Осокина А. В.[1], Каретникова В. Н.[1], Поликутина О. М.[1], Иванова А. В.[1], Артемова Т. П.[2], Рыженкова С. Н.[2], Авраменко О. Е.[1], Груздева О. В.[1], Барбараш О. Л.[1]
[1] ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Динамика показателей трансмитрального кровотока и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда

Цель Изучить возможные взаимосвязи показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) с маркерами фиброза миокарда – С-концевым пропептидом проколлагена I (PICP) и N-концевым пропептидом проколлагена III (PIIINP) в течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материал и методы Обследованы 120 больных ИМпST. С помощью ЭхоКГ оценивались размеры и объемы камер сердца, систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), среднее давление в легочной артерии (ДЛАср) и показатели диастолической функции ЛЖ (Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана – МК, e' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ). Определение показателей ЭхоКГ и концентрации PICP и PIIINP в сыворотке венозной крови проводили на 1-е (I точка), 12-е (II точка) сутки заболевания и через 1 год после ИМпST (III точка). Выборка разделена на 2 группы: 1-я группа (n=86; 71,7%) – больные с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) ≥50%; 2-я группа (n=34; 28,3%) – больные с ФВ ЛЖ ≤49%.

Результаты Через 1 год отмечено увеличение числа пациентов с признаками диастолической дисфункции в 1-й группе на 10% и усугубление систолической дисфункции миокарда в обеих группах. В 1-й группе ФВ ЛЖ снизилась у 15 (17,4%) пациентов, во 2-й – у 4 (11,8%). Корреляционный анализ продемонстрировал наличие связи между концентрацией PIIINP и Em, E/e', ДЛАср, PICP и e', а также ФВ ЛЖ.

Заключение В группе пациентов с ФВ ЛЖ ≥50% выявлена прямая корреляция между концентрацией PIIINP и Em, E/e', ДЛАср. В группе пациентов с ФВ ЛЖ <50% выявлены связи между уровнем PICP, ФВ ЛЖ и e'. В этой же группе выявлено статистически более значимое повышение концентрации PIIINP. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании фиброза миокарда через 1 год после ИМ, что может служить основой прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова Инфаркт миокарда; маркеры фиброза миокарда; ремоделирование миокарда; диастолическая дисфункция; хроническая сердечная недостаточность

Для цитирования Osokina A. V., Karetnikova V. N., Polikutina O. M., Ivanova A. V., Artemova T. P., Ryzhenkova S. N. et al. Dynamics of Parameters of Transmitral Blood Flow and Markers of Myocardial Fibrosis in Patients With Myocardial Infarction. Kardiologiia. 2020;60(6):84–91. [Russian: Осокина А. В., Каретникова В. Н., Поликутина О. М., Иванова А. В., Артемова Т. П., Рыженкова С. Н. и др. Динамика показателей трансмитрального кровотока и маркеров фиброза миокарда у больных инфарктом миокарда. Кардиология. 2020;60(6):84–91.]

Автор для переписки Осокина Анастасия Вячеславовна. E-mail: osokav@kemcardio.ru

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) на протяжении многих десятилетий является основной причиной высокой смертности и инвалидизации трудоспособного населения [1], одной из прогностически наиболее неблагоприятных форм ИБС остается инфаркт миокарда (ИМ). В настоящее время продолжается активное изучение хронической сердечной недостаточности (ХСН), в том числе при сохраненной сократительной функции миокарда левого желудочка (ЛЖ), после ИМ. В Российской Федерации на долю диастолической ХСН приходится более 50% от общего числа случаев ХСН [2], одним из наиболее важных механизмов формирования и прогрессирования дисфункции миокарда ЛЖ является его фиброз. В настоящее время пристальное внимание исследователей направлено на изучение сывороточных маркеров фиброза миокарда, в том числе предшественников коллагенов. В частности, обсуждаются маркеры,

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n994

характеризующие степень активности синтеза и деградации коллагена [3]. Особого внимания заслуживают С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), являющийся предшественником коллагена I типа, и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP) – предшественник коллагена III [3]. Имеющиеся сведения о взаимосвязях сывороточных биомаркеров фиброза миокарда со структурными характеристиками сердца – показателями эхокардиографии (ЭхоКГ), особенно после ИМ, неоднозначны, что служит стимулом к дальнейшему научному поиску.

Цель исследования: изучить особенности динамики диастолической дисфункции (ДД) миокарда у пациентов с сохраненной и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ в течение года после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) с оценкой взаимосвязи показателей ЭхоКГ с сывороточными концентрациями маркеров фиброза миокарда (PICP и PIIINP).

Материал и методы

В исследование включены 120 больных ИМпST, госпитализированных в стационар ГБУЗ КО «КОККД им. акад. Л. С. Барбараша» по экстренным показаниям. Включение в исследование проводили методом сплошной выборки.

Критерии включения:

1) диагноз ИМпST в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2015 г.;
2) подписанное пациентом информированное согласие на участие в исследовании;
3) острая сердечная недостаточность по Killip I–III;
4) возраст старше 18 лет.

Критерии исключения:

1) возраст старше 80 лет;
2) клинически значимая сопутствующая патология (хронические заболевания в стадии обострения и/или наличие психических заболеваний);
3) острый коронарный синдром как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ);
4) острая сердечная недостаточность – Killip IV;
5) патология аортального и/или митрального клапана (МК);
6) смерть больного в течение первых суток госпитализации.

Средний возраст в анализируемой выборке достигал 57,8 года. Мужчины составили 75,8% (n=91), женщины – 24,2% (n=29). Все женщины находились в периоде постменопаузы. При госпитализации в стационар всем пациентам проведены общепринятые лабораторные и инструментальные обследования с целью верификации ИМ. Кроме того, при поступлении в 100% случаев выполнена коронарография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 («General Electric», США) с последующим выполнением ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonos 2500 на 1-е (I точка) и 12-е (II точка) сутки заболевания и через 1 год после ИМпST (III точка) [4]. Определяли конечный диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ, конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ, размеры левого предсердия (ЛП) и правого предсердия, систолическую функцию ЛЖ, среднее давление в легочной артерии (ДЛАср), состояние клапанного аппарата, толщину стенок ЛЖ, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, наличие аневризмы, повреждений папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике в двух- и одномерном режимах. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании анализа трансмитрального потока в режиме импульсноволнового допплера и смещения фиброзного кольца МК в режиме тканевой допплерографии (Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца МК, e' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу, E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока, DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ). ДД подтверждалась при наличии следующих критериев: Em <10 см/с; e' <8 см/с; индексированный объем ЛП >34 мл/м^2.

ФВ ЛЖ рассчитывали по методу дисков Симпсона. В изучаемой выборке средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40–49% были определены у 3 (2,5%) пациентов, у 31 (26%) – ФВ ЛЖ <40%, у 86 (71,7%) – ФВ ЛЖ ≥50%.

В период пребывания в стационаре в 1-е сутки (точка I) и 12-е сутки заболевания (точка II) и через 1 год после ИМпST (точка III) всем больным определяли концентрацию PICP и PIIINP в сыворотке венозной крови методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics. На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию согласно рекомендациям ЕОК от 2015 г.

Для сравнения значений изучаемых сывороточных маркеров сформирована контрольная группа из 20 здоровых добровольцев, сопоставимая с изучаемой выборкой по возрасту (средний возраст 57,9 года) и полу: 15 (75%) мужчин, 5 (25%) женщин с изучаемой выборкой. В группе контроля концентрация PICP составила 179,2 [163,5; 194,9] нг/мл, PIIINP 7,2 [6,8; 7,5] нг/мл. Учитывая малочисленность группы с промежуточным значением ФВ ЛЖ и то, что в данном исследовании наиболее детально изучали пациентов с сохраненной систолической функцией, для дальнейшего изучения больные ИМ разделены на 2 группы: 1-я группа – больные с ФВ ЛЖ ≥50% (n=86; 71,7%); 2-я группа – паци-

Таблица 1. Клинико-анамнестические данные пациентов с ИМпST

Показатель	Абс. число	%
Мужской пол	91	75,8
Женский пол	29	24,2
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м^2)	30	25,0
Нарушение углеводного обмена	17	14,2
Курение на момент госпитализации	61	50,8
Артериальная гипертензия	83	69,2
Гиперхолестеринемия	28	23,3
Отягощенный семейный анамнез по ишемической болезни сердца	3	2,5
Постинфарктный кардиосклероз	7	5,8
Стенокардия в анамнезе	27	22,5
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	10	8,3
Фибрилляция предсердий	6	5,0
Острое нарушение мозгового кровообращения (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	4	3,3
Заболевание периферических артерий	1	0,8
Хроническая болезнь почек	2	1,7
Чрескожное коронарное вмешательство (не ранее чем за 1 год до настоящего исследования)	5	4,2

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМТ – индекс массы тела.

енты с ФВ ЛЖ <50% (n=34; 28,3%). В табл. 1 представлены клинико-анамнестические сведения об изучаемой выборке.

Очевидна высокая распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, 50% всех пациентов курили на момент заболевания, почти 70% имели длительный анамнез артериальной гипертензии. Кроме того, с достаточно высокой частотой выявлялись гиперхолестеринемия (23,3%) и нарушения углеводного обмена (14,2%).

Следует отметить, что в течение года наблюдения сопоставимое число пациентов в группах сравнения подверглись плановой реваскуляризации. В 1-й группе выполнены ЧКВ со стентированием в 5 (5,8%) случаях и в 1 случае – КШ. Во 2-й группе проведена 1 (2,9%) процедура стентирования, КШ не проводилось.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программы Statistica 7.0. В соответствии с распределением данных, отличным от нормального, использовали непараметрические методы статистической обработки. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [25-й процентиль; 75-й процентиль]. Две независимые группы по количественному признаку сравнивали при помощи U-критерия Манна–Уитни. Три независимые группы сравнивали при помощи рангового анализа вариаций Краскела–Уоллиса с последующим парным сравнением групп с использованием непараметрического теста Манна–Уитни с применением поправки Бонферрони. Динамику показателей в зависимых группах определяли с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определяли по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Показатели ЭхоКГ сравнивали двумя способами (табл. 2). Первично сравнение проводили изолированно внутри каждой группы между I, II и III точками обследования. Затем показатели сравнивали между группами также в каждой точке. В 1-й группе статистически значимо снизилась ФВ ЛЖ в течение годового этапа наблюдения по сравнению с показателями в 1-е сутки заболевания (p=0,018). Во 2-й группе статистически значимое снижение ФВ ЛЖ на 12-е сутки ИМ (p=0,0001) вернулось к исходному уровню (p=0,043).

Отрицательная динамика показателя e' отмечена в 1-й группе с момента заболевания и через 1 год наблюдения с достоверными различиями между всеми точками определения. Во 2-й группе полученные значения не демонстрировали статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения. Сравнивая полученные значения e' между обеими группами в каждой точке, мы выявили, что статистически значимые различия имелись лишь на 12-е сутки пребывания больных в стационаре.

Отношение E/e' в 1-й группе демонстрировало увеличение на протяжении всего исследования, что свидетельствует о прогрессировании ДД в этой группе. Данный факт подкрепляется статистически значимыми различиями между всеми точками измерения в 1-й группе и при сравнении со 2-й группой. Во 2-й группе на протяжении всего периода наблюдения выявлялись патологически высокие значения показателя, но без существенных различий между тремя точками определения.

Em в 1-й группе снижалась в течение всего периода наблюдения от нормального значения (7,2 [6,3; 7,8] см/с) до патологически низкого на годовом этапе. Полученные значения во всех трех точках статистически значимо различались между собой. Различия выявлены и между двумя группами в точке наблюдения I. Во 2-й же группе исходно сниженные значения этого показателя не различались между собой.

ДЛАср в обеих группах на протяжении всего периода наблюдения не продемонстрировало статистически значимой динамики. Однако очевидна существенная разница между значениями 1-й и 2-й группы в каждом контрольном периоде. Объем ЛП статистически значимо увеличивался в обеих группах в течение периода пребывания больных в стационаре и годового этапа наблюдения. Кроме того, на каждом этапе наблюдения значения данного параметра в группе пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ были статистически значимо выше, чем в группе пациентов со сниженной ФВ (табл. 2).

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n994

Таблица 2. Динамика показателей эхокардиографии групп сравнения на госпитальном этапе и через 1 год после ИМпST

Показатель	Группа	Точки обследования			p (внутри группы)	p (между группами)
		I	II	III		
ФВ ЛЖ, %	1-я	59 [54; 63]	62,0 [56,0; 65,0]*,***	53 [47; 56]*,**	0,000	I0,000, II0,000, III0,000
	2-я	45 [44; 48]	43 [37; 46]*,***	45 [37; 48]*,**	0,000	
Em, см/с	1-я	7,2 [6,3; 7,8]	6,4 [4,2; 7,9] ***	6,5 [4,0; 7,3]*,**	0,048	I0,050, II0,048, III0,229
	2-я	6,29 [5,4; 7,0]	6,1 [5,5; 8,3]	6,4 [5,4; 7,6]	0,687	
E/e'	1-я	9,9 [9,4; 10,2]	11,1 [9,3; 13,2]*,***	13,9 [12,1; 14,5]*,**	0,027	I0,000, II0,027, III0,042
	2-я	14,7 [14,1; 15,3]	14,8 [13,8; 14,9]	15,6 [14,9; 15,8]	0,658	
ДЛАср, мм рт. ст.	1-я	25,0 [21,0; 26,0]	25,0 [23,0; 27,0]	24,0 [21,0; 28,0]	0,157	I0,000, II0,002, III0,030
	2-я	28,0 [25,0; 33,0]	26,5 [] 25,0; 31,0]	27,0 [24,0; 29,0]	0,137	
e', см/с	1-я	9,0 [8,6; 11,4]	8,8 [7,5; 10,4]	8,6 [7,2; 9,4]**	0,047	I0,049, II0,467, III0,055
	2-я	9,1 [7,2; 10,2]	8,6 [7,6; 10,2]	8,6 [6,06; 9,3]	0,663	
Объем ЛП	1-я	80 [73; 90]	84 [77; 92] *	84,5 [79; 95]*	0,004	I0,000, II0,006, III0,005
	2-я	69,5 [64; 79]	76,5 [71; 82]*	78 [73; 86]*	0,003	
E/A	1-я	0,80 [0,71; 1,22]	0,79 [0,68; 1,21]	0,77 [0,66; 1,13]	0,896	I0,453, II0,659, III0,828
	2-я	0,74 [0,68; 1,08]	0,80 [0,68; 1,32]	0,79 [0,63; 1,21]	0,150	

Различия статистически значимы (p<0,05) по сравнению * – с точкой I, ** с точкой II, *** – с точкой III. ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; e' – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ЛП – левое предсердие; E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока.

В 1-е сутки ИМ в 1-й группе выявлено 29,1% (n=25) пациентов с признаками ДД. Через 1 год отмечено увеличение числа пациентов с признаками ДД в 1-й группе на 10% (n=9), что в общей сложности составило 34 пациента, и отражало усугубление систолической дисфункции миокарда в обеих группах; в 1-й группе ФВ ЛЖ снизилась у 15 (17,6%) человек, во 2-й – у 4 (11,7%).

Подобным образом сравнивалась концентрация изучаемых маркеров, внутри групп и между ними. Динамика концентрации PICP в обеих группах демонстрирует идентичную тенденцию в течение года (рис. 1).

Исходно повышенные значения данного показателя – 605 [560; 670] нг/мл в 1-й группе и 588 [538; 634] нг/мл во 2-й группе снизились и через 1 год составили 441 [315; 530] нг/мл в 1-й группе и 468 [354; 524] нг/мл во 2-й ягруппе. Различия концентрации между группами в каждой точке определения не выявлены. Однако внутри каждой группы получены статистически значимые различия между II и III, I и III точками определения.

Рисунок 1. Динамика концентрации С-концевого пропептида проколлагена I в исследуемых группах в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST

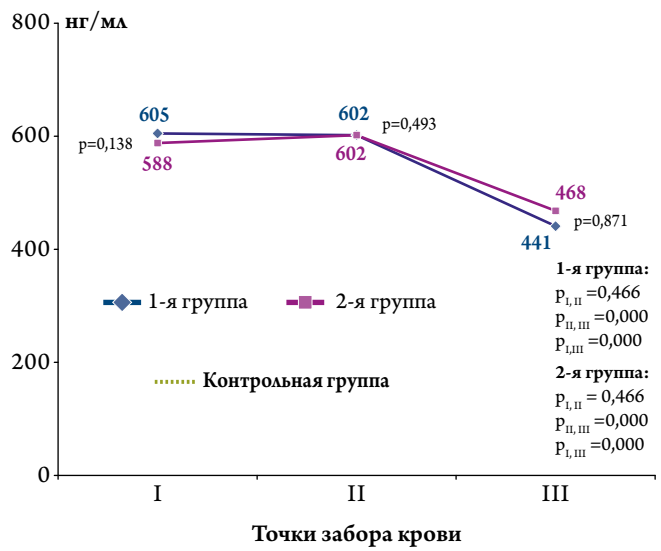
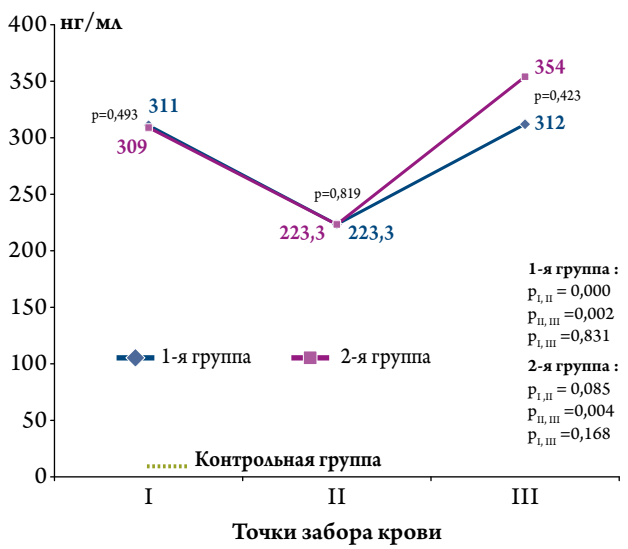


Рисунок 2. Динамика концентрации N-концевого пропептида проколлагена III в исследуемых группах в течение 1 года после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST



Концентрация PIIINP изменялась в обеих группах иным образом (рис. 2). Исходно повышенная концентрация данного маркера в обеих группах (311,2 [220,1; 376,3] нг/мл в 1-й группе и 309,0 [200,6; 423,0] нг/мл во 2-й группе) снизилась к 12-м суткам заболевания (223,3 [195,3; 312,1] нг/мл в 1-й группе и 223,3 [200,2; 281,2] нг/мл во 2-й группе) и практически достигла исходных значений через 1 год наблюдения в 1-й группе (312,6 [228,0; 383,8] нг/мл) и превысила исходные значения во 2-й группе (354,0 [222,0; 574,0] нг/мл). Между группами в каждой точке определения различий не выявлено. В 1-й группе концентрация статистически значимо снизилась на стационарном этапе (p=0,000) и увеличилась через 1 год по сравнению с данными на 12-е сутки ИМ (p=0,002). Во 2-й группе различия выявлены лишь при сравнении концентрации PIIINP на II и III точках (p=0,004).

С целью выявления возможных взаимосвязей между показателями ЭхоКГ через 1 год наблюдения и маркерами фиброза миокарда, которые определены в первые сутки заболевания, проводился корреляционный анализ (табл. 3).

Очевидным является наличие взаимосвязей между концентрациями PICP и PIIINP с показателями, характеризующими диастолическую функцию. Важно отметить, что при снижении ФВ ЛЖ в обеих группах корреляция с концентрацией PICP была выявлена только у пациентов с исходно сниженной сократительной способностью. Кроме того, концентрация PICP более значимо коррелировала с показателями диастолической функции у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ, в то время как PIIINP – у пациентов с сохраненной систолической функцией.

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа в группах наблюдения

Показатель	r	p
1-я группа		
PIIINP/Em	0,41	0,028
PIIINP/E/e’	0,47	0,029
PICP/DT	0,27	0,044
2-я группа		
PICP/e’	–0,41	0,049
PIIINP/ДЛАср	0,41	0,042
PICP/ФВ ЛЖ	0,37	0,049

PIIINP – N-концевой пропептид проколлагена III типа; Em – ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана; E/e’ – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; PICP – С-концевой пропептид проколлагена I типа; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; e’ – максимальная скорость движения перегородочной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу; ДЛАср – среднее давление в легочной артерии; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Обсуждение

В данной работе сравнению подверглись динамика показателей ЭхоКГ у пациентов с различной систолической функцией миокарда и концентрации маркеров его фиброза. Через год после ИМ в обеих группах выявлены статистически значимое снижение ФВ ЛЖ и прогрессирование ДД ЛЖ. Em и e’ достоверно снизились в группе с сохраненной ФВ ЛЖ.

В настоящее время продолжается активное изучение дисфункции миокарда, составляющей основу ХСН. При этом роль ДД (как изолированной, так и сочетающейся с систолической дисфункцией) в реализации неблагоприятного течения ХСН не вызывает сомнений, хотя и представляет объективные трудности для адекватной оценки и эффективного прогнозирования исходов. В последние годы все чаще обсуждается механизм развития ДД с последующим формированием ХСН при сохраненной сократительной способности миокарда ЛЖ. Вопрос о механизмах перехода от бессимптомной ДД к диастолической ХСН остается нерешенным. Возможно, ключевым звеном при этом является дисбаланс коллагена в миокарде. Считается, что преобладание синтеза коллагена I и III типов над распадом приводит к накоплению избытка волокон и формированию фиброза миокарда с последующим нарушением диастолической функции [5].

ДД ЛЖ как следствие рецидивирующей ишемии миокарда и кардиосклероза в настоящее время является предметом повышенного научного интереса, обусловленного высокой распространенностью среди больных ИБС с неблагоприятным течением. Неоднозначны данные о формировании ДД, ее ранней диагностики и терапии [6]. Известно, что ДД может развиваться изолированно от нарушения систолической функции, тесно связана со снижением толерантности к нагрузке и качества жизни пациента, в то время как систолическая дисфункция формируется совместно с диастолической и не бывает изолированной [7]. Отдаленный прогноз у таких пациентов неблагоприятен и обусловлен совокупностью клинических факторов и показателями функции миокарда ЛЖ по данным ЭхоКГ. Существует мнение, что нарушение диастолической функции предшествует появлению электрокардиографических признаков ишемии и нарушению сократимости и является одним из ранних маркеров ишемии миокарда у пациентов со стенокардией [8]. Установлена различная выраженность ДД в зависимости от количества и локализации постинфарктных рубцов [9]. Изучена связь развития ДД ЛЖ с длительностью заболевания ИБС, массой миокарда ЛЖ, толщиной стенок, КДО и КДР ЛЖ [10, 11]. Одной из основных причин развития ДД считается увеличение жесткости миокарда по причине его фиброза. Доказано, что у пациентов с диастолической ХСН с возрастом наблюдается интенсивное

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n994

Сувардио®

розувастатин

GO FOR GOAL

CHOLESTEROL CONTROL FOR LIFE

Уверенное движение к целям гиполипидемической терапии[1, 2]

Контроль уровня холестерина, сопоставимый с оригинальным розувастатином[1]

Поддержка пациента на пути приверженности терапии[3, 4]

Большая упаковка 10 мг № 90 обеспечивает 3 месяца доступной терапии[3, 4]

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Сувардио® МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: розувастатин. Регистрационный номер: ЛП-003023. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемии (IV тип по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, нестабильной стенокардии, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет у мужчин, старше 60 лет у женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии как минимум одного дополнительного фактора риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Для суточной дозы 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); тяжелые нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Для суточной дозы 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз, а также любое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН); наличие факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: почечная недостаточность умеренной степени тяжести (КК < 60 мл/мин), гипотиреоз, миопатии в анамнезе, включая наследственные; миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, применение у пациентов монголоидной расы; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания; применение у пациентов, предрасположенных к развитию миотоксических осложнений; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Внутрь. В любое время суток, независимо от приема пищи. Таблетку не разжевывать, не измельчать, проглатывать целиком, запивая водой. До начала терапии препаратом Сувардио® пациент должен начать соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету и продолжать соблюдать ее в течение всего периода терапии. Дозу препарата Сувардио® подбирают индивидуально с учетом целевых показателей концентрации холестерина и индивидуального терапевтического ответа на проводимую терапию. Рекомендуемая начальная доза препарата Сувардио® составляет 5 мг или 10 мг 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не принимавших статины, так и для пациентов, переведенных на прием данного препарата после терапии другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. При выборе начальной дозы следует руководствоваться концентрацией холестерина и возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений у данного пациента, а также следует оценить потенциальный риск развития побочных эффектов. При необходимости через 4 недели можно скорректировать дозу препарата, В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг по сравнению с более низкими дозами препарата окончательное титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском возникновения сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с наследственной гиперхолестеринемией), у которых при приеме дозы 20 мг не была достигнута целевая концентрация холестерина и которые будут находиться под врачебным наблюдением. При назначении дозы 40 мг рекомендовано тщательное наблюдение врача. Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не обращавшимся к врачу. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Со стороны нервной системы — часто: головная боль, головокружение; нарушения со стороны эндокринной системы — часто: сахарный диабет 2-го типа; со стороны пищеварительной системы — часто: запор, тошнота, боль в области живота; лабораторные показатели: повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина, билирубина в плазме крови, активности гамма-глютамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, нарушение функции щитовидной железы; прочие - часто: астенический синдром, гинекомастия, периферические отеки; нарушения со стороны мочевыделительной системы — при приеме розувастатина может наблюдаться протеинурия. Изменения содержания белка в моче (от отсутствия до наличия следовых количеств до уровня ++ и выше) наблюдаются менее чем у 1% пациентов, принимающих розувастатин в дозе 10 мг и 20 мг, и примерно у 3%, принимающих препарат в дозе 40 мг. Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани — часто: миалгия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Через 2—4 недели после начала лечения и/или при повышении дозы препарата необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы). Розувастатин, как и другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, следует с особой осторожностью назначать пациентам с имеющимися факторами риска миопатии/рабдомиолиза. Рекомендуется проинформировать пациентов о необходимости незамедлительно сообщать врачу о случаях неожиданного появления мышечных болей, мышечной слабости или спазмах, особенно в сочетании с недомоганием или лихорадкой. Определение показателей функции печени рекомендуется проводить до и через 3 месяца после начала лечения. Возможны взаимодействия с другими лекарственными препаратами (см. соответствующий раздел инструкции). **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ:** необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортными средствами, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (риск развития головокружения).

1. Александров М. В. и др. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда // Лечебное дело. – 2018. – С. 82–89.
2. Mach, François, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk.\ Atherosclerosis (2019).
3. Ellis JJ et al. Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations. J Gen Med, 2004 Jun:9(6):638–645.

4. Согласно данным базы ООО «АйКьюВИА Солюшнс» «Розничный аудит ГЛС и БАД в РФ» средняя розничная цена на национальном уровне в сентябре 2019 г. для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 481,24 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ЗАО «Сандоз» составляет 970,48 руб., для лекарственного препарата Сувардио® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 28 ЗАО «Сандоз» составляет 604,20 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 596,32 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг № 90 ООО «КРКА-РУС» составляет 1296,60 руб., для лекарственного препарата Роксера® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг № 30 ООО «КРКА-РУС» составляет 884,71 руб.

RU1912779183

ЗАО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3
Тел. +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

Материал предназначен для медицинских (фармацевтических) работников.
GO FOR GOAL cholesterol control for life = ДВИЖЕНИЕ К ЦЕЛИ. Контроль холестерина в течение жизни.
Реклама.

SANDOZ A Novartis Division

увеличение концентрации коллагена III типа в интерстициальном пространстве [12].

При сравнении динамики уровня PICP в течение всего периода наблюдения в обеих группах оказалось, что с момента заболевания в течение года наблюдения происходило снижение концентрации данного маркера с высокой степенью значимости. Иная тенденция обнаружилась при исследовании PIIINP. Снижение концентрации данного маркера в обеих группах в период пребывания больных в стационаре сменилось ростом данного показателя в течение года. Одной из выявленных особенностей стало превышение концентрации PIIINP во 2-й группе относительно значений этого же маркера в группе с сохранной систолической функцией.

Ранее было доказано, что при повышении концентрации коллагена в 2 раза отмечается снижение податливости миокарда, а при четырехкратном увеличении нарушается сократительная функция сердца [13]. Известно, что при ХСН изменения происходят в кардиомиоцитах и во внеклеточном матриксе. Основные белки внеклеточного матрикса представлены коллагеном I типа (более 50%) и коллагеном III типа (45%). Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников, содержащих PICP и PIIINP [14]. Наличие коллагена I и III типов ответственно за целостность кардиомиоцитов, ориентацию миофибрилл в них. В процессе ремоделирования миокарда наблюдаются дисбаланс синтеза и деградации коллагена, преобладание выработки коллагена III типа над коллагеном I типа, разрыв связей между кардиомиоцитами, что служит причиной нарушения структуры и изменений функции миокарда.

В нашем исследовании выявлено повышение концентрации PIIINP на годовом этапе обследования в обеих группах при исходных повышенных значениях данного показателя. В группе со сниженной ФВ ЛЖ концентрация этого маркера была наиболее высокой при сравнении с таковой в 1-й группе, хотя различия между обеими группами не были статистически значимыми. Повышенный уровень PIIINP, вероятно, свидетельствует об активно протекающем синтезе коллагена III типа. Причем эта активность наиболее ярко выражена в группе со сниженной ФВ ЛЖ. Данный факт стал дополнительным звеном на пути изучения сложного процесса формирования фиброза и ремоделирования миокарда. Кроме того, в ходе исследования были получены положительные и отрицательные корреляции указанных маркеров фиброза с показателями диастолической функции ЛЖ.

Обращает внимание наличие взаимосвязи уровня PIIINP с показателем трансмитрального потока – пиком E в группе с сохраненной ФВ ЛЖ. Именно этот показатель отображает момент расширения желудочка и «засасывания» крови из предсердий. В группе со сниженной ФВ ЛЖ выявлена взаимосвязь уровня PICP с другим показателем трансмитрального потока – пиком A. Особенностью данного показателя стала характеристика процесса возврата в желудочки оставшейся в предсердиях части крови после выравнивания давления в предсердиях и желудочках за счет активной систолы предсердий.

Полученные нами результаты частично согласуются с имеющимися данными и подтверждают предположение об активном участии проколлагенов I и III в формировании фиброза миокарда с последующим нарушением диастолической функции ЛЖ.

Ранее в ряде работ были изучены взаимосвязи уровней PIIINP и показателей ЭхоКГ у пациентов с ХСН. Так, в работе О.М. Драпкиной и соавт. [14] выявлена связь между уровнем PIIINP и отношением E/A, на основании чего сделан вывод о возможности использования PIIINP в качестве раннего маркера ДД. Высокий уровень PIIINP ассоциирован с наиболее тяжелым течением ХСН и повышенным риском смерти у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом. В других работах показана ассоциация повышенного уровня PIIINP с высоким риском смерти у пациентов с ХСН [14].

Заключение

В течение 1 года после перенесенного инфаркта миокарда выявлено статистически значимое снижение фракции выброса левого желудочка независимо от ее значения в остром периоде заболевания. В группе с сохраненной сократительной способностью миокарда увеличилось число пациентов с нарушением диастолической функции левого желудочка; установлены корреляции между концентрацией PIIINP, Em и E/e', между уровнем PICP и DT, свидетельствующие об ассоциации маркеров фиброза с показателями, отражающими состояние диастолической функции левого желудочка. В группе с нарушенной сократимостью левого желудочка больше корреляций выявлено между концентрацией проколлагена I, фракцией выброса левого желудочка, e' и средним давлением в легочной артерии.

Можно предположить разную степень участия каждого из указанных маркеров фиброза миокарда в формировании диастолической дисфункции в зависимости от исходного состояния функции миокарда левого желудочка. Выявлено повышение концентрации PIIINP, более выраженное у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка. Полученные данные свидетельствуют о продолжающемся формировании фиброза миокарда через год после инфаркта миокарда, что может быть основой прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 20.01.20

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(6). DOI: 10.18087/cardio.2020.6.n994

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Muromtceva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4-11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11
2. Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Badin Yu.V., Galyavich A.S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7(3):112–5. [Russian: Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Бадин Ю.В., Галявич А.С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112-5.]
3. Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N., Barbarash O.L. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem. Therapeutic Archive. 2017;89(1):88–93. [Russian: Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н., Барбараш О.Л. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88-93]. DOI: 10.17116/terarkh201789188-93
4. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiia. 2018;58(6S):8–164. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Беграмбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН–РКО–РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
5. Pesheva O.V., Poltavskaya M.G., Giverts I.Yu., Dikur O.N., Sedov V.P., Syrkin A.L. Problems of diagnosis and epidemiology of chronic heart failure. Cardiology and cardiovascular surgery. 2014;7(4):75–83. [Russian: Пешева О.В., Полтавская М.Г., Гиверц И.Ю., Дикур О.Н., Седов В.П., Сыркин А.Л. Проблемы диагностики и эпидемиология хронической сердечной недостаточности. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(4):75-83]
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
7. Matyal R, Skubas NJ, Shernan SK, Mahmood F. Perioperative Assessment of Diastolic Dysfunction: Anesthesia & Analgesia. 2011;113(3):449–72. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31822649ac
8. Titova A.L., Sayganov S.A. Diastolic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease who underwent coronary artery bypass surgery. Russian family doctor. 2014;18(3):10–7. [Russian: Титова А.Л., Сайганов С.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца, подвергшихся операции аортокоронарного шунтирования. Российский семейный врач. 2014;18(3):10-7]
9. Bartosh F.L., Bartosh L.F., Adonina T.S. Left ventricular diastolic function in hypertensive patients with atrial fibrillation. Arterial Hypertension. 2012;18(2):142–7. [Russian: Бартош Ф.Л., Бартош Л.Ф., Адонина Т.С. Особенности диастолической функции миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью с фибрилляцией предсердий. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):142-7]. DOI: 10.18705/1607-419X-2012-18-2-142-147
10. Shilov S.N., Teplyakov A.T., Yakovleva I.V., Popova A.A., Berezikova E.N., Grakova E.V. et al. Clinical and pathogenic relationship between chronic heart failure, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2018;7(1):6–13. [Russian: Шилов С.Н., Тепляков А.Т., Яковлева И.Л., Попова А.А., Березикова Е.Н., Гракова Е.В. и др. Клиническая и патогенетическая взаимосвязь хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета 2 типа и остеопороза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(1):6-13]. DOI: 10.17802/2306-1278-2018-7-1-6-13
11. Weber KT, Sun Y, Campbell SE. Structural remodelling of the heart by fibrous tissue: role of circulating hormones and locally produced peptides. European Heart Journal. 1995;16(Suppl N):12–8. PMID: 8682056
12. Drapkina O.M., Gegenava B.B. Myocardial fibrosis in patients with diabetes mellitus. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2013;9(1):62–5. [Russian: Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Фиброз миокарда у больных с сахарным диабетом. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013;9(1):62-5]. DOI: 10.20996/1819-6446-2013-9-1-62-65
13. Drapkina O.M., Zyatenkova E.V. Fibrosis markers in metabolic syndrome. Russian Medical Journal. 2016;24(26):1727–31. [Russian: Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. Русский Медицинский Журнал. 2016;24(26):1727-31]
14. Drapkina O.M., Zyatenkova E.V. Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2015;14(6):42–7. [Russian: Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):42-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2015-6-42-47