al. Off-pump

CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study // Shock. – 2014. – Vol. 42. №2. – P.121-128.

11. Karu I., Starkopf J., Zilmer K., Zilmer M. Growth factors serum levels in coronary artery disease patients scheduled for bypass surgery: perioperative dynamics and comparisons with healthy volunteers // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P.985404.

12. Kovacević R., Majkić-Singh N., Ignjatović S., et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery // Clin Lab. – 2004. – Vol. 50. – P.437-445.

13. Li P.J., Wei M.X., Liu J.S., et al. Effect of pericardial suction blood re-transfusion in off-pump coronary artery bypass grafting on inflammatory cytokines, myocardial injury and pulmonary function // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2008. – Vol. 46. №9. – P.677-680.

14. Mirhafez S.R., Zarifian A., Ebrahimi M., et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease // Clin Biochem. – 2015. – Vol. 48. №9. – P.575-580.

15. Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., et al. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol. 33. – P.400-405.

16. Packard R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54. – P.24-38.

17. Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C., et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9 month mortality after coronary artery stenosis // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P.2332-2338.

18. Roy S., Saha K., Mukherjee K., et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2014. – Vol. 30. №4. – P.333-41.

19. Uyar I.S., Onal S., Uysal A., et al. Evaluation of systemic inflammatory response in cardiovascular surgery via interleukin-6, interleukin-8, and neopterin // Heart Surg Forum. – 2014. – №17(1). – P. E13-17.

REFERENCES

1. Oganov R.G., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2011. – №10(4). – P.4-9. (in Russian)
2. Panchenko E.P., Belenkov Y.N. Characteristics and outcomes of atherothrombosis in outpatients in Russian Federation (REACH registry) // Kardiologiya. – 2008. – №2. – P.17-24. (in Russian)
3. Rubanenko O.A. Correction of dyslipidemia in patients with coronary artery disease categories of high and very high risk of heart // Aspirantskiy vestnik Povolzhya. Meditsina. Nauchnye stati molodyih uchennyh. – 2009. – №3-4. – P.65-68. (in Russian)
4. Chasova I.E., Chuchalin A.G., Zyikov K.A. Diagnostics and treatment of patients with hypertension and obstructive lung disease (Guidelines of Russian medical society of hypertension and Russian respiratory society) // Sistemnyie Gipertenzii. – 2013. – №10. – P.5-34. (in Russian)
5. Shalnova S.A., Konradi A.O., Karpov Yu.A., et al. The analysis of cardiovascular death in 12 regions of Russian

Federation, enrolled in the study “Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russian Federation” // Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal. – 2012. – №5. – P.6-11. (in Russian)

6. Efros L.A., Kaleev O.F. Comorbidities in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass graft // Polipatii v semeynoy i klinicheskoy meditsine: materialyi vseros. nauch.-praktich. konf., posvyasch. 75-letiyu zasluzhennogo deyatelya nauki RF, professora O.F. Kaleva – Chelyabinsk: Izd-vo GOU VPO ChelGMA Roszdava, 2013. – P.228-234. (in Russian)

7. Bhatt D.L., Steg P.G., Ohman E.M., et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factor in outpatient with atherothrombosis // JAMA. – 2006. – Vol. 295. №2. – P.180-189.

8. Buckberg G.D. Myocardial protection: entering the new millennium // J Card Surg. – 2002. – №17. – P.447-450.

9. Jackevicius C.A., Alter D., Cox J., et al. Acute treatment of myocardial infarction in Canada 1999-2002 // Can J Cardiol. – 2005. – Vol. 21. №2. – P.145-152.

10. Jongman R.M., Zijlstra J.G., Kok W.F., et al. Off-pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on-pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study // Shock. – 2014. – Vol. 42. №2. – P.121-128.
11. Karu I., Starkopf J., Zilmer K., Zilmer M. Growth factors serum levels in coronary artery disease patients scheduled for bypass surgery: perioperative dynamics and comparisons with healthy volunteers // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 2013. – P.985404.
12. Kovacević R., Majkić-Singh N., Ignjatović S., et al. Troponin T levels in detection of perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery // Clin Lab. – 2004. – Vol. 50. – P.437-445.
13. Li P.J., Wei M.X., Liu J.S., et al. Effect of pericardial suction blood re-transfusion in off-pump coronary artery bypass grafting on inflammatory cytokines, myocardial injury and pulmonary function // Zhonghua. Wai. Ke. Za. Zhi. – 2008. – Vol. 46. №9. – P.677-680.
14. Mirhafez S.R., Zarifian A., Ebrahimi M., et al. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease // Clin Biochem. – 2015. – Vol. 48. №9. – P.575-580.
15. Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., et al. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2013. – Vol. 33. – P.400-405.
16. Packard R.S., Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction // Clin. Chem. – 2008. – Vol. 54 – P.24-38.
17. Palmerini T., Marzocchi A., Marrozzini C., et al. Preprocedural levels of C-reactive protein and leukocyte counts predict 9 month mortality after coronary artery stenosis // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P.2332-2338.
18. Roy S., Saha K., Mukherjee K., et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary artery bypass grafting: a comparison between on-pump and off-pump techniques // Indian J Hematol Blood Transfus. – 2014. – Vol. 30. №4. – P.333-41.
19. Uyar I.S., Onal S., Uysal A., et al. Evaluation of systemic inflammatory response in cardiovascular surgery via interleukin-6, interleukin-8, and neopterin // Heart Surg Forum. – 2014. – №17(1). – P. E13-17.

Информация об авторе:

Рубаненко Олеся Анатольевна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

Information About the Author:

Rubanenko Olesia Anatolevna – MD, PhD, assistant to department of faculty therapy, e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com.

© ЛАЗИЦКАЯ А.М., ИЛЛАРИОНОВА Е.А. – 2016
УДК 543.544.943.3.068.7:615.07

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ФЛУОКСЕТИНА

Анна Марковна Лазницкая, Елена Анатольевна Илларионова
(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д.х.н., проф. Е.А. Илларионова)

Резюме. Разработана унифицированная методика спектрофотометрического определения флуоксетина в субстанции и капсулах, отличающаяся использованием в качестве образца сравнения калия дихромата и калия феррицианида. Обоснованы оптимальные условия определения: выбор раствора сравнения, растворитель – 0,1М раствор хлористоводородной кислоты, аналитическая длина волны – 262 нм. Определен коэффициент пересчета. Относительное стандартное отклонение разработанной методики для субстанции составило не более 0,006, для таблеток не более 0,006.

Ключевые слова: спектрофотометрическое определение, УФ спектр, оптический образец сравнения, коэффициент пересчета, флуоксетин, калия дихромат, калия феррицианид.

SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF FLUOXETINE

A.M. Lazitskaya, E. A. Illarionova
(Irkutsk State Medical University, Russia)

Summary. The unified technique of spectrophotometric definition of fluoxetine in substance and capsules differing in use as an example of comparison of potassium dichromate and potassium ferricyanide has been developed. Optimum conditions of definition have been substantiated: a comparison solution choice, solvent – 0,1M solution of hydrochloric acid, analytical wavelength – 262 nm. The recalculation coefficient is defined. The relative standard deviation of the developed technique for substance amounted to no more than 0,006, for capsules – no more than 0,006.

Key words: spectrophotometric determination, UV spectrum, optical reference sample, conversion factor, fluoxetine, potassium dichromate, potassium ferricyanide.

Широкое применение в медицинской практике находит антидепрессивное лекарственное средство – флуоксетин. Этот препарат рекомендуют при разных видах депрессии (особенно сопровождающихся страхом), в том числе в случаях устойчивости к действию других антидепрессантов [5].

Критический анализ данных литературы и нормативной документации (НД) показал, что для количественного определения флуоксетина предложен метод кислотно-основного титрования в среде ледяной уксусной кислоты [6]. Указанный метод является длительным, трудоемким, требует использования летучих и токсичных растворителей. Анализ капсул флуоксети-

на проводится спектрофотометрическим методом или методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием рабочего стандартного образца [7]. Метод ВЭЖХ требует использования дорогостоящих импортных хроматографов, сорбентов, растворителей. Спектрофотометрический метод отличается доступностью, простотой методик анализа, экспрессностью, высокой чувствительностью, воспроизводимостью, низкой токсичностью. Более широкому использованию данного метода для анализа субстанций препятствует отсутствие образцов сравнения. В связи с этим оптимизация спектрофотометрического определения флуоксетина с использованием оптических об-