

Сваровская А.В.¹, Аржанник М.Б.², Огуркова О.Н.¹, Кужелева Е.А.¹, Баев А.Е.¹, Гарганеева А.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт кардиологии»,
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

² ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ В РАЗВИТИИ КАРДИАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

<i>Цель</i>	Выявить взаимосвязь препроцедурных лабораторных параметров в возникновении неблагоприятных кардиальных исходов (КИ) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после плановой эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включены 225 пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ. В исследование включались пациенты с документированной ИБС и наличием гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, нуждавшиеся в плановой ЭР. В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: 1-я группа с неблагоприятными КИ – 98 человек, 2-я группа без неблагоприятных КИ – 127 больных. Кроме оценки жалоб, анамнеза и объективного статуса всем пациентам проводили общеклинические и биохимические исследования. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода («DiaSys Diagnostic Systems»). Определение концентрации инсулина, интерлейкина-6 – ИЛ-6, а также эндотелина-1 – ЭТ-1 и гомоцистеина в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного состава крови определяли ферментативным колориметрическим методом («DiaSys»). Рассчитывали содержание холестерина (ХС) нелипопротеидов высокой плотности (нЛВП) по формуле ХС – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по индексу НОМА-IR. При индексе 2,77 диагностировали ИР. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6.
<i>Результаты</i>	С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы, определяющие развитие неблагоприятных КИ после ЭР. Наиболее значимыми оказались фибриноген (отношение шансов – ОШ 1,430; 95% доверительный интервал – ДИ 1,027–1,990), HbA1c (ОШ 1,825; 95% ДИ 1,283–2,598), гомоцистеин (ОШ 1,555; 95% ДИ 1,348–1,794), ЭТ-1 (ОШ 94,408; 95% ДИ 16,762–531,720), отношение триглицериды (ТГ)/глюкоза (ОШ 1,815; 95% ДИ 1,155–2,853). На основании отобранных факторов были построены логистические регрессионные модели. Однако не все модели обладали высокой прогностической способностью. Установлено, что только концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина имеют высокую прогностическую способность в отношении неблагоприятного исхода (88,3 и 85,7% соответственно).
<i>Заключение</i>	У больных ИБС установлена наиболее высокая прогностическая способность ЭТ-1 и гомоцистеина в отношении риска развития неблагоприятных КИ после ЭР по сравнению с другими изучаемыми маркерами. Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и могут успешно применяться в клинической практике с целью оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи больным, перенесшим плановую ЭР.
<i>Ключевые слова</i>	Ишемическая болезнь сердца; гомоцистеин; эндотелин-1; прогноз; реваскуляризация
<i>Для цитирования</i>	Svarovskaya A.V., Arzhanik M.B., Ogurkova O.N. et al. Predictive value of laboratory markers in the development of cardiac events in patients with stable coronary artery disease after elective endovascular revascularization. <i>Kardiologiya</i> . 2021;61(9):33–39. [Russian: Сваровская А.В., Аржанник М.Б., Огуркова О.Н. и др. Прогностическая ценность лабораторных маркеров в развитии кардиальных исходов у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца после плановой эндоваскулярной реваскуляризации. <i>Кардиология</i> . 2021;61(9):33–39]
<i>Автор для переписки</i>	Сваровская Алла Владимировна. E-mail: kuznecova-alla@list.ru

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности населения во всем мире. Увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), совершенствова-

ние в области разработки стентов и техники выполнения реваскуляризации миокарда, повышение их клинической эффективности привели к тому, что все большее количество процедур проводится с помощью чрескожного ко-

ронарного вмешательства (ЧКВ). Вместе с тем проблема повторных сердечно-сосудистых осложнений (ССО), которые развиваются независимо от качества проведенного вмешательства, является достаточно актуальной [1, 2].

Мета-анализ 95 исследований (93 553 случая), проведенный в 2014 г., показал, что при применении стентов с лекарственным покрытием первого поколения (Taxus, Cypher, Endeavor) наблюдалась тенденция к снижению смертности, тогда как при имплантации стентов с лекарственным покрытием второго поколения (Xience, Promus, Resolute) эта тенденция достигла уровня статистической значимости, причем снижение смертности в группе ЧКВ по сравнению с таковой в группе консервативного лечения составляло 25–35%, в зависимости от типа стента [3]. Для снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений, а также вероятности летального исхода у пациентов необходимы дальнейшие исследования, направленные на поиск факторов, определяющих отдаленные исходы ИБС после планового ЧКВ.

Цель

Выявить взаимосвязь препроцедурных лабораторных параметров в возникновении неблагоприятных кардиальных исходов (КИ) у пациентов со стабильной ИБС после плановой эндоваскулярной реваскуляризации (ЭР).

Материал и методы

В исследование включены 225 пациентов с ИБС, проходивших стационарное лечение на базе НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Критерии включения: в исследование включали пациентов с документированной стабильной ИБС и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (КА), нуждавшихся в выполнении плановой ЭР.

Критерии исключения: менее 6 мес после перенесенных острых коронарных или цереброваскулярных осложнений, неконтролируемая артериальная гипертензия, онкологические, гематологические и иммунные заболевания, воспалительные заболевания в стадии обострения, необходимость приема антикоагулянтов.

Средний срок наблюдения пациентов составил 14,5 [6; 23] мес.

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. Все включенные пациенты дали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Все пациенты ранее получали ацетилсалициловую кислоту (АСК) в дозе 75 мг/сут и непосредственно перед ЭР пациентам назначалась двойная антиагрегантная терапия: 75 мг АСК, нагрузочная доза клопидогрела 600 мг/сут и далее – поддерживающая доза 75 мг/сут в течение не менее 6–12 мес после коронарного стентирования.

В ходе исследования регистрировали неблагоприятные КИ, которые включали смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), острый коронарный синдром (ОКС), инсульт, а также рецидив стенокардии с ангиографически подтвержденным рестенозом стента, прогрессирование хронической сердечной недостаточности (ХСН) на один функциональный класс и более, повторная коронарная реваскуляризация (хирургическая, эндоваскулярная), развитие желудочковых нарушений ритма, фибрилляции предсердий, имплантация электрокардиостимулятора. За рестеноз принимали клинически значимое (при наличии ангинозных болей) сужение диаметра просвета стента на 50% и более или наличие сужения на 70% во всех случаях без указания на рецидив стенокардии. Гемодинамически значимые сужения КА другой локализации рассматривали как прогрессирование атеросклероза.

Кардиальными расценивали все случаи смерти, если не было установлено другой причины. Контрольное ангиографическое обследование проводили через 12 мес или при появлении ангинозных болей и/или ишемии по данным инструментальных методов исследования.

Кроме оценки жалоб, анамнеза, объективного статуса всем пациентам проводили стандартные общеклинические и биохимические исследования. Образцы крови на анализ забирали из периферической вены натощак за 2–3 дня до проведения ЧКВ. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода («DiaSys Diagnostic Systems»). Определение концентрации инсулина («Monobind Inc.»), интерлейкина-6 – ИЛ-6 («Вектор-БЕСТ»), а также эндотелина-1 – ЭТ-1 («Biomedica») и гомоцистеина («Axis-Shield Diagnostics Ltd.») в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа. Показатели липидного состава крови определяли ферментативным колориметрическим методом («DiaSys», Германия). Рассчитывали содержание холестерина (ХС) нелипопротеидов высокой плотности (неЛВП) по формуле: ХС – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Инсулинорезистентность (ИР) оценивали по индексу НОМА-ИР. При индексе более 2,77 диагностировали ИР.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью программ Statistica 10.0 и Medcalc 19.2.6. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Me [Q₁; Q₃], качественные – в виде абсолютных и относительных частот – n (%). Для сравнения количественных переменных использовали U-тест Манна–Уитни, для сравнения качественных данных – критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Для построения прогностических моделей применяли логистический регрессионный анализ. В качестве количественной меры оценки влияния изуча-

емых факторов на исход использовали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Оценить исходы ЧКВ со стентированием удалось у всех пациентов. За период наблюдения неблагоприятные КИ установлены у 98 (43,5%) пациентов. Так, зарегистрированы 3 (3,1%) случая внезапной смерти, 14 (14,3%) случаев ОКС, включая 4 (4,1%) случая ИМ, у 25 (25,4%) пациентов выполнялась повторная реваскуляризация вследствие прогрессирования коронарного атеросклероза, у 18 (18,4%) рецидивировала клиническая картина стабильной стенокардии, которая была связана с рестенозом в зоне стента; прогрессирование ХСН установлено у 8 (8,2%) пациентов, церебральные катастрофы – у 3 (3,1%), развитие угрожающих жизни аритмий, имплантация кардиовертера-дефибриллятора – у 18 (18,4%) и 5 (5%) пациентов соответственно.

В зависимости от наличия осложнений все больные были разделены на группы: 1-я группа (с неблагоприятными КИ) – 98 больных, 2-я группа (без неблагоприятных КИ) – 127. Клинико-ангиографическая характери-

стики пациентов представлена в табл. 1 и 2. По основным клинико-демографическим показателям существенных различий между группами пациентов не выявлено.

Медикаментозная терапия до и после процедуры ЭР между группами статистически значимо не различалась (рис. 1).

В группе пациентов с развитием неблагоприятных КИ в течение проспективного наблюдения после стентирования установлены более высокие исходные значения параметров липидного состава крови (общий ХС, ХС-неЛВП), углеводного обмена (базальная гликемия, индекс НОМА-IR). Кроме того, показано, что у больных с неблагоприятными КИ исходно была более высокая, чем в группе без неблагоприятных КИ, концентрация ИЛ-6, гомоцистеина, ЭТ-1 (табл. 3).

Затем для выявления основных предикторов, максимально определяющих развитие неблагоприятных КИ в постреваскуляризованном периоде у пациентов с ИБС, была использована логистическая регрессия. На основании отобранных факторов были построены модели, которые позволили рассчитать ОШ для оценки изолированного влияния изучаемых факторов на развитие неблагоприятных клинических исходов.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	p
Пол (мужской/женский)	83 (84,7)/15 (15,3)	108 (85,0)/19 (15,0)	0,544
Возраст, годы	56 [51; 63]	56 [52; 62]	0,718
Ожирение, n (%)	49 (50)	56 (44,1)	0,228
Сахарный диабет, n (%)	48 (49)	55 (43,3)	0,397
Артериальная гипертензия, n (%)	93 (94,9)	124 (98,4)	0,134
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	60 (61,2)	88 (69,3)	0,131
Табакокурение, n (%)	48 (51,6)	55 (47,8)	0,587
Хроническая болезнь почек, n (%)	23 (23,5)	34 (26,8)	0,642
Фракция выброса левого желудочка, %	61,5 [45; 64]	58 [45; 65]	0,362

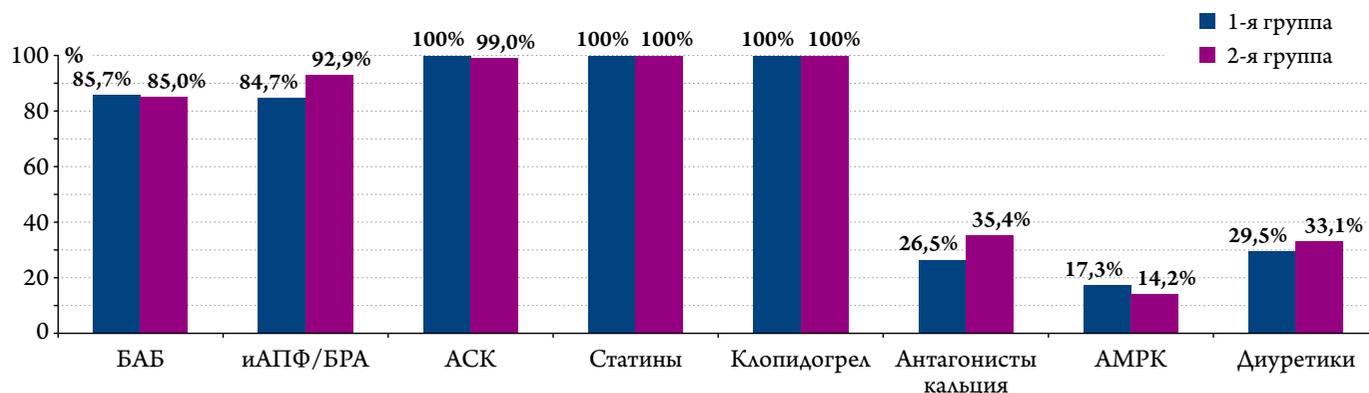
Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃], если не указано иное. КИ – кардиальные исходы.

Таблица 2. Ангиографическая характеристика обследованных пациентов

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	p
Индекс SYNTAX, баллы	18,2 [11,5; 28]	16 [11; 24]	0,483
Число пораженных артерий	2,1 [1,6; 2,4]	1,9 [1,4; 2,4]	0,421
Число гемодинамически значимых стенозов на 1 больного	2,1 [1,6; 2,4]	1,9 [1,4; 2,4]	0,421
Число окклюзий, n (%)	36 (36,7)	56 (44,1)	0,323
Бифуркационное поражение, n (%)	34 (34,7)	56 (44,1)	0,213
Полнота реваскуляризации, n (%)	87 (88,8)	107 (84,2)	0,314
Число стентов с лекарственным покрытием, n (%)	65 (66,3)	84 (66,1)	0,671
	Сиролимус – 47	Сиролимус – 62	
	Эверолимус – 18	Эверолимус – 22	
Протяженность стенозов, мм	16 [13; 19]	17 [13; 21]	0,711

Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме [Q₁; Q₃], если не указано иное. КИ – кардиальные исходы.

Рисунок 1. Сравнительная характеристика основных классов лекарственных препаратов в группах пациентов (%)



БАБ – бета-адреноблокаторы; иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АСК – ацетилсалициловая кислота; АМРК – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; р – уровень значимости.

Таблица 3. Сравнительная характеристика анализируемых параметров

Показатель	1-я группа (с неблагоприятными КИ), n=98	2-я группа (без неблагоприятных КИ), n=127	р
Фибриноген, г/л	4,3 [3,4; 5,1]	3,8 [3,3; 4,3]	0,021
Общий ХС, ммоль/л	6 [5,3; 6,7]	5,7 [4,6; 6,8]	0,0189
ХС-неЛВП, ммоль/л	4,9 [4,3; 5,7]	4,6 [3,5; 5,6]	0,019
Глюкоза базальная, ммоль/л	6,5 [5,6; 7,7]	6 [5,5; 6,7]	0,016
НОМА-IR, усл. ед.	4,8 [3,3; 6,6]	2,6 [2,2; 4,6]	0,000
ИЛ-6, пг/мл	11,5 [6,3; 17,7]	3,6 [2,2; 8,7]	0,000
Гомоцистеин, мкмоль/л	19,9 [16,4; 24,6]	9,4 [8,3; 11,1]	0,000
Эндотелин-1, фмоль/мл	1,7 [1,1; 2,4]	0,4 [0,3; 0,6]	0,000

ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ-6 – интерлейкин-6; КИ – кардиальные исходы.

Таблица 4. Результаты однофакторного анализа для показателей, ассоциированных с развитием неблагоприятных КИ у пациентов, перенесших плановое ЧКВ (указаны только статистически значимые предикторы)

Показатель	ОШ	95% ДИ
Эндотелин-1	94,408	16,762–531,720
НbA1c	1,825	1,283–2,598
ТГ/глюкоза	1,815	1,155–2,853
Гомоцистеин	1,555	1,348–1,794
Фибриноген	1,430	1,027–1,990
Общий ХС	1,332	1,061–1,672
ХС-неЛВП	1,377	1,095–1,731
НОМА-IR	1,321	1,150–1,616
Базальная гликемия	1,211	1,044–1,406
Инсулин	1,101	1,050–1,154
ИЛ-6	1,072	1,029–1,117

КИ – кардиальные исходы; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НbA1c – гликированный гемоглобин; ТГ – триглицериды; ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ-6 – интерлейкин-6.

С помощью однофакторного регрессионного анализа были выявлены следующие предикторы, определяющие развитие неблагоприятных КИ после ЧКВ (табл. 4)

Отношение шансов (ОШ) развития благоприятного исхода к шансам неблагоприятного исхода

Значения, приведенные в табл. 4, показывают, во сколько раз увеличивается ОШ при увеличении показателя на единицу. Таким образом, в исследовании показано, что при увеличении анализируемых показателей шанс развития неблагоприятных КИ статистически значимо возрастает в большинстве случаев. Наиболее значимыми показателями оказались уровни фибриногена, НbA1c, гомоцистеина, ЭТ-1, отношение триглицеридов/глюкозе.

Для построения прогностической модели использовали метод однофакторной логистической регрессии, позволяющий прогнозировать развитие неблагоприятных КИ (табл. 5).

При проведении регрессионного анализа было установлено, что не все модели обладают высокой предсказательной способностью (табл. 6).

Таблица 5. Прогностические модели

Показатель	Уравнение (Y)	Уровень значимости коэффициента при переменной	Уровень значимости модели
Гомоцистеин	-6,132+0,441·X	<0,0001	<0,0001
Эндотелин-1	-3,623+4,548·X	<0,0001	<0,0001
Инсулин	-1,142+0,096·X	<0,0001	<0,0001
НОМА-IR	-0,964+0,278·X	0,0001	<0,0001
ТГ/глюкоза	-3,944+0,596·X	0,0010	0,0077
ИЛ-6	-0,417+0,070·X	0,0009	0,0003
НbA1c	-3,877+0,602·X	0,0007	0,0004
Базальная глюкоза	-1,034+0,192·X	0,0117	0,0061
ХС-неЛВП	-1,319+0,320·X	0,0064	0,0047
Фибриноген	-1,101+0,357·X	0,0344	0,0281
ОбщийХС	-1,427+0,287·X	0,0136	0,0109

НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ТГ – триглицериды; ИЛ – интерлейкин; НbA1c – гликированный гемоглобин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; ХС – холестерин.

Таблица 6. Прогностическая ценность моделей

Показатель	% верно прогнозируемых неблагоприятных событий	% верно прогнозируемых благоприятных событий	% верно прогнозируемых всех событий	Уровень значимости модели
Гомоцистеин	88,3	83	86,2	<0,0001
Эндотелин-1	85,7	92,5	88,5	<0,0001
ИЛ-6	75,7	72,3	72,4	0,0003
НОМА-IR	70,1	66,3	68,4	<0,0001
НbA1c	76,4	57,9	64,5	0,0004
Инсулин	73,8	62,7	65	<0,0001
Общий ХС	88,2	32,7	64	0,0109
ХС-неЛВП	85,2	38,8	64,5	0,0047
Фибриноген	87,6	19,1	59,5	0,0281
Отношение ТГ/глюкоза	80	27,6	57,4	0,0077
Базальная гликемия	81,1	16,3	52,9	0,0061

ИЛ – интерлейкин; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; НbA1c – гликированный гемоглобин; ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; ТГ – триглицериды.

Было получено несколько уравнений логит-регрессии, из которых выбраны только те, которые имеют самое высокое значение верного прогнозирования – более 80%. Установлено, что только концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина имеет высокую прогностическую способность в отношении как благоприятного, так и неблагоприятного результата. Для данных показателей были построены модели, позволяющие оценить прогностическую вероятность $p(X)$ неблагоприятного годового прогноза. Таким образом, были получены уравнения с наибольшей прогностической ценностью предикторов.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

где $Y = -6,132 + 0,441 \cdot \text{гомоцистеин}$, $-6,132$ и $0,441$ – коэффициенты регрессии, e – математическая константа, равная 2,718;

При $p > 0,5$ результат расценивали как благоприятный, при $p < 0,5$ – неблагоприятный. Уровень значимости коэф-

фициента при переменной составляет $< 0,0001$. Уровень значимости модели $< 0,0001$.

Второе уравнение выглядит как:

$$Y = -3,623 + 4,548 \cdot \text{ЭТ-1},$$

где 3,623 и 4,548 – коэффициенты регрессии, e – математическая константа, равная 2,718.

Уровень значимости коэффициента при переменной составляет $< 0,0001$. Уровень значимости модели $< 0,0001$.

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. В одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь. Поэтому, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, следует провести проверку прогностических признаков на коллинеарность – выявить корреляции и ассоциации между признаками.

Проверка на коллинеарность показала, что практически все параметры имеют корреляцию между собой, поэ-

Таблица 7. Корреляции между анализируемыми параметрами

Показатель	Эндотелин-1	Гомоцистеин
Фибриноген	r=0,104; p=0,23	r=0,081; p=0,36
Общий ХС	r=0,072; p=0,41	r=0,025; p=0,76
ХС-неЛВП	r=0,065; p=0,46	r=0,014; p=0,88
Базальная глюкоза	r=0,074; p=0,39	r=0,183; p=0,04
НbA1c	r=0,344; p=0,008	r=0,324; p=0,01
Инсулин	r=0,676; p=0,000	r=0,611; p=0,000
НОМА-IR	r=0,633; p=0,000	r=0,622; p=0,000
ИЛ-6	r=0,668; p=0,000	r=0,671; p=0,000
Гомоцистеин	r=0,891; p=0,000	1
Эндотелин-1	1	r=0,891; p=0,000
ТГ/глюкоза	r=0,06; p=0,45	r=0,014; p=0,193

ХС – холестерин; ХС-неЛВП – холестерин нелипопротеидов высокой плотности; НbA1c – гликированный гемоглобин; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности; ИЛ – интерлейкин; ТГ – триглицериды.

тому нам не удалось построить прогностическую модель, включающую несколько параметров (табл. 7).

Обсуждение

Известно, что эндотелий – один из сложных и многофункциональных органов площадью >5000 м² и массой 2–3 кг, который не просто образует барьер между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, но и действует в качестве активного модулятора функций сосудов [4].

ЭТ-1 вырабатывается сосудистым эндотелием в сердце и в основном действует через два рецептора: эндотелиновые рецепторы А- и В-типов. Эндотелиновые рецепторы типа А обладают высоким сродством к ЭТ-1 и экспрессируются в гладкомышечных клетках сосудов и в миокарде [5].

ЭТ-1 – функциональный пептид, который за счет стимуляции гладкомышечных клеток сосудов является мощным вазоконстриктором в периферическом и коронарном сосудистом русле. Он также оказывает сосудорасширяющее действие в обоих сосудистых руслах за счет стимуляции оксида азота, в связи с чем обеспечивает стабильность сосудистого тонуса как в коронарных сосудах, так и в системном кровотоке. Высокий уровень ЭТ-1 плазмы крови служит прогностическим маркером прогрессирования ХСН [6, 7].

Кроме того, в исследовании Х-У. Ли и соавт. [8] у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами повышение концентрации ЭТ-1 в плазме крови явилось прогностическим фактором развития желудочковых аритмий.

Уровень ЭТ-1 увеличивается при остром ИМ. В исследовании А.В. Нарторо и соавт. [9] показано, что у пациентов с ИМ без подъема сегмента ST повышенный уровень ЭТ-1 в сыворотке крови независимо ассоциировался с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами,

и его концентрация в сыворотке крови была почти в 5 раз выше, чем у пациентов без неблагоприятных исходов. Установлено, что уровень ЭТ-1 >2,59 нг/мл служит предиктором в прогнозировании больничных неблагоприятных КИ (скорректированное ОШ 44,43 при 95%ДИ 1,44–1372,99; p<0,03), при этом частота развития таких осложнений составляет 13,6% [9].

Гипергомоцистеинемия в настоящее время рассматривается как маркер риска развития ССЗ и цереброваскулярных заболеваний в дополнение к другим модифицируемым и немодифицируемым факторам [10]. По мнению некоторых исследователей, концентрация гомоцистеина более 10 мкмоль/л ассоциируется с риском развития ИБС [11]. Повышение на 25% уровня гомоцистеина в плазме крови связано с увеличенным риском развития ССЗ на 10% и на 20% – с риском развития инсульта. Еще один мета-анализ показал, что снижение уровня гомоцистеина в сыворотке крови на 3 мкмоль/л приводит к снижению частоты развития ИБС на 16%, а увеличение на 5 мкмоль/л повышает относительный риск (ОР) развития ИБС в 1,6–1,8 раза [12]. В другом мета-анализе установлено, что при увеличении уровня гомоцистеина на каждые 5 мкмоль/л риск смерти увеличивается на 32%, а риск развития ССЗ – на 52% [13].

В исследовании S. Li и соавт. [14] установлено, что повышенный уровень гомоцистеина является независимым предиктором клинически значимых ССО и цереброваскулярных осложнений у пациентов с ИБС, перенесших ЧКВ.

В мета-анализе, выполненном Z. Zhang и соавт. [15], показано, что более высокие уровни гомоцистеина не связаны с повышенным риском рестеноза стента (ОР 1,10; 95% ДИ 0,90–1,33), но увеличивают риск рестеноза после ангиопластики, а также риск смерти от всех причин в среднем в 3,19 раза (ОР 3,19; 95% ДИ 1,90–5,34; p=0,000), риск основных неблагоприятных исходов в 1,51 раза (ОР 1,51; 95% ДИ 1,23–1,85; p=0,000) и риск сердечной смерти – в 2,76 раза (ОР 2,76; 95%ДИ 1,44–5,32; p=0,000).

Гипергомоцистеинемия может вызывать ССЗ за счет увеличения пролиферации мышечных клеток, сужения сосудов, вследствие чего изменяются коагулянтные свойства крови, вызывая повреждение стенок артерий и сосудистого эндотелия [14].

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании у больных стабильной ишемической болезнью сердца установлена наиболее высокая прогностическая способность уровней эндотелина-1 и гомоцистеина в отношении риска развития неблагоприятных исходов после планового чрескожного коронарного вмешательства по сравне-

нию с другими изучаемыми маркерами. Полученные результаты полностью согласуются с данными литературы и могут успешно использоваться в клинической практике с целью оптимизации подходов к оказанию медицинской помощи больным, перенесшим плановое чрескожное коронарное вмешательство. Для снижения риска развития коронарных и церебральных осложнений, а также вероятности летального исхода, у пациентов необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на поиск факторов, определяющих отдаленные исходы ише-

мической болезни сердца после проведения планового чрескожного коронарного вмешательства.

Финансирование

Тема фундаментальных научных исследований по государственному заданию АААА-А20-120041090007-8.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 30.06.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mansurova J.A., Karazhanova L.K. Independent Predictors of Adverse Cardiovascular Events in Patients With Acute Coronary Syndrome After Percutaneous Coronary Intervention During Hospitalization. *Kardiologiia*. 2018;58(12):22–9. [Russian: Мансурова Д.А., Каражанова Л.К. Независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожного коронарного вмешательства на госпитальном этапе. *Кардиология*. 2018;58(12):22–9]. DOI: 10.18087/cardio.2018.12.10205
- Svarovskaya A.V., Teplyakov A.T., Gusakova A.M., Garganeeva A.A. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting. *Kardiologiia*. 2020;60(8):98–105. [Russian: Сваровская А.В., Тепляков А.Т., Гусакова А.М., Гарганеева А.А. Роль маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозе развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ИБС и метаболическим синдромом, перенесших коронарное стентирование. *Кардиология*. 2020;60(8):98–105]. DOI: 10.18087/cardio.2020.8.n966
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG, daCosta BR, Rutjes AW, Di Nisio M et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g3859. DOI: 10.1136/bmj.g3859
- Fatenkov O.V., Simerzin V.V., Gagloeva I.V., Galkina M.A., Panisheva Ya.A., Krasovskaya M.A. et al. Endothelial dysfunction as predictor of subclinical and manifest atherosclerosis. *Science and Innovations in Medicine*. 2018;3(11):39–46. [Russian: Фатенков О.В., Симерзин В.В., Гаглоева И.В., Галкина М.А., Панишева Я.А., Красовская М.А. и др. Эндотелиальная дисфункция как предиктор субклинического и манифестного атеросклероза. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(11):39–46]
- Guddeti RR, Prasad A, Matsuzawa Y, Aoki T, Rihal C, Holmes D et al. Role of endothelin in microvascular dysfunction following percutaneous coronary intervention for non-ST elevation acute coronary syndromes: a single-centre randomised controlled trial. *Open Heart*. 2016;3(2):e000428. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000428
- Perez AL, Grodin JL, Wu Y, Hernandez AF, Butler J, Metra M et al. Increased mortality with elevated plasma endothelin-1 in acute heart failure: an ASCEND-HF biomarker substudy: Endothelin-1 in acute HF. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(3):290–7. DOI: 10.1002/ejhf.456
- Díez J. Chronic heart failure as a state of reduced effectiveness of the natriuretic peptide system: implications for therapy. *European Journal of Heart Failure*. 2017;19(2):167–76. DOI: 10.1002/ejhf.656
- Li X-Y, Zhao S, Fan X-H, Chen K-P, Hua W, Liu Z-M et al. Plasma big endothelin-1 is an effective predictor for ventricular arrhythmias and end-stage events in primary prevention implantable cardioverter-defibrillator indication patients. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2020;17(7):427–33. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2020.07.003
- Hartopo AB, Sukmasari I, Puspitawati I, Setianto BY. Serum Endothelin-1 Correlates with Myocardial Injury and Independently Predicts Adverse Cardiac Events in Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *International Journal of Vascular Medicine*. 2020;2020:9260812. DOI: 10.1155/2020/9260812
- Rehman T, Shabbir MA, Inam-Ur-Raheem M, Manzoor MF, Ahmad N, Liu Z et al. Cysteine and homocysteine as biomarker of various diseases. *Food Science & Nutrition*. 2020;8(9):4696–707. DOI: 10.1002/fsn3.1818
- Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine and age-associated disorders. *Ageing Research Reviews*. 2019;49:144–64. DOI: 10.1016/j.arr.2018.10.010
- Ganguly P, Alam SF. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition Journal*. 2015;14(1):6. DOI: 10.1186/1475-2891-14-6
- Shiao SPK, Lie A, Yu CH. Meta-analysis of homocysteine-related factors on the risk of colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(39):25681–97. DOI: 10.18632/oncotarget.25355
- Li S, Sun L, Qi L, Jia Y, Cui Z, Wang Z et al. Effect of High Homocysteine Level on the Severity of Coronary Heart Disease and Prognosis After Stent Implantation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2020;76(1):101–5. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000829
- Zhang Z, Xiao S, Yang C, Ye R, Hu X, Chen X. Association of Elevated Plasma Homocysteine Level with Restenosis and Clinical Outcomes After Percutaneous Coronary Interventions: a Systemic Review and Meta-analysis. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019;33(3):353–61. DOI: 10.1007/s10557-019-06866-0