

Кожевникова М. В., Кузнецов И. В., Коробкова Е. О., Какоткина А. В.,
Хабарова Н. В., Эрдниев Т. Н., Дженжера Н. А., Басханова С. Н.,
Шестакова К. М., Апполонова С. А., Беленков Ю. Н.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ТРИПТОФАНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

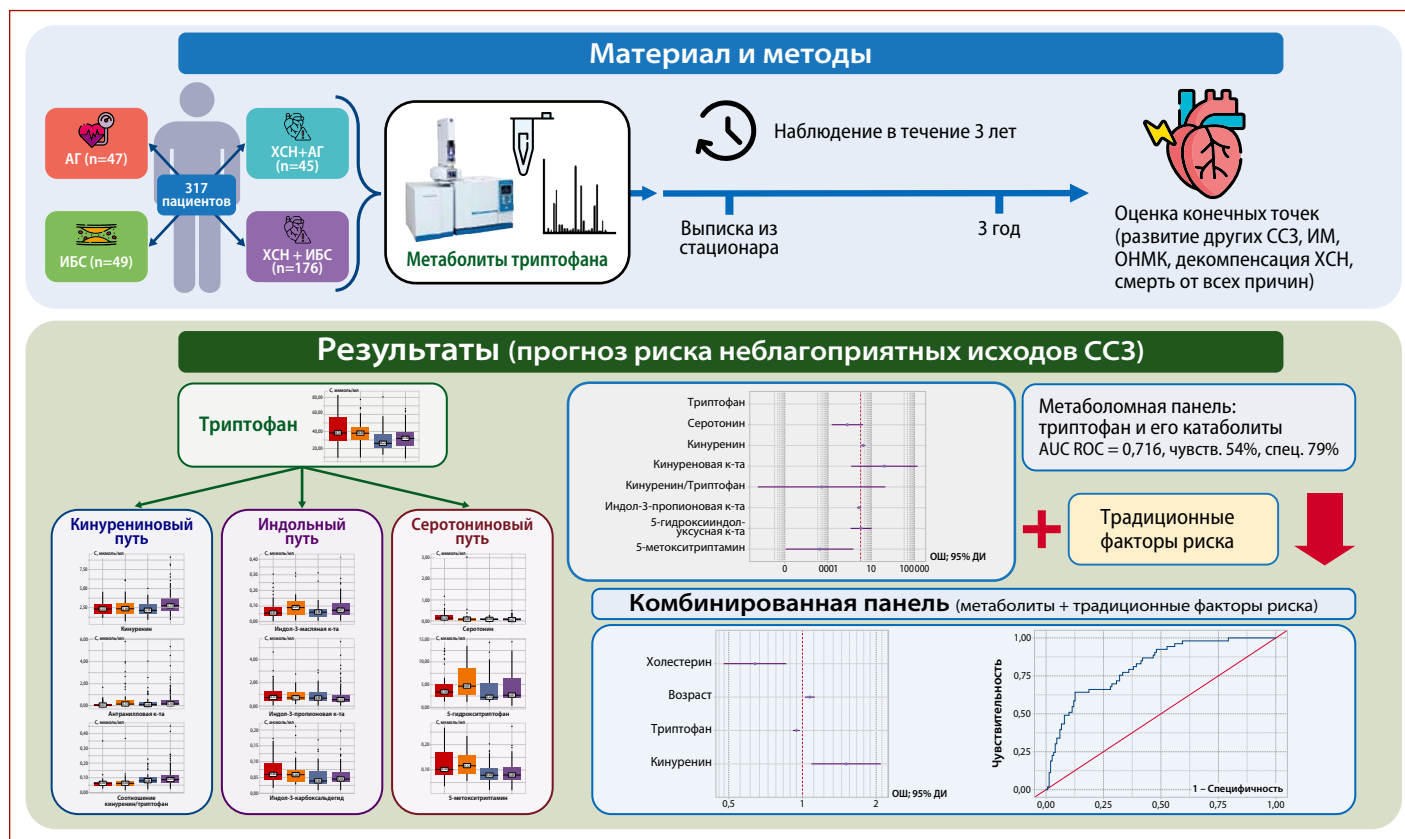
Цель	Сравнение уровней триптофана и его метаболитов у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) гипертонической и ишемической этиологии, а также выявление их взаимосвязи с неблагоприятными исходами.
Материал и методы	В исследование были включены 317 пациентов, разделенных на группы: АГ (n=47), ИБС (n=49), ХСН+АГ (n=45) и ХСН+ИБС (n=176). На этапе включения в исследование пациентам проводилось клинично-инструментальное обследование, включая определение уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и эхокардиографию. Метаболомное профилирование выполнялось с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Период наблюдения составил 3 года. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) включала повторную госпитализацию по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сердечно-сосудистые осложнения (ССО), такие как инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация ХСН, и смерть от всех причин.
Результаты	У пациентов с ХСН выявлено повышение уровней метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана и отношения кинуренин/триптофан, а также снижение уровней метаболитов серотонинного и индолного путей. ПККТ достигли 14 (31%) пациентов в группе ХСН+АГ и 90 (51%) в группе ХСН+ИБС. У пациентов, достигших ПККТ, уровни триптофана, серотонина, 5-метокситриптамина и индол-3-пропионовой кислоты были ниже, а уровни кинуренина, кинурениновой кислоты и отношения кинуренин/триптофан – выше, чем у не достигших ПККТ. Модель для прогноза риска возникновения неблагоприятных исходов, включавшая триптофан, кинуренин и традиционные факторы риска, показала статистическую значимость ($p < 0,001$) с площадью под кривой (AUC ROC) = 0,814 (95% доверительный интервал 0,740–0,889), чувствительностью 64% и специфичностью 87%.
Заключение	Уровни триптофана и его метаболитов достоверно различались у пациентов с АГ, ИБС и ХСН гипертонической и ишемической этиологии и были ассоциированы с неблагоприятными исходами. Снижение уровня триптофана и индол-3-пропионовой кислоты, а также повышение уровня кинуренина и отношения кинуренин/триптофан связаны с риском развития ССО и смерти. Добавление этих метаболитов к традиционным факторам риска улучшает прогностическую точность, что подтверждает перспективность метаболомного подхода в оценке прогноза у пациентов с ССЗ. Снижение уровней индол-3-пропионовой кислоты, триптофана и серотонина, а также повышение уровней кинурениновой кислоты, кинуренина и отношения кинуренин/триптофан ассоциированы с возникновением неблагоприятных исходов у пациентов с ИБС и ХСН, осложнившей течение АГ или ИБС.
Ключевые слова	Триптофан; кинуренин; воспаление; хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; метаболомное профилирование
Для цитирования	Kozhevnikova, M. V., Kuznetsov, I. V., Korobkova, E. O., Kakotkina, A. V., Khabarova N. V., Erdniev T. N. et al. Prognostic Role of Tryptophan and Its Metabolites in the Development of Cardiovascular Complications. <i>Kardiologiia</i> . 2026;66(4):25–34. [Russian: Кожевникова М. В., Кузнецов И. В., Коробкова Е. О., Какоткина А. В., Хабарова Н. В., Эрдниев Т. Н. и др. Прогностическая роль триптофана и его метаболитов в развитии сердечно-сосудистых осложнений. 2026;66(4):25–34].
Автор для переписки	Кузнецов Иван Вадимович. E-mail: ivan260302@yandex.ru

Введение

По официальным данным, в 2022 г. 26% населения России страдало болезнями системы кровообращения, из которых 48% приходилось на артериальную гипертензию

(АГ) и 20% – на ишемическую болезнь сердца (ИБС), закономерным исходом которых является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. При этом общемировая распространенность ХСН, по различным

Центральная иллюстрация. Результаты прогноза риска неблагоприятных исходов ССЗ при сравнении уровней триптофана и его метаболитов у пациентов с АГ, ИБС и ХСН



оценкам, составляет от 2 до 7% и продолжает увеличиваться [2]. В связи с увеличением распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) встает важный вопрос о поиске предикторов развития неблагоприятных исходов у больных ССЗ, независимо от этиологии.

В настоящее время в качестве патогенетических вариантов развития и прогрессирования ССЗ рассматриваются персистирующее низкоуровневое хроническое воспаление и происходящие при нем отклонения в метаболических путях [3]. Эти изменения могут быть выявлены при помощи метаболомного анализа. Поскольку метаболомный профиль изменяется даже при небольших патофизиологических процессах на клеточном и системном уровнях, этот метод является одним из перспективных подходов для прогнозирования неблагоприятных исходов ССЗ [4]. Проведенные исследования показывают, что уровни ацилкарнитинов, аминокислот с разветвленными боковыми цепями, ароматических аминокислот, метиларгинина, триптофана и его метаболитов у всех больных ССЗ значительно выше, чем у здоровых добровольцев, и концентрации указанных веществ увеличиваются по мере прогрессирования сердечно-сосудистого континуума [5]. Результаты исследований показали наличие воспаления, дисбаланса митохондриального окисления и окислительного стресса на ранних стадиях ССЗ. Одним из биомаркеров этих процессов служит трипто-

фан. Метаболизм триптофана также ассоциирован с активностью иммунной системы и уровнем воспаления.

В связи с изложенным было проведено исследование, цель которого – сравнение уровней триптофана и его метаболитов в плазме крови у пациентов с АГ, ИБС и ХСН гипертонической и ишемической этиологии, а также выявление их взаимосвязи с неблагоприятными исходами, включающими повторную госпитализацию по поводу ССЗ, декомпенсацию ХСН, развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерть от всех причин.

Материал и методы

Проведено наблюдательное (обсервационное) исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (заключение №25–20 от 09.09.2020). Все участники исследования дали информированное добровольное согласие перед включением в исследование.

Критерием включения являлось наличие АГ, ИБС и/или ХСН, которые были диагностированы в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ [6–8].

Критериями не включения являлись состояния, которые могли значительно повлиять на метаболомный профиль: острые коронарные осложнения, острое нарушение

мозгового кровообращения (ОНМК) или тромбоэмболия легочной артерии в течение предшествующих 6 месяцев, врожденные и приобретенные пороки сердца, острый миокардит или перикардит, хроническая болезнь почек IV и V стадии или острая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (с явлениями цитолиза и т. д.), бронхиальная астма или хроническая обструктивная болезнь легких в стадии обострения, а также обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта, требующие полихимиотерапии злокачественные новообразования, гипо- или гипертиреоз и аутоиммунные заболевания.

В исследование были включены 317 пациентов с ССЗ, которые были разделены на 4 группы: группа АГ – 47 пациентов, группа ИБС – 49 пациентов, группа ХСН+АГ – 45 пациентов, группа ХСН+ИБС – 176 пациентов.

Дизайн исследования

На этапе включения в исследование всем пациентам проводили оценку клинико-инструментальных и лабораторных показателей, после чего выполняли метаболомное профилирование. Период наблюдения пациентов составил 3 года. Первичная комбинированная конечная точка (ПККТ) включала повторную госпитализацию

по поводу ССЗ; развитие таких ССО, как инфаркт миокарда, ОНМК или ХСН; смерть от всех причин. Факт наступления ПККТ фиксировали путем телефонного контакта с пациентами и/или их родственниками, а также при повторной госпитализации.

Лабораторно-инструментальные методы исследования

Концентрацию N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови измеряли с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации NT-proBNP («Cloud-Clone Corp», США).

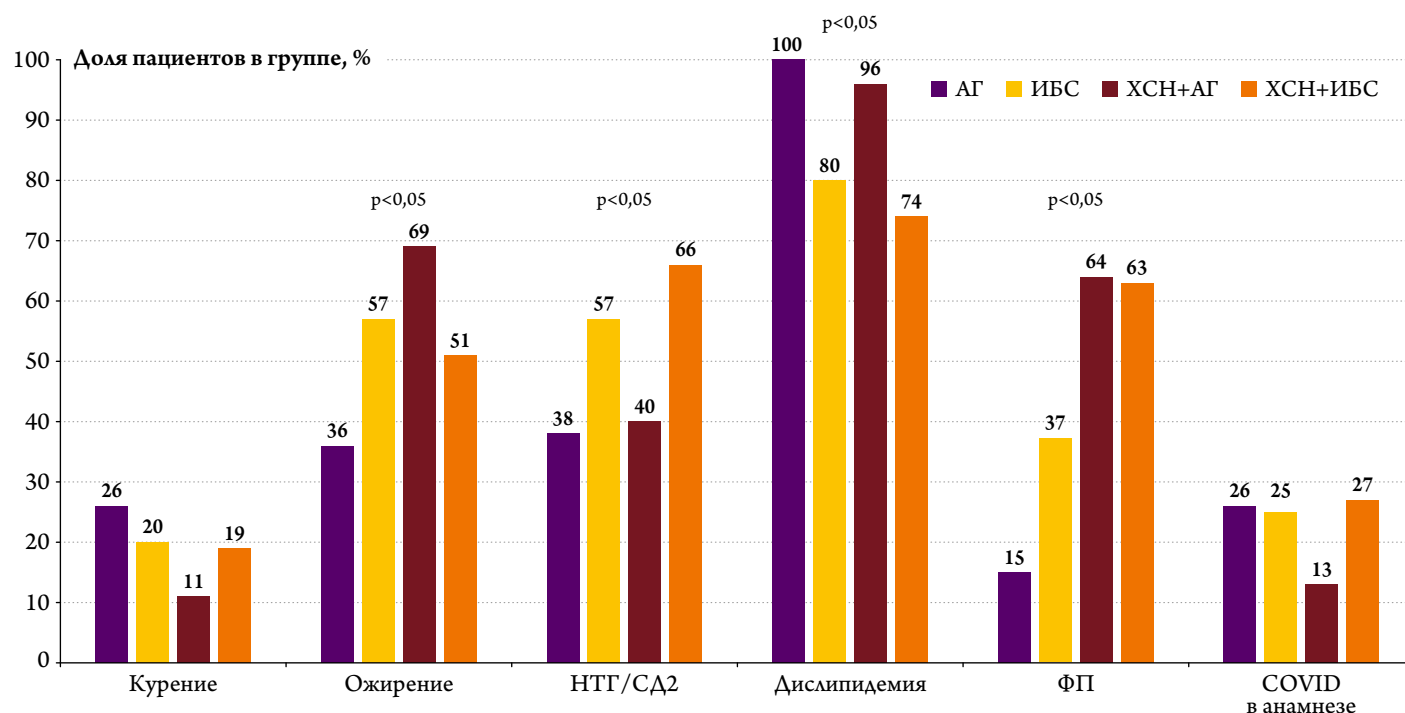
Эхокардиографические параметры оценивали с использованием метода двумерной эхокардиографии в режимах М и В, импульсной и непрерывной доплерографии с помощью эхокардиографа Vivid 7 Dimension/Vivid 7 PRO версии 6.0.x («GE», Германия). Метаболомное профилирование проводили с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии системы Waters Acquity UPLC в сочетании с масс-спектрометром высокого разрешения («TSQ, Xevo TQ-S micro, Waters», США).

Таблица 1. Основные демографические и клинические показатели исследуемых групп

Показатель	Группа				P
	АГ (n=47)	ИБС (n=49)	ХСН+АГ (n=45)	ХСН+ИБС (n=176)	
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	63 [55; 70]	68 [64; 73]	70 [64; 74]	68 [63; 72]	0,003
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	28,7 [24,9; 31,1]	30,3 [26,0; 33,1]	34,2 [29,7; 37,7]	30,25 [27,3; 34,6]	<0,001
Мужской пол, абс. (%)	23 (48,9)	25 (51,0)	16 (35,6)	116 (65,9)	0,001
ИМ в анамнезе, абс. (%)	0	26 (53)	0	125 (71)	0,036
САД, мм рт. ст., Ме [Q1; Q3]	140 [130; 150]	130 [120; 140]	140 [120; 150]	120 [109; 140]	<0,001
ДАД, мм рт. ст. Ме [Q1; Q3]	90 [80; 90]	80 [70; 80]	80 [80; 90]	80 [60; 80]	<0,001
СРБ, мг/л, Ме [Q1; Q3]	1,85 [0,78; 3,12]	1,70 [1,00; 3,60]	2,25 [1,51; 7,75]	8,05 [3,52; 12,28]	<0,001
СКФ, мл/мин/1,73 м ² , (M±SD)	71,60±13,60	63,17±19,12	60,55±16,66	56,36±15,89	<0,001
Длительность наблюдения, дни, Ме [Q1; Q3]	648 [464; 933]	300 [224; 633]	921 [552; 1014]	524 [385; 670]	<0,001
Терапия пациентов на момент включения в исследование, абс. (%)					
Ингибиторы АПФ	34 (72,3)	23 (46,9)	24 (53,3)	58 (33,0)	<0,001
БРА	11 (23,4)	16 (32,7)	20 (44,4)	39 (22,2)	0,015
АРНИ	0	2 (4,1)	1 (2,2)	75 (42,6)	<0,001
БАБ	29 (61,7)	36 (73,5)	37 (82,2)	154 (87,5)	<0,001
БМКК	18 (38,3)	18 (36,7)	16 (35,6)	35 (19,9)	0,010
Диуретики	24 (51,1)	15 (30,6)	32 (71,1)	133 (75,6)	<0,001
АМКР	1 (2,1)	13 (26,5)	28 (62,2)	135 (76,7)	<0,001
иНГЛТ-2	0	8 (16,3)	1 (2,2)	37 (21,0)	<0,001
Гиполипидемическая терапия	34 (72,3)	40 (81,6)	23 (51,1)	99 (56,2)	0,002
Антикоагулянты	7 (14,9)	19 (38,8)	29 (64,4)	126 (71,6)	<0,001
Антиагреганты	12 (25,5)	27 (55,1)	12 (26,7)	78 (44,3)	0,004

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; ИМ – инфаркт миокарда; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II типа; АРНИ – ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы; БАБ – бета-адреноблокаторы; БМКК – блокаторы медленных кальциевых каналов; АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа.

Рисунок 1. Характеристика пациентов по наличию сопутствующих заболеваний и факторов риска



АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; СД 2 – сахарный диабет 2-го типа; ФП – фибрилляция предсердий.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы StatTech v. 4.9.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении количественные данные описывали с помощью среднего (М) и стандартного отклонения (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю при нормальном распределении проводили с помощью t-критерия Стьюдента. В отсутствие нормального распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия U Манна–Уитни. Направление и силу корреляции между двумя количественными показателями оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального). Прогностическую модель, характеризующую зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывали с помощью метода линейной регрессии. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполняли при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применяли метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке отсечения (cut-off) определяли по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Основные демографические и клинические показатели исследуемых групп приведены в таблице 1.

Таблица 2. Характеристика групп ХСН+АГ и ХСН+ИБС

Показатель	Категория	Группа		p
		ХСН+АГ	ХСН+ИБС	
Стадия ХСН, абс. (%)	I	1 (2,2)	1 (0,6)	<0,001
	2А	34 (75,6)	96 (54,9)	
	2Б	10 (22,2)	78 (44,6)	
Функциональный класс ХСН, абс. (%)	I	0	1 (0,6)	<0,001
	II	22 (48,9)	27 (15,3)	
	III	23 (51,1)	47 (26,7)	
	IV	0	101 (57,4)	
NT-proBNP, пг/мл, Me [Q1; Q3]		1040 [270; 2729]	2393 [1055; 3406]	0,002
Фракция выброса левого желудочка, % ($M \pm SD$)		55,78 $\pm$ 6,86	42,17 $\pm$ 11,55	<0,001

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 3. Уровни триптофана и его метаболитов в плазме крови у пациентов исследуемых групп

Циркулирующие метаболиты, мкм	АГ	ИБС	ХСН+АГ	ХСН+ИБС	p
Триптофан	38,34 [28,56; 56,13]	38,05 [31,03; 45,31]	26,22 [20,62; 36,87]	31,92 [23,88; 38,98]	<0,001
5-гидрокситриптофан	3,344 [2,307; 4,966]	4,646 [2,714; 8,547]	2,215 [1,590; 5,190]	2,671 [2,013; 6,280]	0,002
5-метокситриптамиин	0,1012 [0,08186; 0,1695]	0,1169 [0,08567; 0,1578]	0,07865 [0,05974; 0,1045]	0,08012 [0,06285; 0,1101]	<0,001
Антрилиловая кислота	0,06815 [0,02575; 0,1324]	0,1520 [0,05266; 0,4731]	0,08742 [0,04088; 0,33424]	0,1629 [0,05500; 0,4399]	0,004
Индол-3-уксусная кислота	2,562 [1,724; 4,437]	2,317 [1,439; 3,243]	2,336 [1,614; 3,931]	1,991 [1,225; 3,099]	0,019
Индол-3-масляная кислота	0,05346 [0,03554; 0,08988]	0,08849 [0,04223; 0,1295]	0,05934 [0,02945; 0,07884]	0,07153 [0,04093; 0,1142]	0,027
Индол-3-карбоксальдегид	0,05928 [0,04122; 0,09321]	0,05869 [0,03854; 0,07302]	0,03903 [0,02948; 0,06905]	0,04528 [0,03523; 0,06559]	0,015
Индол-3-пропионовая кислота	0,7262 [0,4227; 1,217]	0,7145 [0,5439; 1,182]	0,6766 [0,4828; 1,227]	0,5476 [0,3638; 0,8925]	0,005
Кинуреновая кислота	0,07189 [0,05297; 0,09215]	0,07388 [0,05445; 0,09815]	0,06724 [0,0490; 0,09031]	0,07826 [0,06058; 0,1052]	0,031
Кинуренин	2,329 [1,717; 3,001]	2,360 [1,748; 3,039]	2,159 [1,692; 2,914]	2,755 [2,081; 3,673]	0,001
Серотонин	0,1358 [0,07278; 0,2663]	0,08559 [0,04028; 0,1440]	0,08054 [0,05525; 0,1274]	0,06763 [0,04061; 0,1164]	<0,001
Отношение кинуренин/триптофан	0,06104 [0,04990; 0,07023]	0,06194 [0,04866; 0,07910]	0,07943 [0,06358; 0,09881]	0,08760 [0,06841; 0,1177]	<0,001

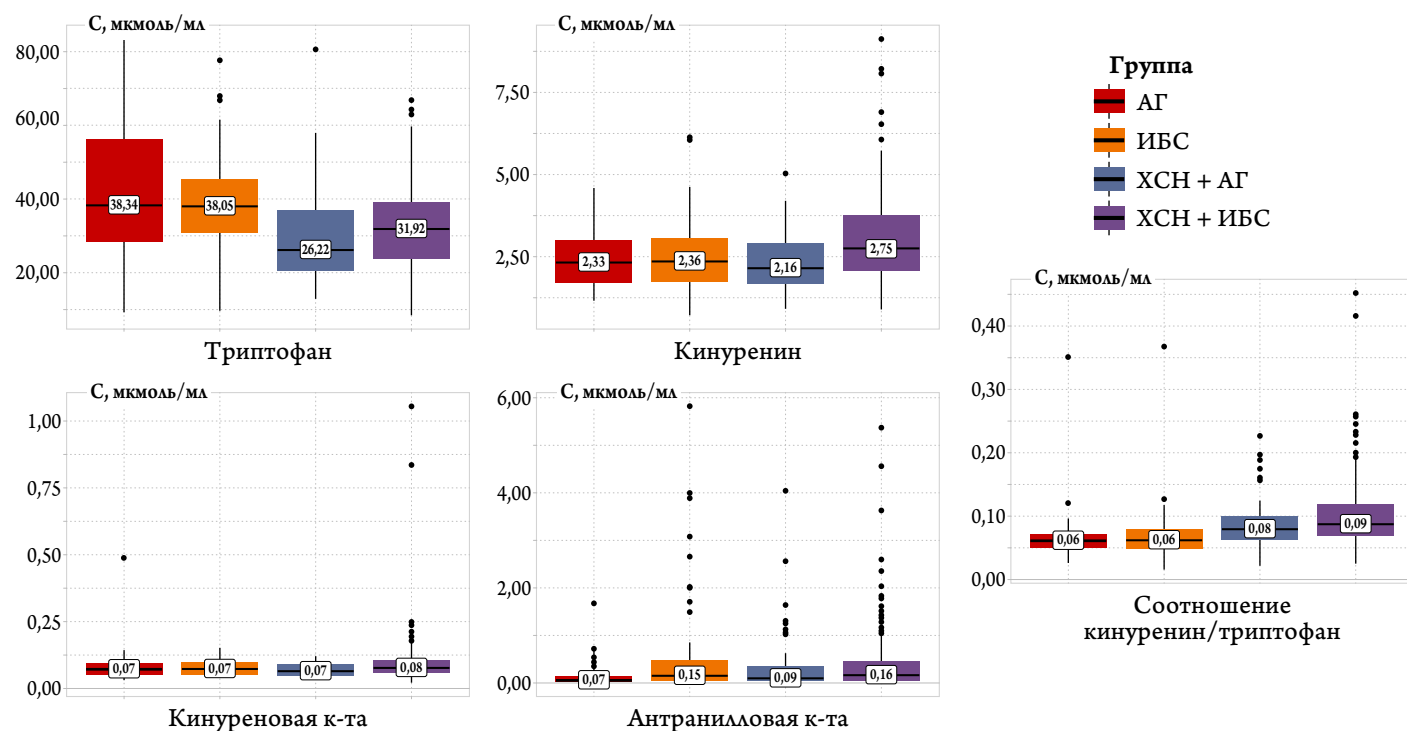
Данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала – Ме [Q1; Q3].

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность

В проведенном исследовании пациенты различались по полу, возрасту и индексу массы тела (ИМТ): пациенты с ХСН имели более высокий ИМТ, чем без ХСН, а пациенты в группе АГ были младше, чем все остальные участники исследования.

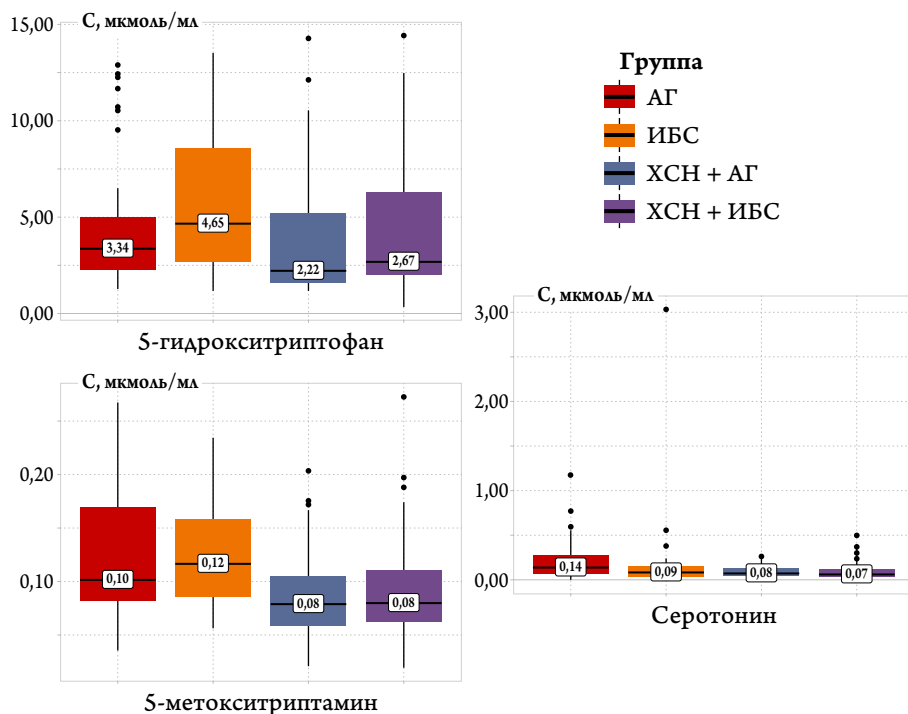
Следует отметить, что практически все пациенты – 48 (98%) в группе ИБС и 175 (99%) в группе ХСН+ИБС – имели АГ. Коррекцию терапии в соответствии с клиническими рекомендациями [6–8] проводили всем пациентам после включения в исследование. Группы пациентов стати-

Рисунок 2. Уровни циркулирующего триптофана и метаболитов кинуренинового пути в сравниваемых группах больных (p<0,05)



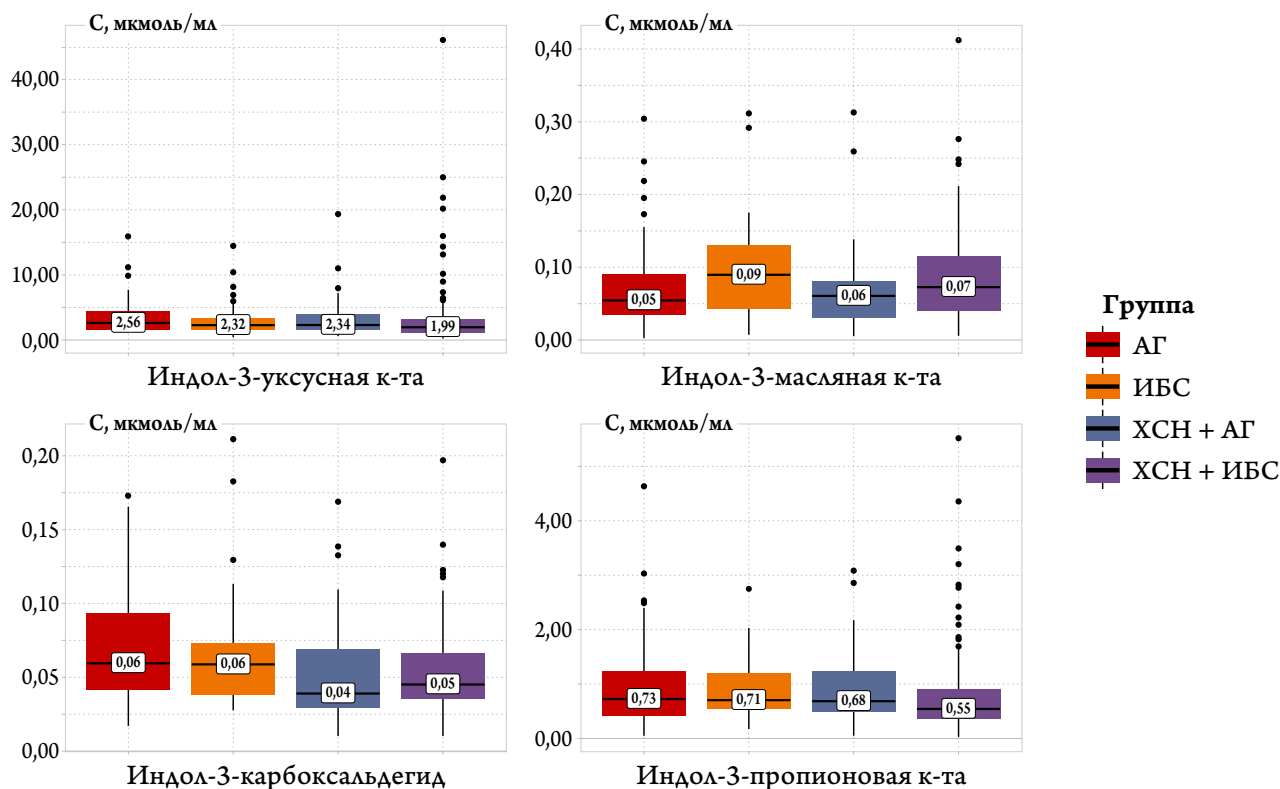
АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 3. Уровни циркулирующих метаболитов серотонинового пути катаболизма триптофана в сравниваемых группах больных ($p < 0,05$)



АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рисунок 4. Уровни циркулирующих метаболитов индольного пути катаболизма триптофана в сравниваемых группах больных ($p < 0,05$)



АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

стически значимо различались по наличию сопутствующих патологий на момент включения в исследование (рис. 1). Так, у пациентов, страдающих ИБС, чаще встречались нарушения толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2-го типа. Дислипидемия IIa и IIb типов вне зависимости от применения или неприменения гиполипидемической терапии чаще встречалась у больных АГ, а фибрилляция предсердий сопровождала ХСН.

Стоит отметить, что группа ХСН+ИБС была представлена преимущественно пациентами с более высокими функциональным классом (ФК) и стадией ХСН, сниженной по сравнению с группой ХСН+АГ фракцией выброса левого желудочка и более высоким уровнем NT-proBNP. Сравнение групп по стадии и ФК ХСН представлено в таблице 2.

В ходе исследования было проведено сравнение уровней циркулирующего триптофана и его метаболитов между группами (табл. 3).

Среди пациентов с ХСН отмечались более высокие уровни метаболитов

тов кинуренинового пути катаболизма триптофана и отношение кинуренин/триптофан (рис. 2).

Уровни метаболитов серотонинового пути катаболизма триптофана, напротив, были ниже у больных с ХСН, а уровень серотонина в группе АГ был значительно выше, чем у остальных пациентов (рис. 3).

Отмечено снижение уровней циркулирующих индольных катаболитов триптофана по мере увеличения тяжести ССЗ: наиболее высокие уровни наблюдались в группе АГ (рис. 4). Исключение составила индол-3-масляная кислота, уровни которой были статистически значимо выше в группах ИБС и ХСН+ИБС.

При сравнении уровней маркеров воспаления: СОЭ (мм/ч) и С-реактивного белка (СРБ, мг/л) с отношением кинуренин/триптофан установлена умеренная корреляция для СРБ ($r=0,4$; $p<0,001$) и слабая для СОЭ ($r=0,2$; $p=0,033$). Группы пациентов статистически значимо различались по наступлению ПККТ ($p<0,001$; табл. 4). В группе ХСН+АГ ПККТ достигли 14 (31,1%) пациентов, в группе ХСН+ИБС – 90 (51,1%), а в группе ИБС – 3 (6,1%). В группе АГ случаев достижения ПККТ не зафиксировано. Срок до наступления ПККТ в группе ХСН+ИБС был статистически значимо меньше, чем в группе ХСН+АГ, что связано с исходно более тяжелым состоянием пациентов.

Выделена отдельная подгруппа пациентов, достигших ПККТ ($n=107$). У этих пациентов были статистически значимо ниже, чем у пациентов, не достигших ПККТ,

уровни триптофана, серотонина, 5-метокситриптамина, и индол-3-пропионовой кислоты, а также выше уровни кинуренина, кинуреновой кислоты, отношения кинуренин/триптофан и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (табл. 5).

Дополнительно были оценены вторичные конечные точки: смерть от всех причин, госпитализация в связи с ССО (табл. 4). Проведено независимое сравнение уровней искомых метаболитов между подгруппами пациентов, достигших и не достигших вторичных конечных точек.

Так, у пациентов, умерших в течение срока наблюдения, были статистически значимо ниже уровни 5-метокситриптамина ($p=0,005$) и триптофана ($p=0,045$), а также выше уровни антралиловой кислоты ($p=0,020$), 5-гидроксииндолуксусной кислоты ($p=0,001$), кинуреновой кислоты ($p=0,010$), кинуренина ($p=0,001$), отношение кинуренин/триптофан ($p<0,001$).

У пациентов, которые в течение срока наблюдения были госпитализированы в связи с возникновением ССО, были статистически значимо ниже уровни 5-метокситриптамина ($p=0,006$), триптофана ($p=0,001$), серотонина ($p=0,006$), индол-3-масляной кислоты ($p=0,046$), индол-3-карбоксальдегида ($p=0,032$), а также выше уровни 5-гидрокситриптофана ($p=0,022$) и отношение кинуренин/триптофан ($p<0,001$).

При корреляционном анализе взаимосвязи прогностически значимых метаболитов с достижением ПККТ выявлены статистически значимые модели для индол-

Таблица 4. Достижение конечных точек пациентами в течение срока наблюдения

Конечная точка	Группа АГ ($n=47$)	Группа ИБС ($n=49$)	Группа ХСН+АГ ($n=45$)	Группа ХСН+ИБС ($n=176$)	Р
Госпитализация в связи с осложнением ССЗ, n (%) Всего: 85 (27%)	0	1 (2)	12 (27)	72 (41)	$<0,001$
Смерть от всех причин, n (%) Всего: 45 (14%)	0	2 (4)	3 (7)	40 (23)	$<0,001$
Первичная комбинированная конечная точка, n (%) Всего: 107 (34%)	0	3 (6,1)	14 (31,1)	90 (51)	$<0,001$
Время для наступления конечной точки/ период наблюдения, дни	648 [464; 933]	300 [224; 633]	921 [552; 1014]	524 [385; 670]	$<0,001$

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5. Уровни триптофана и его метаболитов у пациентов, достигших и не достигших первичной комбинированной конечной точки (ПККТ)

Циркулирующие метаболиты, мкм (Ме [Q1; Q3])	Не достигшие ПККТ ($n=210$)	Достигшие ПККТ ($n=107$)	Р
5-гидроксииндолуксусная кислота	0,1428 [0,1028; 0,1989]	0,1633 [0,1267; 0,2192]	0,014
5-метокситриптами	0,095 [0,071; 0,134]	0,080 [0,062; 0,101]	$<0,001$
Индол-3-пропионовая кислота	0,703 [0,450; 1,095]	0,502 [0,333; 0,882]	0,001
Кинуреновая кислота	0,072 [0,055; 0,096]	0,081 [0,061; 0,112]	0,011
Кинуренин	2,409 [1,749; 3,175]	2,832 [2,143; 3,600]	0,002
Серотонин	0,088 [0,051; 0,154]	0,067 [0,045; 0,110]	0,009
Триптофан	33,600 [26,63; 42,76]	31,54 [22,20; 37,83]	0,001
Отношение кинуренин/триптофан	0,070 [0,054; 0,090]	0,093 [0,075; 0,127]	$<0,001$

Рисунок 5. Оценки отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для полученных метаболитов как предикторов достижения комбинированной конечной точки (А) и взаимосвязь установленных метаболитов и достижения комбинированной конечной точки у обследованных пациентов (Б)

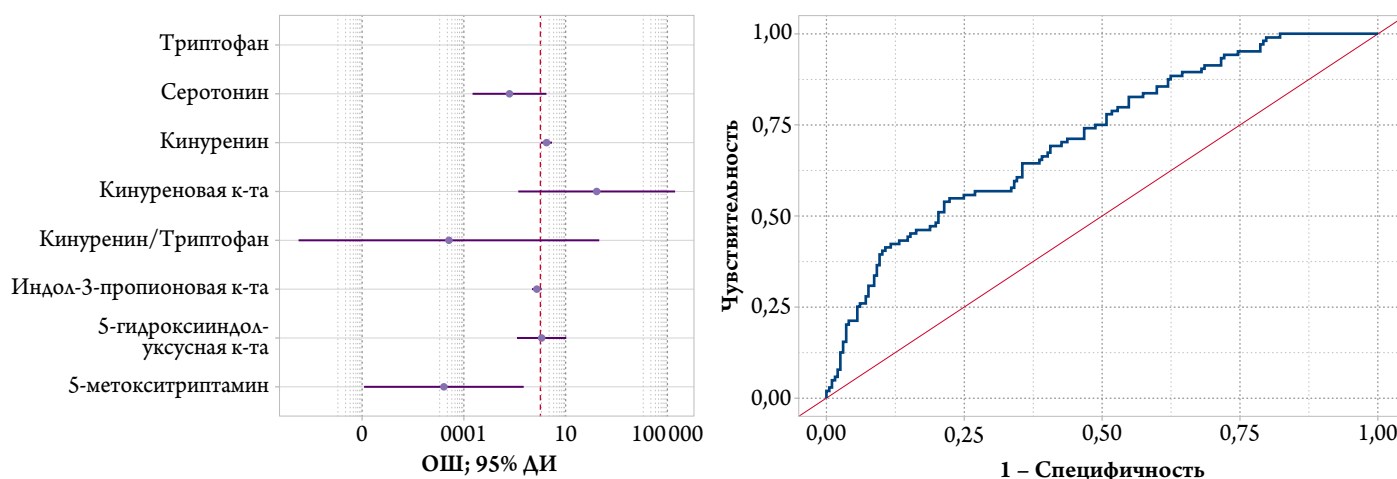
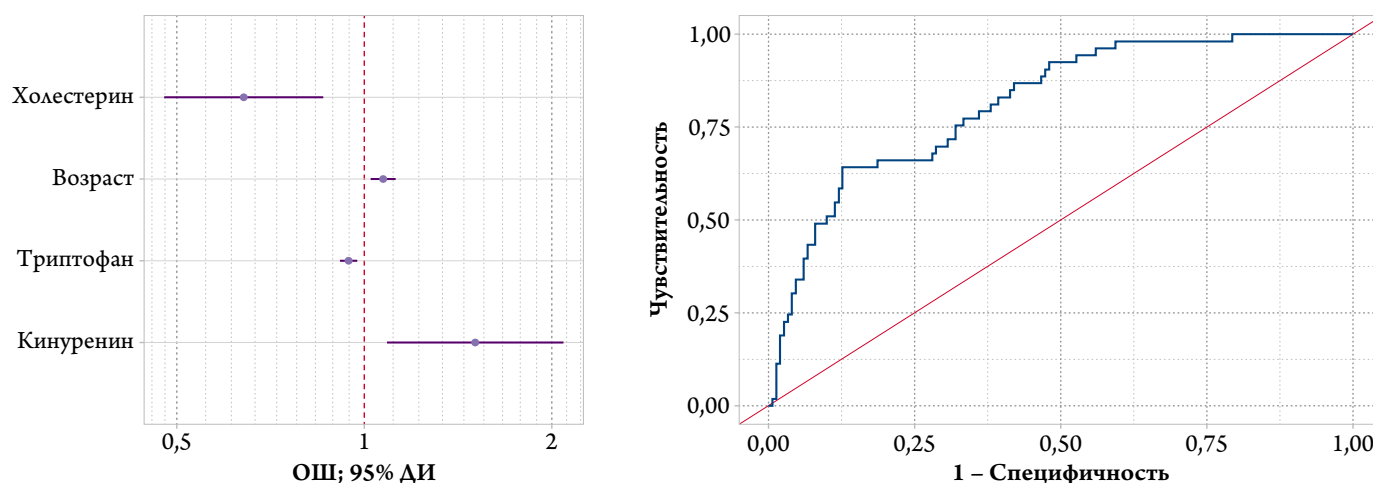


Рисунок 6. Оценки отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ для метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана и традиционных предикторов достижения комбинированной конечной точки (А) и взаимосвязь метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофан, в совокупности с традиционными факторами риска и достижения комбинированной конечной точки у обследованных пациентов (Б)



3-пропионовой кислоты ($r=0,146$; $p=0,009$), 5-метокситриптамина ($r=0,232$; $p<0,001$), кинуреновой кислоты ($r=0,145$; $p=0,010$), кинуренина ($r=0,15$; $p=0,007$), серотонина ($r=0,13$; $p=0,025$), триптофана ($r=0,20$; $p<0,001$), отношения кинуренин/триптофан ($r=0,25$; $p<0,001$). Мы объединили выявленные прогностически значимые метаболиты в панель, для которой был проведен регрессионный анализ (рис. 5, А, Б). Построенная модель оказалась статистически значимой ($p<0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,716; 95% доверительный интервал – ДИ 0,652–0,779, чувствительность и специфичность полученной модели – 54 и 79% соответственно.

После этого была построена регрессионная модель для метаболитов кинуренинового пути катаболизма триптофана, поскольку они более выражено коррелировали с достижением ПККТ (рис. 6 А, Б). При добавлении в список признаков общепринятых факторов риска

неблагоприятных исходов, таких как пол, возраст, курение, ожирение, нарушения углеводного обмена и дислипидемия, чувствительность и специфичность полученной модели увеличились до 64 и 87% соответственно. Методом пошагового исключения значимыми предикторами достижения комбинированной конечной точки наравне с уровнем общего холестерина и возрастом стали уровни триптофана и кинуренина. Построенная модель оказалась статистически значимой ($p<0,001$). Площадь под ROC-кривой составила 0,814 (95% ДИ 0,740–0,889).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что снижение уровня триптофана и повышение отношения кинуренин/триптофан характерны для более поздних этапов сердечно-сосудистого континуума и ассоциированы с наступлением неблагоприятных исходов ССЗ.

Одной из предполагаемых причин снижения уровня триптофана служит активация низкоуровневого воспаления, которое лежит в основе патогенеза развития ССЗ, в исходе которых чаще всего развивается ХСН [9]. Это подтверждается выявленной нами ассоциацией отношения кинуренин/триптофан с повышенным уровнем СРБ, что согласуется с выводами других исследователей [3]. Так, при системном низкоуровневом воспалении повышается концентрация воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) – 1β и фактор некроза опухоли (TNF) – альфа [10, 11]. Ранее отмечалось, что IL- 1β , TNF- α и интерферон-гамма (IFN- γ) могут индуцировать экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы – фермента кинуренинового пути катаболизма триптофана, стимулируя сигнальную систему янус-киназы и сигнального трансдуктора и активатора транскрипции. Тем самым триптофан начинает активнее метаболизироваться в кинуренин, что приводит к увеличению отношения кинуренин/триптофан [12–14]. Стоит отметить, что системное воспаление может быть не только причиной, но и следствием ХСН, в связи с чем сложно сказать, какой из процессов служит инициатором в общей патофизиологической картине данного состояния [15].

Другой косвенный признак в пользу увеличения метаболизма триптофана по кинурениновому пути – выявленные в работе более низкие уровни серотонина у пациентов на поздних этапах сердечно-сосудистого континуума. Серотониновый путь начинается с триптофана и катализируется ферментом триптофангидроксилазой, в результате которого образуются серотонин и 5-гидрокситриптамиин [16]. Таким образом, более низкие уровни серотонина при ХСН могут быть обусловлены как изначально сниженными уровнями триптофана у пациентов с неблагоприятным прогнозом в целом, так и увеличением активности кинуренинового пути по сравнению с серотониновым. Показано, что понижение уровня серотонина ассоциировано с повышением риска развития ХСН и атеросклероза у пациентов с хронической почечной недостаточностью [17]. Это обусловлено тем, что распад циркулирующего серотонина катализируется ферментом моноаминоксидазой-А, который содержится в кардиомиоцитах и начинает более активно экспрессироваться при ССЗ [15, 18]. Следует отметить, что терапия, которую получают пациенты с ССЗ, может влиять на уровень серотонина в плазме крови [19].

Известно, что отношение кинуренин/триптофан считается более точным параметром, отражающим нарушения катаболизма триптофана; это может быть связано с высокой вариабельностью концентраций кинуренина и триптофана в плазме крови, вызванной различными уровнями их поступления с пищей [20]. Наше исследо-

вание подтверждает наибольший вклад этого показателя в прогноз наступления неблагоприятных исходов.

Результаты проделанной работы согласуются с данными систематического обзора, опубликованного в 2024 г., в котором выявлена взаимосвязь между снижением уровня триптофана в плазме крови, повышением отношения кинуренин/триптофан и риском развития ССЗ на примере пациентов с ИБС и ХСН [21]. Однако в этой работе не изучались изменения концентрации катаболитов триптофана. Наше исследование дополнительно продемонстрировало сдвиг в метаболических путях катаболизма триптофана (кинурениновом, серотониновом и индолном), включив в группу пациентов больных АГ.

Метаболические биомаркеры приобретают все большее значение в диагностике и прогнозировании ССЗ. Этот подход позволяет не только снизить влияние высокой вариабельности концентраций отдельных метаболитов, но и повысить эффективность известных факторов риска. Так, в исследовании EpiHealth, которое включило 2278 добровольцев без ССЗ, показано, что добавление 37 метаболитов в модель к традиционным факторам риска развития ССЗ позволило повысить точность прогноза возникновения ССЗ, а часть метаболитов коррелировала с субклиническими маркерами [22]. В нашей недавней работе также показана эффективность панельного подхода применительно к диагностике ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка [23]. Настоящее же исследование показало, что добавление метаболитов триптофана и кинуренина в прогностическую модель может повысить прогностическую ценность традиционных факторов риска, таких как уровень холестерина и возраст.

Обсуждая ограничения исследования, следует отметить, что оно было одноцентровым и имело недостаточную длительность наблюдения пациентов с АГ и ИБС, так как лишь незначительное число пациентов из этих групп достигло конечной точки. В исследовании были выбраны жесткие критерии невключения, что ограничивает экстраполяцию полученных данных на всю популяцию. В связи с этим настоящее исследование продолжается: планируется расширить выборку пациентов, продолжить наблюдение за включенными пациентами и валидировать метод.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о статистически значимых различиях уровней триптофана и его метаболитов у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью гипертонической и ишемической этиологий. Снижение уровней индол-3-пропионовой кислоты, триптофана и серотонина, а также повышение уров-

ней кинуреновой кислоты, кинуренина и отношения кинуренин/триптофан было ассоциировано с возникновением неблагоприятных исходов у пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью, осложнившей течение артериальной гипертензии или ишемической болезни сердца. Уровни триптофана и кинуренина в плазме крови в совокупности с традиционными факторами риска, такими как более старший возраст и повышенный уровень общего холе-

стерина, продемонстрировали прогностическую значимость с AUC ROC = 0,814.

Финансирование

Источник финансирования отсутствует.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.12.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Federal State Statistics Service. Health in Russia. 2023. Statistical book. -M.: Rosstat, 2023. – 179p. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России. 2023. Статистический сборник. – М.: Росстат, – 2023. – 179с. Доступно на: <http://ssl.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf>]
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(8):1342–56. DOI: 10.1002/ehf.1858
3. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(3):11. DOI: 10.1007/s11883-017-0646-1
4. Shah SH, Kraus WE, Newgard CB. Metabolomic Profiling for the Identification of Novel Biomarkers and Mechanisms Related to Common Cardiovascular Diseases: Form and Function. *Circulation*. 2012;126(9):1110–20. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.060368
5. Moskaleva NE, Shestakova KM, Kukharensko AV, Markin PA, Kozhevnikova MV, Korobkova EO et al. Target Metabolome Profiling-Based Machine Learning as a Diagnostic Approach for Cardiovascular Diseases in Adults. *Metabolites*. 2022;12(12):1185. DOI: 10.3390/metabo12121185
6. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):149–218. [Russian: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):149–218]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
7. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н., Галевич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
8. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalov V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталов В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
9. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine*. 2013;11(1):117. DOI: 10.1186/1741-7015-11-117
10. Adamo L, Rocha-Resende C, Prabhu SD, Mann DL. Reappraising the role of inflammation in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(5):269–85. DOI: 10.1038/s41569-019-0315-x
11. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE, Finsen A, Yndestad A, Aukrust P. Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. *Cardiology*. 2012;122(1):23–35. DOI: 10.1159/000338166
12. Alberati-Giani D, Ricciardi-Castagnoli P, Köhler C, Cesura AM. Regulation of the Kynurenine Metabolic Pathway by Interferon- γ in Murine Cloned Macrophages and Microglial Cells. *Journal of Neurochemistry*. 1996;66(3):996–1004. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1996.66030996.x
13. Cheng C-W, Shieh P-C, Lin Y-C, Chen Y-J, Lin Y-H, Kuo D-H et al. Indoleamine 2,3-Dioxygenase, an Immunomodulatory Protein, Is Suppressed by (–)-Epigallocatechin-3-gallate via Blocking of γ -Interferon-Induced JAK-PC- δ -STAT1 Signaling in Human Oral Cancer Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2010;58(2):887–94. DOI: 10.1021/jf903377e
14. Maria NI, Van Helden-Meeuwsen CG, Brkic Z, Paulissen SMJ, Steenwijk EC, Dalm VA et al. Association of Increased Treg Cell Levels With Elevated Indoleamine 2,3-Dioxygenase Activity and an Imbalanced Kynurenine Pathway in Interferon-Positive Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2016;68(7):1688–99. DOI: 10.1002/art.39629
15. Rouzaud-Laborde C, Delmas C, Pizzinat N, Tortosa F, Garcia C, Miale-Perez J et al. Platelet activation and arterial peripheral serotonin turnover in cardiac remodeling associated to aortic stenosis. *American Journal of Hematology*. 2015;90(1):15–9. DOI: 10.1002/ajh.23855
16. Taleb S. Tryptophan Dietary Impacts Gut Barrier and Metabolic Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:2113. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02113
17. Edmonston D, Isakova T, Wolf M, Appel LJ, Chen J, Feldman HI et al. Plasma Serotonin and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(17):e029785. DOI: 10.1161/JAHA.123.029785
18. Imamdin A, Van Der Vorst EPC. Exploring the Role of Serotonin as an Immune Modulatory Component in Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(2):1549. DOI: 10.3390/ijms24021549
19. Selim AM, Sarawat N, Kelesidis I, Iqbal M, Chandra R, Zolty R. Plasma Serotonin in Heart Failure: Possible Marker and Potential Treatment Target. *Heart, Lung and Circulation*. 2017;26(5):442–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2016.08.003
20. Schröcksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clinica Chimica Acta*. 2006;364(1–2):82–90. DOI: 10.1016/j.cca.2005.06.013
21. Zhang J, Jiang X, Pang B, Li D, Kang L, Zhou T et al. Association between tryptophan concentrations and the risk of developing cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Metabolism*. 2024;21(1):82. DOI: 10.1186/s12986-024-00857-1
22. Lind L, Fall T, Ärnlov J, Elmstahl S, Sundström J. Large-Scale Metabolomics and the Incidence of Cardiovascular Disease. *Journal of the American Heart Association*. 2023;12(2):e026885. DOI: 10.1161/JAHA.122.026885
23. Kozhevnikova MV, Kakotkina AV, Korobkova EO, Kuznetsov IV, Shestakova KM, Moskaleva NE et al. Metabolomic Panel for the Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(5):2102. DOI: 10.3390/ijms26052102