

© В. В. Никитина, 2015  
УДК 616.1-085

**В. В. Никитина**  
ДОКТ. МЕД. НАУК

I Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

## Патогенетическая терапия пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями препаратами «Гинкоум» и «Тайм эксперт»

**Нами обследованы 60 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Использование препаратов «Гинкоум» и «Тайм эксперт» у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и варикозной болезнью вен нижних конечностей способствует значительному регрессу клинических расстройств.**

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, Гинкоум, Тайм эксперт

Атеросклероз является одной из наиболее частых болезней современности. Распространенность атеросклероза неодинакова в отдельных странах: она весьма высока в странах Европы, Северной Америки, однако в Азии, Африке, Латинской Америке встречается значительно реже. В крупных городах частота атеросклероза выше, чем в сельских местностях. Мужчины болеют чаще, чем женщины, причем у последних атеросклероз развивается в среднем на 10 лет позже, чем у мужчин.

Общепризнано, что эндотелиальная дисфункция является основой развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и гипертонической болезни [1–3]. Гипергомоцистеинемия (ГГ) способствует формированию дисфункции эндотелия, связана с интенсивностью развития атеросклероза и тромбоза. Высокий уровень общего гомотеина и его производных влияет на изменение уровня ЛПНП и ЛПВП в плазме крови, степень воспаления и нарушения в коагуляции и фибринолиза. Биохимические эффекты воздействия ГГ на эндотелий могут привести к повреждению клеток эндотелия как артерий, так и вен, формированию атеросклероза и/или тромбозов вен. Эти изменения способствуют прогрессированию ССЗ и повреждению органов-мишеней у больных с этими заболеваниями.

У данной когорты пациентов преобладают когнитивные расстройства в сочетании с другими неврологическими и астенодепрессивными синдромами.

Цель исследования — улучшение диагностики, первичной, вторичной профилактики и терапии ССЗ.

### Материалы и методы

Обследованы 60 пациентов с ССЗ (основная группа) — 35 мужчин, 25 женщин, средний возраст —  $54,3 \pm 13,7$  года. Преобладали больные с гипертонической болезнью разной степени тяжести (49 чел., 81,7 %). Уровень общего гомотеина плазмы крови составлял  $14,7 \pm 3,8$  мкмоль/л [4, 5]. Коагулографические показатели основной группы (табл. 1) сопоставляли с данными 32 человек 21–26 лет (13 мужчин, 19 женщин), взятыми в качестве 1-й группы сравнения. Для сравнительного анализа показателей нейропсихологического тестирования была набрана 2-я группа сравнения, состоящая из 20 здоровых людей  $21,1 \pm 1,2$  года (3 мужчин, 17 женщин), см. табл. 1.

Пациенты основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я (30 чел.) — получала препарат «Гинкоум» по 1 табл. 3 раза в день в течение 3 мес и препарат «Тайм эксперт» по 1 табл. 3 раза в день в течение 3 мес; 2-я (30 чел.) — препараты ацетилсалициловой кислоты в дозе 50–100 мг/сут и пираретам в течение 3 мес.

Диагнозы заболеваний у неврологических больных были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации — магнитно-резонансной или компьютерной томографии головного мозга. Дополнительно выполняли рентгенологические исследования шейного отдела позвоночника, ультразвуковую диагностику брахиоцефальных артерий, транскраниальную доплерографию артерий головного мозга.

Вероника Владленовна Никитина  
e-mail: nikitina\_veronik@mail.ru

Таблица 1  
Коагулографические показатели и данные  
нейропсихологического тестирования  
у обследованных пациентов

Параметры и тесты	Показатель
Уровень общего гомоцистеина, мкмоль/л	14,7±3,8 (p<0,05)*
Фибриноген, г/л	4,6±0,7 (p<0,05)*
Протромбин, %	95,4±10,4 (p<0,05)*
Протромбиновое отношение	1,2±0,1 (p<0,01)*
Протромбиновое время, с	16,1±1,4 (p<0,01)*
MMSE, баллы [6]	29,1±1,6 (p<0,05)**
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, баллы [7]	9,3±4,4 (p<0,05)**
Самоопросник для выявления депрессии, баллы [8]	11,3±5,3 (p<0,05)**

\* По отношению к 1-й группе сравнения

\*\* По отношению ко 2-й группе сравнения

Исследование общего гомоцистеина в плазме крови выполняли с помощью ВЭЖХ-анализа на хроматографе Agilent 1100 с фотометрическим детектированием [5]. После проведения пациентам коагулографического исследования крови в поликлинике по месту жительства, в Диагностическом центре СПбГМУ им. И. П. Павлова оценивали функциональную активность тромбоцитов. Изучение роли полиморфизма генов свертывающей, противосвертывающей и родственных с ними систем для выявления их значимости в патогенезе тромбоэмболических заболеваний также производили в Диагностиче-

ском центре СПбГМУ им. И. П. Павлова [9, 10]. Отклонения гемостаза дополнительно исследовано у больных с ГГ, страдавших сердечно-сосудистыми, тромбоэмболическими заболеваниями разной локализации (табл. 2). Статистическая обработка проведена с использованием лицензионной программы SAS Interprise guide 5.1, Exel. Данные выражали в виде средних арифметических и их средних ошибок. Сравнение полученных данных осуществляли с использованием критериев знаковых рангов Вилкоксона в случае анализа непараметрических показателей, с использованием критерия Стьюдента — при анализе данных, соответствовавших нормальному распределению по критерию Колмогорова–Смирнова. Корреляционным анализом по Спирмену изучали тесноту связи показателей внутри изученной группы.

## Результаты и обсуждение

Проведен анализ результатов исследования за 2009–2014 гг. у пациентов с ССЗ, сопровождающимися варикозной болезнью вен нижних конечностей, дисциркуляторной энцефалопатией и нарушениями коагуляции.

В неврологическом статусе пациентов преобладали синдромы когнитивных расстройств, проводниковых церебральных расстройств пирамидной системы и чувствительности, мозжечковой атаксии, корешковых синдромов. Депрессия нередко является причиной нарушения когнитивных функций, развития так называемой псевдодеменции. Расстройства когни-

Таблица 2

### Молекулярно-генетическое типирование системы гемостаза у пациентов основной группы

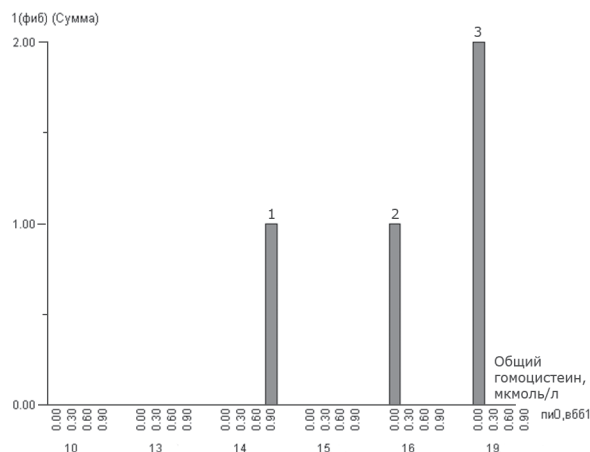
Полиморфизм генов свертывающей и противосвертывающей систем крови	Основная группа, n=60	
	пациенты с окклюзирующими поражениями артерий и вен, абс. число	пациенты без окклюзирующих поражений артерий и вен
<i>Генетические факторы риска дисфункции тромбоцитарного звена гемостаза:</i>		
полиморфизм L33 P (T>C) гена рецептора тромбоцитов (ITGB3) (гликопротеин 3a)	15	—
полиморфизм гена рецептора тромбоцитов Iba (GP1ba)	16	—
<i>Генетические факторы риска эндотелиальной дисфункции:</i>		
полиморфизм C677T в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR)	11	—
<i>Генетические факторы риска дисфункции плазменного звена гемостаза:</i>		
мутация G1691A (Arg506Gln) в гене фактора V (FV Leiden)	12	—
мутация G20210A в гене фактора II (протромбина)	15	—
полиморфизм – 675 4G/5G в гене ингибитора активатора плазминогена I типа (PAI-1)	11	—
полиморфизм 455 G/A гена фибриногена (FCB)	11	—

тивных функций при депрессии обусловлены перераспределением внимания, пониженной самооценкой и медиаторными нарушениями, прежде всего нарушением обмена серотонина. У обследованных пациентов регистрировали ГГ умеренной степени тяжести ( $14,7 \pm 3,8$  мкмоль/л,  $p < 0,05$ ). Наблюдали достоверно значимую корреляционную зависимость между степенью тяжести окклюзирующего поражения сосудов и полиморфизмом *L33 P (T>C)* гена рецептора тромбоцитов (*ITGB3*), гликопротеин *3a* ( $r=0,5$ ;  $p < 0,05$ ), полиморфизмом гена рецептора тромбоцитов *Iba*, гликопротеин *Iba* ( $r=0,7$ ;  $p < 0,05$ ). При исследовании полиморфизма генов фибриногена и МТГФР и степени тяжести патологии сосудов регистрировали незначительную корреляционную зависимость ( $r=0,3$ ;  $p < 0,05$ ).

Как отражено на рисунке, наиболее тяжелые генетические расстройства в виде гомозиготности полиморфизма *455 G/A* гена фибриногена регистрировали у пациентов с ГГ.

Из данных табл. 3 видно, что комплексное применение препаратов «Гинкоум» и «Тайм эксперт» способствовало уменьшению выраженности депрессивных расстройств у больных на 45 % ( $p < 0,05$ ) с одновременным уменьшением выраженности тревожных расстройств на 50 % ( $p < 0,05$ ) через 3 мес лечения. В то же время, во 2-й подгруппе за данный временной интервал достоверных изменений исследуемых показателей депрессии отмечено не было, а показатель тревожности увеличился на 20 % после терапии. Регистрировали достоверные улучшения коагулографических показателей в плазме крови у пациентов 1-й подгруппы после проведения трехмесячной терапии препаратами «Гинкоум» и «Тайм эксперт».

Дополнительное исследование биохимических коагулографических показателей до нача-



**Уровень общего гомоцистеина (ОГ) в плазме крови и полиморфизм генов фибриногена у пациентов основной группы: 1 — пациенты с уровнем ОГ 14 мкмоль/л и генотипом G/A гена фибриногена; 2 — с уровнем ОГ 16 мкмоль/л и генотипом G/A гена фибриногена; 3 — с уровнем ОГ 19 мкмоль/л и генотипом A/A гена фибриногена**

ла терапии способствует адекватному назначению патогенетической терапии.

### Выводы

На основании полученных данных, у пациентов с ССЗ и ГГ разной степени тяжести, помимо нарушений в генах, кодирующих белки метаболизма общего гомоцистеина, встречаются также и нарушения в генах факторов коагуляции и рецепторов тромбоцитов. Следует отметить, что в данной группе клиническая картина заболевания была особенно тяжелой. По-видимому, кроме прямого влияния ГГ на коагуляцию-фибринолиз, следует учитывать также, что у пациентов с изученными нарушениями часто встречаются и нарушения факторов тромбообразования. При окклюзирующих процессах в сосудах не нужно ограничиваться только антиагрегантной терапией этих состояний, а следует использовать пре-

**Сравнительный анализ данных нейропсихологического тестирования и коагулографических показателей у пациентов основной группы**

Таблица 3

Тесты и параметры	Основная группа, n=60			
	1-я подгруппа		2-я подгруппа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
MMSE, баллы [6]	27,8±1,8	28,9±1,4	28,1±2,9	28,7±3,1
Госпитальная шкала тревоги и депрессии, баллы [7]	15±1,3**	5±1,1	12,5±1,4	19,8±2,9
Самоопросник для выявления депрессии, баллы [8]	12,6±2,8**	6,5±0,8	16,6±3,8	13±2,4
Фибриноген, г/л	4,4±0,9*	3,3±0,6	6,2±1,5	3,8±0,4
Активированное парциальное тромбиновое время, с	49,9±1,9	39,9±2,7	32,9±4,5	33,4±6,2
Международное нормализованное отношение	1,1±0,1	0,9±0,1	1,1±0,2	1,1±0,1
Протромбин, %	102±10,8*	85,2±9,6	107,5±18,6	90,3±12,8
Протромбиновое время, с	14,6±1,3*	10,2±1,1	13,3±2,5	12,2±1,9

\* По отношению к 1-й группе сравнения ( $p < 0,05$ ); \*\* по отношению ко 2-й группе сравнения ( $p < 0,05$ )

параты, восстанавливающие митохондриальные расстройства.

За последние годы, по данным ВОЗ, значительно увеличилась (до 75 %) смертность от ишемической болезни сердца, основной причиной развития которой является атеросклероз. Результаты нашего исследования регистрируют ассоциацию между тяжестью течения атеросклеротического поражения артерий и спонтанного тромбоза вен нижних конечностей. У пациентов, которые наблюдаются по поводу ССЗ, необходимо проводить неврологическое, нейропсихологическое исследования, мониторинг коагулографических показателей, изучать внутрисосудистую функциональную активность тромбоцитов в крови. Выполнение всех перечисленных диагностических тестов позволяет улучшить диагностику, первичную и вторичную профилактику патологических состояний, а также осуществлять адекватный подбор лекарственных средств у больных с генетически обусловленной метаболической тромбофилией, например препаратов «Гинкоум» и «Тайм эксперт».

До лечения в группе пациентов преобладали интеллектуально-мнестические расстройства в сочетании с другими неврологическими и астенодепрессивными синдромами. На фоне терапии регистрировали регресс когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений. Результаты исследования подтверждают эффективность применения препаратов «Гинкоум» и «Тайм эксперт» у пациентов с умеренными когнитивными расстройствами. Они оказывают положительное действие на интеллектуально-мнестические функции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, страдающих варикозной болезнью вен нижних конечностей.

Эти препараты оптимизируют системную микроциркуляцию и нейропластичность, активируют нейротрансмиттерные системы в головном мозге, регулируют процессы памяти и внимания, мышления, улучшают серотониновый обмен, повышают качество жизни.

Препараты «Гинкоум» и «Тайм эксперт» можно рекомендовать пациентам с ранними стадиями дисциркуляторной энцефалопатии и проявлениями недостаточности венозного кровообращения нижних конечностей.

## Литература

1. *Baszczuk A., Kopczyński Z., Thielemann A.* Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia // *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2014. Vol. 30. № 68(0). P. 91–100.
2. *Hoffman M.* Hypothesis: hyperhomocysteinemia is an indicator of oxidant stress // *Med. Hypotheses*. 2011. Vol. 77. № 6. P. 1088–1093.
3. *Krishna S. M., Dear A., Craig J. M. et al.* The potential role of homocysteine mediated DNA methylation and associated epigenetic changes in abdominal aortic aneurysm formation // *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 228. № 2. P. 295–305.
4. *Zhloba A. A., Blashko E. L.* Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2004. Vol. 800. № 1–2. P. 275–280.
5. *Жлоба А. А., Блашко Э. Л., Никитина В. В.* Лабораторная диагностическая технология выявления гипергомоцистеинемии. № ФС 2009/309 от 04.09.09.
6. *Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R.* «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. psychiat. Res.* 1975. Vol. 12. № 3. P. 189–198.
7. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiat. Scand.* 1983. Vol. 67. P. 361–370.
8. *Radloff L. S.* The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population // *App. Psychol. Meas.* 1977. Vol. 1. P. 385–401.
9. *Akar N., Akar E., Akcay R. et al.* Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients // *Thromb Res.* 2000. Vol. 97. P. 163–167.
10. *Dahlback B.* Inherited resistance to activated protein C, a major cause of venous thrombosis, is due to a mutation in the factor V gene // *Haemostasis*. 1994. Vol. 24. P. 139.

**V. V. Nikitina**

The First St. Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov, St. Petersburg

### **Pathogenetic therapy of patients with cardiovascular diseases by preparations «Ginkoum» and «Time Expert»**

We examined 60 patients with cardiovascular diseases. The use of drugs «Ginkoum» and «Time Expert» in patients with dyscirculatory encephalopathy, and varicose veins of the lower limbs contributes to a significant regression of clinical disorders.

**Keywords:** *discirculatory encephalopathy, Ginkoum, Time Expert*