

вышперечисленное, Фортелизин может стать альтернативой в применении Тенектеплазы.

## Выводы

Отечественный тромболитик Фортелизин 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела и может быть использован на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда.

## Литература

1. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 1. – С. 27–32.
2. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(6). – С. 640–649.
3. Gulin D.A., Mukhametova L.I., Markin S.S. et al. New thrombolytic agent Fortelysin: kinetics of plasminogen activation and fibrinolysis // VI Moscow International Congress "Biotechnology: State of the Art and Prospects of Development". – 2011. – P. 28.
4. Kunadian V., Gibson C.M. Thrombolytics and myocardial infarction // Cardiovasc. Therapeutics. – 2012. – No. 30(2). – P. e81–e88.
5. Liu F., Guo Q., Xie G. et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis //

PLoS One. 2015. – No. 10(12). – P. e0146207.

6. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H. et al. ST-Segment elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 1139–1145.
7. Tanswell P., ModiAffiliated withDepartment of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., ModiAffiliated withDepartment of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction // Clinical Pharmacokinetics. – 2002. – Vol. 41. – P. 1229–1245.
8. Vanderschueren S., Stockx L., Wilms G. et al. Thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusion with recombinant staphylokinase // Circulation. – 1995. – Vol. 92(8). – P. 2050–2057.

Поступила 17.02.2016

## Сведения об авторах

**Алексеева Яна Валерьевна**, ординатор отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

**Вьюлов Евгений Викторович**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

**Марков Валентин Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616-005.8

## ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПАРАОКСОНАЗЫ-1 С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

**Т.А. Хомякова, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт**

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово  
E-mail: sharapovata@rambler.ru

## THE ROLE OF PON 1 IN DETERMINING THE LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

**T.A. Khomyakova, S.A. Berns, E.A. Shmidt**

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

Цель: изучить взаимосвязь уровня параоксоназы 1 (PON1) с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в течение года наблюдения. В исследование было включено 75 пациентов с ОКСбпST. Средний возраст больных в выборке составил 61,1±9,5 года. Среди обследованных пациентов были 31 (41,3%) мужчина и 44 (58,6%) женщины. Всем пациентам на 10-й день госпитализации производилось определение PON1 в сыворотке крови. Пациенты были разделены на 2 группы: с благоприятным (n=55) и неблагоприятным (n=20) исходом – смерть от сердечно-сосудистой причины, нестабильная

стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Снижение уровня PON1 в сыворотке крови менее чем 4,7 нг/мл увеличивает риск повторной госпитализации по поводу НС в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 8 раз (ОШ=8,3; 95%ДИ 1,7–42,1;  $p=0,002$ ), а риск наступления общих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – в 4 раза (ОШ=4,2; 95%ДИ 1,3–13,4;  $p=0,009$ ). В настоящем исследовании проведена попытка изучения неблагоприятной прогностической роли PON1 у пациентов с ОКСбпСТ. Определено, что снижение уровня PON1 в крови менее 4,7 нг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 4 раза.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, параоксоназа-1, неблагоприятные исходы.

**Objective.** The objective of the study was to examine the relationships of the paraoxonase 1 (PON1) level with the development of adverse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTE-ACS) during the year of observation. **Materials and Methods.** The study included 75 patients with NSTE-ACS. The average age of patients in the sample was  $61.1 \pm 9.5$  years. Study patients comprised 31 (41.3%) men and 44 (58.6%) women. At day 10 of hospitalization, all patients produced PON1 determination in serum. Patients were divided into 2 groups: those with a favorable ( $n=55$ ) and unfavorable ( $n=20$ ) outcome [death from cardiovascular causes, unstable angina (UA), myocardial infarction (MI), chronic heart failure (CHF) decompensation, and acute cerebrovascular accident (CVA)]. **Results.** Reduction in the PON1 levels in serum to less than 4.7 ng/mL increased the risk of hospital readmission for UA during the year of observation in patients with NSTE-ACS by eight times (OR=8.3; 95% CI 1.7–42.1;  $p=0.002$ ) and the risk of common adverse cardiovascular events by four times (OR=4.2; 95% CI 1.3–13.4;  $p=0.009$ ). In this study, we investigated potential adverse prognostic role of PON1 in patients with NSTE-ACS. Data demonstrated that reduction in the PON1 blood levels to less than 4.7 ng/mL increased the one-year risk of an adverse outcome in patients with NSTE-ACS by four times.

**Key words:** non-ST-elevation acute coronary syndrome, paraoxonase-1, adverse events.

## Введение

Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения вышли на первое место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. Особенно настораживает, что эта проблема затрагивает лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. В связи с этим прогнозирование рисков ССЗ и, как следствие, их профилактика являются приоритетным направлением в развитии отечественной и зарубежной медицины [3]. ОКС – одна из форм ИБС, значительно увеличивающий риск развития неблагоприятных исходов [4]. До 70% всех ОКС приходится на НС и ИМ без подъема сегмента ST [5]. В последние годы актуальность приобретает изучение новых биомаркеров, способных предсказать риск развития неблагоприятных исходов у больных, перенесших ОКС, в частности таких, как PON1.

Цель: изучить взаимосвязь уровня PON1 с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в течение года наблюдения.

Задача: провести сравнительный анализ уровня PON1, определенного в крови больных ОКСбпСТ, в зависимости от наличия неблагоприятных исходов.

## Материал и методы

В 2009–2010 гг. на базе НИИ КПССЗ был создан регистр пациентов с ОКСбпСТ, в который вошло 415 больных. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Критериями включения являлись НС IIIВ, IIIС классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий ИМ, развившиеся в течение 24 ч до госпитализации. Для изучения прогностической роли PON1 была создана выборка пациентов ( $n=75$ ), не отличавшихся

от остальных больных регистра по основным клинико-anamnestическим показателям. Период наблюдения, в течение которого оценивался прогноз у пациентов, составил  $12 \pm 4$  мес., начиная с момента выписки из стационара после индексного ОКС. Критерием деления на группы послужило наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения: случаи смерти от ССЗ, госпитализации по поводу НС и ИМ, ОНМК, декомпенсации ХСН. В группу с наличием неблагоприятных исходов (группа II) были включены 20 пациентов, из них госпитализировались по поводу НС 14 (18,6%) пациентов, по поводу декомпенсации ХСН – 7 (9,3%) пациентов, ОНМК было у двух (2,6%) пациентов. Летальных исходов и ИМ не зафиксировано. Остальные 55 пациентов составили группу I с благоприятным исходом. Кровь для исследования забирали из периферической вены на 10-е сутки индексного ОКС. Оценка уровня PON1 проводили иммуноферментным методом. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0, SPSS.

## Результаты

Средний возраст больных в выборке составил  $61,1 \pm 9,5$  года (таблица). Среди обследованных пациентов были 31 (41,3%) мужчина и 44 (58,6%) женщины. Курильщиками в группе с благоприятным исходом являлись 35 (47%) пациентов, 29 (39%) пациентов перенесли ранее ИМ, 9 пациентов (12%) – ОНМК. Сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлен у 12 (16%), артериальная гипертензия (АГ) – у 63 (84%), стенокардия в анамнезе – у 52 (69%) исследуемых больных. У 62 (40%) пациентов в анамнезе выявлялась гиперхолестеринемия. На момент выписки 37 (51%) пациентов имели окончательный диагноз ИМ без элевации сегмента ST, а 38 (49%) пациентов выписаны с диагнозом НС. Статистически значимых различий по медикаментозной терапии между пациентами в изучаемых группах не было как на госпитальном этапе, так и в течение года наблюдения. По основным клиническим харак-

Таблица

**Сравнение групп пациентов по клиническим факторам**

Факторы	Группа I	Группа II	p
Возраст, лет, M±sd	61,5±10,5	59,9±5,3	0,04
Пол, n (%)	22 (40,0%)	9 (45,0%)	0,90
СД, n (%)	11 (20,0%)	1 (5,0%)	0,22
Холестерин, M±sd	5,6±1,3	5,6±1,1	0,91
ПИКС, n (%)	20 (36,3%)	9 (45,0%)	0,68
ФВ, % Me (25;75)	57,0 (48,0–63,0)	55,0 (47,0–61,5)	0,53
Стенозы КА, n (%)	42 (85,7%)	16 (88,9%)	0,94
ЧКВ в течение года, n (%)	2 (3,6%)	2 (10,0%)	0,61
КШ в течение года, n (%)	7 (12,7%)	4 (20,0%)	0,67

теристикам пациенты обеих групп были сопоставимы. Уровень PON1 в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом статистически не различался. У пациентов с повторными эпизодами ИС уровень PON1 имел тенденцию к снижению по сравнению с пациентами с благоприятным исходом – 3,8 (3,1–4,3) нг/мл против 4,8 (3,5–6,2) нг/мл,  $p=0,052$ .

Для определения прогностического уровня PON1 был проведен ROC-анализ. Выявлено, что значения PON1 ниже 4,7 нг/мл имеют неблагоприятное значение в отношении развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в течение года. В результате проведения логистической регрессии установлено, что снижение уровня PON1 менее 4,7 нг/мл увеличивает риск повторной госпитализации по поводу ИС в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 8 раз (ОШ=8,3; 95%ДИ 1,7–42,1;  $p=0,002$ ), а риск наступления любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – в 4 раза (ОШ=4,2; 95%ДИ 1,3–13,4;  $p=0,009$ ).

**Обсуждение**

PON1 – сывороточный фермент из семейства гидролаз [6] – существует в двух формах: мембраносвязанной и циркулирующей в крови. В организме PON1 тесно связана с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) [7]. Известно, что PON1 препятствует развитию ИБС посредством разрушения провоспалительных молекул, включенных в инициацию и развитие атеросклеротических повреждений сосудов, нарушая окислительный процесс липопротеинов [8]. PON1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя окислению липидов. Возможно, что антиатерогенные свойства ЛПВП зависят от антиоксидантной активности PON1, ассоциированной с апо белками ЛПВП (апо А-I и апо J) [9]. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о возможном участии PON1 в процессах, ограничивающих атерогенез и в развитии ССЗ. Ранее были опубликованы данные, что у больных с семейной гиперхолестеринемией и у больных, перенесших ИМ и ОНМК, наблюдается пониженный уровень PON1 в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами [10]. В нашем исследовании установлено, что более низкий уровень PON1 у пациентов, перенесших ОКСбпСТ, ассоциирован с увеличением риска повторных сердечно-сосудистых событий,

в том числе госпитализаций по поводу ИС. Связи уровня PON1 сыворотки крови с декомпенсацией ХСН и развитием ОНМК не выявлено, вероятно, ввиду малой выборки.

**Заключение**

В настоящем исследовании проведена попытка изучения роли PON1 у пациентов с ОКСбпСТ. Определено, что снижение уровня PON1 в крови менее чем на 4,7 нг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 4 раза, а риск развития нестабильной стенокардии – в 8 раз.

**Литература**

1. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). – Самара, 2010. – 17 с.
2. Сыров А.В., Зырянов С.К. Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST // Атеротромбоз. – 2009. – № 2(3). – С. 48–59.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007. – № 6. – С. 7–14.
4. Чумакова О.С. Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
5. Верткин А.Л., Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Мозговой натрий-уретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST // Леч. врач. – 2006. – № 6. – С. 60–63.
6. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 83–88.
7. Ефременко Е.Н., Варфоломеев С.Д. Ферменты деструкции фосфорорганических нейротоксинов // Успехи биол. химии. – 2004. – Т. 44. – С. 307–340.
8. Оспанова Г.Е. Роль полиморфизма генов параоксоназы и липопротеидлипазы у больных ишемической болезнью сердца уйгурской национальности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Республика Казахстан, Алматы, 2008. – 110 с.
9. Aviram M., Billecke S., Sorenson R. et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 10. – P. 1617–1624.
10. Ayub A., Mackness M.I., Arrol S. et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 330–335.

Поступила 18.02.2016

**Сведения об авторах**

**Хомякова Татьяна Александровна**, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования ФГНБУ «НИИ КПССЗ».

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: sharapovata@rambler.ru.

**Бернс Светлана Александровна**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.  
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: svberns@yandex.ru.

**Шмидт Евгения Александровна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.  
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru.

УДК 616.12-008.1; 616-092

## КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА $\beta$ С КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ МАРКЕРАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.М. Бойко<sup>1,2</sup>, В.С. Шурупов<sup>2</sup>, Т.Е. Сулова<sup>2</sup>, В.В. Рябов<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск

<sup>3</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Национальный исследовательский Томский государственный университет”

E-mail: Boiko94baseityncaragesec@mail.ru

## CORRELATION OF SERUM LEVELS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR $\beta$ WITH CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

А.М. Boiko<sup>1,2</sup>, V.S. Shurupov<sup>2</sup>, T.E. Suslova<sup>2</sup>, V.V. Ryabov<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

<sup>3</sup>National Research Tomsk State University

Несмотря на наличие множества биомаркеров, до сих пор не найден “золотой стандарт”, который мог бы служить достоверным инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН СФВ ЛЖ). Цель: изучить корреляционные взаимосвязи сывороточного уровня трансформирующего ростового фактора  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) с клинико-инструментальными и лабораторными маркерами ХСН СФВ ЛЖ. Материал и методы. Выполнено клинико-патофизиологическое исследование 27 пациентов с ХСН СФВ ЛЖ. Результаты. Выявлены корреляционные взаимосвязи с массой миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, а также с сывороточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матричной металлопротеиназы 3 (MMP-3). Множественный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи TGF- $\beta$ 1 и TIMP-1. Обнаружена взаимосвязь сывороточного уровня TGF- $\beta$  с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда, а также с сывороточным уровнем TIMP-1 и MMP-3 у больных ХСН СФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** сохраненная фракция выброса левого желудочка, биомаркеры, трансформирующий ростовой фактор  $\beta$ .

Despite the presence of multiple biomarkers, no “gold standard” has been identified yet to serve as a reliable tool for pharmacotherapy effectiveness monitoring, early diagnosis, clinical outcome prognosis, and risk stratification of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle. Goal: The goal of the study was to investigate correlations of the levels of serum transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) with clinical, instrumental, and laboratory markers of HFpEF. Materials and Methods. This clinical and pathophysiological study comprised 27 patients with HFpEF. Results. Correlation relationships were found for left ventricular myocardial mass, intraventricular septum thickness, serum level of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), and serum level of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3). Multiple regression analysis demonstrated the presence of a relationship between TGF- $\beta$ 1 and TIMP-1. The study revealed relationships of serum TGF- $\beta$  level with clinical and instrumental indicators of myocardial hypertrophy and serum levels of TIMP-1 and MMP-3 in patients with HFpEF.

**Key words:** HFpEF, biomarkers, TGF- $\beta$ 1.