Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Северно-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова»
Министерства Здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

СИЧИНАВА
ЛАНА БОРИСОВНА

ВЛИЯНИЕ УБИДЕКАРЕНОНА НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА, И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

14.01.05 – кардиология

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент Г.А. Кухарчик

доктор медицинских наук, профессор А.Т. Бурбелло

Санкт-Петербург

2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1 ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы) 12
1.1 Современные представления о механизмах, лежащих в основе развития постинфарктного ремоделирования миокарда..... 12
1.1.1 Роль процессов воспаления в развитии постинфарктного ремоделирования 15
1.1.2 Нарушение энергетического метаболизма при хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда 27
1.1.3 Дисфункция эндотелия – сопряженное звено хронической сердечной недостаточности 30
1.2 Клинические аспекты течения хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда 32
1.2.1 Качество жизни больных с сердечной недостаточностью 34
1.3 Фармакологическое регулирование течения постинфарктного ремоделирования, как причины прогрессирования сердечной недостаточности 38
1.3.1 Современные возможности фармакологической коррекции постинфарктного ремоделирования 38
1.3.2 Возможности метаболических препаратов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда..... 41
1.3.3 Фармакокинетика лекарственных средств коэнзима Q10..... 46
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 48
2.1 Общая характеристика больных, включенных в исследование. Критерии включения и критерии исключения из исследования..... 48
2.2 Методы и сроки обследования больных 51
2.2.1 Методы лабораторных исследований..... 52
2.2.2 Методы инструментального обследования..... 54

2.2.3 Характеристика препарата 57
2.2.4 Методы статистической обработки данных 58
ГЛАВА 3 АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ УБИДЕКАРЕНОНА НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА (СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ) 60
3.1 Влияние терапии убидекареноном на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда 60
3.2 Изменения содержания коэнзима Q10 в плазме крови у больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием терапии убидекареноном 65
3.3 Влияние убидекаренона на содержание некоторых биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования левого желудочка 74
3.4 Анализ изменений показателей, характеризующих структуру и функцию сердца, под влиянием терапии убидекареноном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью 84
3.5 Анализ эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема убидекаренона 91
3.6 Влияние убидекаренона на качество жизни больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда 96
3.7 Значимость исследуемых факторов в улучшении течения хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне терапии убикареноном 98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100
ВЫВОДЫ 105
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относится к распространенным, неуклонно прогрессирующим заболеваниям. По результатам эпидемиологических исследований в странах Европы и США, распространенность ХСН варьирует от 0,4 до 2,5% [136]. По результатам исследований ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН выявлено, что распространенность ХСН в Российской Федерации (РФ), составляет 7% [2].

Гибель части функционирующего миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), активирует компенсаторные изменения в сердце, затрагивающие его структурно-функциональные и объемные параметры. Данные изменения объединены общим понятием – постинфарктное ремоделирование [229]. При благоприятном течении постинфарктного ремоделирования происходит длительная стабилизация объемных и функциональных параметров ЛЖ. Однако, при неблагоприятном течении постинфарктного ремоделирования происходит прогрессирующая дилатация ЛЖ, снижение его сократимости, наступает фаза дезадаптации [152].

В исследованиях последних лет была показана связь некоторых показателей острого периода инфаркта миокарда (ИМ), в том числе, успешности проведенной реперфузии, показателей, отражающих размеры ИМ, с вероятностью неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования [102, 190, 257, 278]. Тем не менее, общепринятых подходов к выявлению пациентов, которым оно угрожает, не существует [263]. В крупном регистре VALIANT по данным эхокардиографии (ЭХОКГ) было выявлено, что у 40% больных, перенесших ИМ, развивается систолическая дисфункция миокарда ЛЖ [273]. У 25% больных через 6 месяцев после ИМ развивается сердечная недостаточность (СН) [282]. В исследование EPHESUS были включены пациенты, перенесшие ИМ, длительность наблюдения составила 16 месяцев. По результатам этого исследования 12,5% больных были повторно госпитализированы в связи с декомпенсацией СН, из них

28% пациентов в течение четырех недель после ИМ и 51% – в течение 12 недель [153].

Недостаточность коронарного кровотока приводит к повреждению и гибели кардиомиоцитов (КМЦ), разрушению экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), необходимых для осуществления нормального сокращения миокарда [151, 181]. Нарушение структуры ЭЦМ неизбежно ведет к истончению стенки ЛЖ, его дилатации, дисфункции, развитию жизнеугрожающих нарушений ритма (ЖНР), клиническим проявлениям СН и является независимым маркером инвалидизации и смерти [40]. Система матриксных металлопротеиназ (MMP) и тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP) обеспечивает синтез ЭЦМ [14, 203, 259].

Определение содержания новых маркеров таких как, рецептор интерлейкина-1 ST-2 (ST-2), галектин-3 в сочетании с известными ранее – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), ассоциированных с процессами воспаления, фиброзирования и ремоделирования в миокарде, позволяет прогнозировать риски прогрессирования ХСН у больных, перенесших ИМ. Использование одного биомаркера при ХСН отражает только фрагмент патофизиологического процесса. Продолжается поиск биомаркеров обладающих высоким диагностическим и прогностическим потенциалом. В настоящее время многие исследователи придерживаются мнения, что одновременное определение различных биомаркеров, создание мультимаркерной панели не только позволяет получить отражение нескольких патологических процессов, но и увеличивает прогностическую ценность метода в отношении выявления пациентов с неблагоприятным течением постинфарктного периода. Мультимаркерный подход может быть шагом к персонифицированной терапии для каждого пациента на основе индивидуальной биомаркерной панели. Кроме того, изменение содержания биомаркеров не только в ткани миокарда, но и при определении их в плазме крови пациентов с ХСН после ИМ позволяет опреде-

лить возможность управления этими процессами в зависимости от назначаемой терапии пациенту [104, 120, 132].

Развитие СН после ИМ сопровождается ухудшением качества жизни (КЖ) и значительным снижением выживаемости больных. Несмотря на серьезные успехи, достигнутые за последние годы в лечении ОИМ, смертность пациентов с тяжелой ХСН достигает 26–29% в год. В РФ умирает около 612 тысяч больных в год [51].

Тем не менее, продолжается поиск новых подходов в лечении пациентов с ХСН. Все больше в центре внимания оказываются препараты, влияющие на метаболические нарушения.

В связи, с чем перспективным представляется изучение влияния препаратов коэнзима Q10 [51], действие которых до настоящего времени недостаточно изучено. По результатам многочисленных исследований выявлено, что тяжесть ХСН коррелирует с концентрацией коэнзима Q10 в плазме крови [208]. По данным нескольких исследований было выявлено улучшение КЖ пациентов, уменьшение числа госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, уменьшение выраженности клинических симптомов при отсутствии значимых изменений ЭХОКГ параметров. Однако, известны результаты исследований, не подтвердивших положительное влияние препаратов коэнзима Q10 на течение ХСН. Такие противоречивые данные могут быть связаны с назначаемой дозой и кратностью препарата, применявшегося в исследованиях [93, 98, 205]. В настоящее время Q-Symbio и Кудесник [50, 210] являются наиболее крупными рандомизированными исследованиями с набором достаточного числа пациентов и продолжительностью наблюдения необходимые для оценки эффективности терапии препаратами коэнзима Q10 у пациентов с ХСН. По результатам этих исследований было выявлено снижение уровня NT-proBNP, уменьшение выраженности клинических симптомов, улучшение КЖ.

Таким образом, полученные данные представляют большой интерес и в то же время оставляют много нерешенных вопросов, связанных с механизмом дей-

ствия коэнзима Q10 и возможностями его влияния на течение ХСН у пациентов, недавно перенесших ИМ.

Степень разработанности темы

Несмотря на многолетний опыт изучения, широкий арсенал лекарственных препаратов и вспомогательных устройств, проблема лечения пациентов с ХСН после ИМ и сдерживания ее прогрессирования в настоящее время остается не решенной. До сих пор продолжается поиск новых терапевтических подходов в лечении ХСН и наиболее информативных маркеров, обладающих высокой ценностью для прогнозирования неблагоприятного течения ремоделирования миокарда.

Современные подходы к лечению пациентов с ХСН, предусмотрены Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Российским кардиологическим обществом (РКО) включают назначения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторов β-адренергических рецепторов (БАБ), антагонистов рецепторов неприлизина (АРНИ), антагонистов альдостерона, ивабрадина и других средств. Помимо этих лекарственных средств применяемых при лечении ХСН изучалась эффективность различных препаратов, влияющих на энергетический метаболизм в миокарде: триметазидин, препараты коэнзима Q10, левокарнитин [31]. Результаты исследований довольно противоречивы, так как большинство исследований представлено малой выборкой пациентов, в них не всегда имелась контрольная группа, а срок наблюдения за больными составлял не более 3–6 месяцев. Эти факторы затрудняли оценку эффективности метаболических средств при ХСН и диктуют необходимость продолжения исследований в этом направлении.

Цель исследования – определить влияние убидекаренона на процессы воспаления, ремоделирования миокарда, на течение хронической сердечной недостаточности, оценить прогностическую значимость маркеров воспаления и ремоделирования и их взаимосвязь с концентрацией коэнзима Q10 в плазме крови у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Задачи исследования:

1. Проанализировать влияние убидекаренона на клиническое течение, параметры гемодинамики и переносимость физических нагрузок при хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

2. Оценить концентрацию коэнзима Q10 и ее изменение на фоне терапии убидекареноном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

3. Определить концентрации маркеров воспаления и ремоделирования, показателей эндотелиальной дисфункции исходно и на фоне терапии убидекареноном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

4. Выявить зависимость изменений уровня маркеров воспаления, ремоделирования от концентрации коэнзима Q10 в плазме крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда на фоне терапии убидекареноном.

5. Оценить влияние убидекаренона на качество жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

Научная новизна

Установлено, что у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, содержание коэнзима Q10 значительно снижено, а на фоне терапии убидекареноном концентрация коэнзима Q10 в плазме крови повышается и приближается к референсным значениям.

Впервые выявлено влияние терапии убидекареноном на содержание совокупности биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования, у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда.

Выявлено, что положительное влияние убидекаренона на функцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, зависит от концентрации коэнзима Q10 в плазме крови. Наибольший

эффект достигается при его концентрации в плазме крови близкой к физиологической.

Установлено, что применение убидекаренона улучшает клиническое течение хронической сердечной недостаточности и физический компонент качества жизни больных после инфаркта миокарда.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, выявлено низкое содержание коэнзима Q10, что коррелирует с переносимостью физических нагрузок, показателями ремоделирования миокарда и клиническим течением заболевания.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, наблюдается хроническое субклиническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование миокарда и добавление к стандартной терапии убидекаренона приводит к улучшению клинического течения, переносимости физических нагрузок, функции эндотелия и параметров, характеризующих ремоделирование миокарда.

3. Для определения эффективности терапии убидекареноном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, рекомендовано определение концентрации N-терминального мозгового предшественника натрийуретического пептида и выполнение эхокардиографического исследования для определения функциональных и объемно-структурных показателей.

4. Изменения содержания маркеров воспаления и ремоделирования в крови, а также объемные показатели левого желудочка отражают механизм действия убидекаренона (коэнзима Q10) при хронической сердечной недостаточности

Положения, выносимые на защиту

1. При хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, содержание коэнзима Q10 значительно снижено. На фоне длительного применения убидекаренона концентрация коэнзима Q10 восстанавливается и приближается к референсным значениям.

2. Применение убидекаренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, улучшает структурно-функциональные показатели сердца, повышает переносимость физической нагрузки, улучшает клиническое состояние и физический компонент качества жизни больных (общего здоровья, жизненной активности, физического функционирования).

3. Механизм положительного действия убидекаренона у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, связан со снижением содержания маркеров воспаления и ремоделирования миокарда, уменьшением эндотелиальной дисфункции.

Достоверность и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов диссертации обеспечена адекватным набором методов исследования и достаточным фактическим материалом для анализа, в который были включены результаты исследований 104 человек в возрасте от 37 до 75 лет. Обработка полученных в ходе исследования результатов была проведена с применением современных математико-статистических методов и средств.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международных конгрессах: конгрессе Европейского общества кардиологов «Frontiers in cardiovascular biology – 2012» (Лондон, 2012), XX Европейском конгрессе «Клиническая химия и лабораторная медицина – 2013» (Милан, 2013), конгрессе «Сердечная недостаточность – 2013» (Москва, 2013), конгрессе «Сердечная недостаточность – 2014» (Москва, 2014), конгрессе Европейского общества кардиологов «Heart failure – 2016» (Флоренция, 2016), конгрессе «Great Wall Congress of Cardiology (GW-ICC) – 2017» (Пекин, 2017).

Результаты исследования используются в лечебной практике терапевтического отделения №1 ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург), кардиохирургического отделения ГБУЗ «Городская больница №40» (Санкт-Петербург), кардиологического отделения для

лечения больных с острым инфарктом миокарда СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (Санкт-Петербург), также внедрены в учебный процесс кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург).

Результаты исследования и основные положения диссертации опубликованы в 18 печатных работах, из них 5 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Личное участие автора в получении результатов

Диссертантом обоснованы цель и задачи исследования, самостоятельно проведен аналитический обзор современной зарубежной и отечественной литературы. Автор лично организовала и осуществляла набор пациентов в исследуемые группы. Наряду с традиционным клиническим обследованием диссертант участвовала в проведении таких инструментальных исследований, как ЭХОКГ, периферическая артериальная тонометрия (ПАТ) на приборе «Endo-PAT 2000», оценка качества жизни с помощью опросника SF-36. Обобщение и анализ результатов, полученных в ходе выполнения настоящей работы и изложенных в диссертации, также выполнены лично автором.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, описания материалов и методов исследования, изложения собственных результатов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Диссертация содержит 25 таблиц и 18 рисунков. В работе использовано 83 отечественных и 205 иностранных источников литературы.

ГЛАВА 1
ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ (обзор литературы)

1.1 Современные представления о механизмах, лежащих в основе развития постинфарктного ремоделирования миокарда

На рубеже XX–XXI века ХСН приобрела характер мировой катастрофы. Продолжается неуклонный рост числа пациентов с ХСН во всем мире. Распространенность ХСН увеличивается на 1,2 человека на 1000 населения в год [51]. В РФ лидирующее положение среди причин ХСН занимают ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [79]. В течение 5 лет после перенесенного ИМ, ХСН клинически манифестирует у 20% больных [156]. Как известно, ХСН в сочетании с перенесенным ИМ ухудшает прогноз пациентов. При снижении контрактильности миокарда, происходит дилатация ЛЖ, в результате растяжения жизнеспособного миокарда, что направлено на поддержание насосной функции ЛЖ. Тоногенная дилатация ЛЖ сопровождается объемной перегрузкой сердца и развитием эксцентричной гипертрофии миокарда. Компенсаторные возможности миокарда истощаются и у значительной части больных происходит трансформация тоногенной дилатации ЛЖ в миогенную. Данная трансформация приводит к изменению геометрии ЛЖ, увеличению напряжения его стенок и снижению систолической функции. Понятие ремоделирования миокарда подразумевает под собой компенсаторные изменения сердца, затрагивающие его размеры, структурно-функциональные параметры, возникающие в ответ на гибель части жизнеспособного миокарда ЛЖ [116, 124, 196, 229]. Пусковым механизмом постинфарктного ремоделирования является некроз КМЦ, в результате – увеличение напряжения стенки ЛЖ и снижение фракции выброса (ФВ). В ответ на снижение ФВ происходит активация внутриклеточных биохимических

сигнальных механизмов, запускающих компенсаторные изменения сердца, включающие дилатацию, гипертрофию и продолжение формирования рубца [87, 203, 229]. Скорость прогрессирования постинфарктной дилатации ЛЖ зависит от размеров и локализации ИМ, объема жизнеспособного миокарда, изменения ЭЦМ. В условиях гипоксии, ацидоза, ишемии, уменьшения числа функционирующих КМЦ (утрата функции или гибель вследствие ИМ), апоптоза развивается систолическая дисфункция ЛЖ (снижение сократительной способности миокарда) [2, 219, 267]. Главным фактором, определяющим выраженность нарушений функционального состояния сердца и тяжесть клинических проявлений ХСН, является объем поврежденного миокарда.

Постинфарктная перестройка подразумевает изменение формы, размера и толщины ЛЖ в инфарцированной зоне и соседних участках миокарда. По мнению ряда авторов, ее развитие начинается с дилатации ЛЖ: вначале она вызвана растяжением зоны инфаркта (расхождение мышечных волокон, разрыв КМЦ, рассасывание погибших тканей с неравномерным истончением стенки), затем растягиваются соседние участки [2, 78, 229]. Степень дилатации зависит от размера и локализации инфаркта: при переднем ИМ она больше, гемодинамика при нем страдает сильнее, СН бывает чаще и прогноз хуже [68, 94, 116].

Сочетание геометрических и структурных изменений сердца, возникающих вледствие ИМ, ассоциировано с дилатацией ЛЖ и является одним из факторов развития, течения и прогрессирования СН [2, 95, 276]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных ремоделированию ЛЖ, данные процессы изучены недостаточно [116, 178, 202]. Ремоделирование миокарда подразделяется на раннее (в течение первых часов) и позднее (с 3 суток до 6 месяцев). При развитии позднего постинфарктного ремоделирования изменения происходят как в инфарктной зоне, так и в пограничной к ней интактной области [165, 203]. В ответ на потерю мышечной массы и возрастающую нагрузку на КМЦ, развивается компенсаторная гипертрофия. Между гипертрофированными, жизнеспособными КМЦ и их пучками происходит повышенное образование ЭЦМ, неравномерность

отложения которого приводит к изменению геометрии и сократительной способности ЛЖ [104].

Фиброз неинфарцированных участков миокарда является одним из основных факторов дисфункции ЛЖ при постинфарктном ремоделировании. В результате гиперпродукции коллагена повышается жесткость ЛЖ, следовательно, ухудшается его сократимость [116, 262].

Пусковыми факторами гипертрофии являются норадреналин, ангиотензин-II (АТ-II), эндотелин, физические факторы, вызывающие растяжение КМЦ (повышенние пред- и постнагрузки, повышенние напряжения стенки ЛЖ). В ответ на воздействие неблагоприятных факторов КМЦ, не способные к делению, могут только гипертрофировать [87]. В ближайшее от ишемии время 20% КМЦ погибают в связи с некрозом миокарда, а в отношении большей части (80%) активируется механизм апоптоза. Триггерами апоптоза являются цитокины, в частности фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α) и интерлейкин (ИЛ), оксидативный стресс и повреждение митохондрий [216]. Данный механизм имеет ведущее значение в необратимом нарушении сократимости миокарда ЛЖ при СН [57, 116].

По мнению некоторых авторов, в начале ремоделирование представляет собой компенсаторный процесс, направленный на поддержание сократительной функции ЛЖ за счет гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца [13, 16]. Длительно существующий процесс приводит к срыву компенсации – приобретается гемодинамически невыгодная сферическая форма ЛЖ [13, 14, 58, 44]. Постинфарктное ремоделирование может ограничиваться адаптивными изменениями, обеспечивающими поддержание эффективной гемодинамики, или переходит в стадию дезадаптации. В последнем случае отмечается дилатация ЛЖ, которая сама по себе является неблагоприятным прогностическим фактором. Однако провести границу между адаптивной и дезадаптивной стадиями ремоделирования достаточно сложно, как и диагностировать у пациента переход из одной стадии в другую [13]. Для оценки выраженности ремоделирования используют ЭХОКГ параметры: конечно-диастолический объем (КДО) / индекс (иКДО),

конечно-систолический объем (КСО) / индекс (иКСО) ЛЖ и ФВ. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи увеличения иКДО в постинфарктном периоде и повышения вероятности сосудистых событий (СС), повторного ИМ, развития застойной СН, а также эмболического инсульта [229, 252]. Постинфарктное ремоделирование протекает по-разному, существуют факторы риска неблагоприятного течения данного процесса в связи с чем остается клинически важной возможность предсказания дилатации ЛЖ после ИМ и поиск способов влияния на его течение.

1.1.1 Роль процессов воспаления в развитии постинфарктного ремоделирования

Дисфункция ЛЖ и формирование синдрома ХСН сегодня рассматривается не как изолированное, а как системное поражение сердца, в которое вовлечены различные механизмы, возникающие как адаптационные, а затем приводящие к дезадаптации нейрогормональных и противовоспалительных компенсаторных систем [148]. Одновременно с классическими нейрогормонами при ХСН происходит гиперэкспрессия биологически активных веществ, цитокинов, что вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование СН, воспаления, эндотелиальной дисфункции (ЭД), метаболических нарушений [14, 110, 135, 150, 164].

Гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов связана с патогенезом не только ремоделирования, но и ассоциируется с нарушением функции ЛЖ, развитием вторичной кардиомиопатии (КМП) при различных заболеваниях человека [162, 204]. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II (АТ II), простагландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии миокарда [74, 75, 97].

В последние годы в мировой литературе активно обсуждается роль иммунного воспаления, а именно провоспалительных цитокинов – ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 в генезе и прогрессировании ИБС [90, 75]. Некоторые компоненты этих процессов служат маркерами неблагоприятного прогноза и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Степень повышения концентра-

ции цитокинов, в частности ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1β, СРБ напрямую взаимосвязана с клинической выраженностью ХСН и коррелирует с концентрацией NT-proBNP [13, 39, 75].

За последние годы появились биомаркеры, которые представляются перспективными для оценки эффективности лечения пациентов с ХСН [166]. Биомаркеры у пациентов, перенесших ИМ можно использовать как показатели, отражающие повреждение миокарда – тропонины; воспаление – ИЛ-6, ФНО-α, СРБ, миелопероксидаза; нейрогормональную активацию – норадреналин, эндотелин-1, ММР; ремоделирование ЛЖ – ST-2, галектин-3; перерастяжение миокарда – NT-proBNP [166]. Некоторые авторы предполагают, что в основе прогрессирования ХСН, лежит иммунная активация и системное воспаление, а маркеры отражающие данные процессы в миокарде могут использоваться для выявления пациентов с неблагоприятным прогнозом и высоким кардиоваскулярным риском [24, 39, 131]. Таким образом, важным направлением исследований в этой области является изучение влияния маркеров воспаления на прогноз при ИМ, стратификация риска и выбор тактики лечения у больных. Как известно, в основе атеротромбоза, при нарушении кровотока в венечных артериях, лежит воспалительная реакция. Определение концентраций белков острой фазы, цитокинов, молекул клеточной адгезии отражает активность данного процесса и может использоваться для прогнозирования ремоделирования [12]. Цитокины вызывают продукцию белков острой фазы: фибриногена, СРБ и др. Также, как и провоспалительные цитокины, белки острой фазы являются маркерами воспаления. Их повышение связано с неблагоприятным прогнозом при СН. Использование высокочувствительного метода определения СРБ является оптимальным для диагностики воспаления у пациентов с ХСН [179]. Уровень вчСРБ в отличие от короткоживущих цитокинов, для которых характерна суточная вариабельность концентраций, достаточно стабилен из-за его относительно длительного периода полувыведения из организма [22]. Как известно, повышенный уровень СРБ связан с риском ранних и отсроченных осложнений после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ). M. Lafitte и соавторы, доказали прогностическую

роль дооперационной концентрации СРБ в отношении отдаленных исходов у пациентов, подвергшихся АКШ [177], что было показано и другими авторами [11]. СРБ является основным маркером воспаления и повреждения ткани. По результатам исследования А.Н. Андрюхина и соавторов, в которое были включены пациенты с ХСН, выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем СРБ и функциональным классом (ФК) ХСН оцененным с помощью теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Снижение уровня СРБ сопровождалось улучшением КЖ и переносимостью физических нагрузок [5]. СРБ является наиболее чувствительным и специфичным маркером воспаления и повреждения тканей. Концентрация СРБ коррелирует с уровнем ИЛ-6, который играет важную роль в развитии воспаления [155]. Уровни ИЛ-6 и СРБ коррелируют с развитием и выраженностью СН, ФВ ЛЖ [30, 111, 250]. В тоже время исследования, изучавшие взаимосвязь уровня СРБ с ФК ХСН по New York Heart Assotiation (NYHA), дают противоречивые результаты [244, 281].

В исследование Ю.В. Щукина и соавторов, было включено 197 пациентов с ХСН, перенесших ИМ в прошлом. Оценивали взаимосвязь между плазменным содержанием галектина-3, вчСРБ, ИЛ-6 и тяжестью ХСН. По результатам данной работы были выявлены прямые корреляционные связи между концентрацией галектина-3 и СРБ; галектина-3 и ИЛ-6; галектина-3, СРБ, ИЛ-6 и ФК ХСН [82].

Существует несколько причин, объясняющих механизмы повышения уровня цитокинов при ХСН. Повреждение миокарда, сопровождающееся дилатацией камер сердца и ростом напряжения стенок в условиях гипоксии периферических тканей, приводит к активации основных источников цитокинов – КМЦ, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Как следствие происходит повышение уровня циркулирующих цитокинов и негативные СС эффекты, которые усугубляют повреждение миокарда [21]. ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 являются провоспалительными цитокинами, которые продуцируются ядерными клетками в миокарде и являются стимуляторами апоптоза [13]. В многочисленных исследованиях показано, что ИЛ-6 является стимулятором гипертрофии, а ФНО-α – дилатации миокарда ЛЖ через активацию ММР [104]. Увеличение концентрации

ИЛ-6 является маркером неблагоприятного прогноза и коррелирует с ФК ХСН [269]. В отличие от провоспалительных цитокинов роль противовоспалительных цитокинов (в первую очередь, ИЛ-10) в патогенезе ХСН изучена недостаточно. При этом не вызывает сомнений то, что баланс между про- и противовоспалительными цитокинами во многом определяет течение ХСН [61]. ИЛ-10 является одним из основных ингибиторов синтеза провоспалительных цитокинов, он также участвует в процессах подавления активности макрофагов [187]. Действие ИЛ-10 реализуется, посредством уменьшения активности ФНО-α за счет уменьшения высвобождения растворимой части рецепторов к этому цитокину и за счет уменьшения выработки свободных радикалов (СР) [25]. Повышение уровня циркулирующего ИЛ-10 способствует уменьшению степени выраженности окислительного стресса и улучшению функции эндотелия у больных с ХСН. ИЛ-10 подавляет высвобождение ММР из макрофагов, а также стимулирует синтез TIMP [231]. Доказана взаимосвязь снижения риска смерти и развития повторных СС катастроф с повышением уровня ИЛ-10 у больных с ИБС [143]. Именно поэтому ИЛ-10, можно рассматривать в качестве маркера благоприятного прогноза больных с ХСН ишемического происхождения [14]. По результатам исследования проведенного А.С. Поскребышевой и соавторами, при изучении взаимодействия ФНО-α и ИЛ-10 было выявлено следующее: повышение концентрации ИЛ-10 сопровождается ступенчатым ростом ФНО-α, однако повышение концентрации ФНО-α выше 30 пг/мл не сопровождалось соответствующим увеличением ИЛ-10. Исходно при повышении уровня ФНО-α до 30 пг/мл отмечалось повышение ИЛ-10, с дальнейшим снижением концентрации ИЛ-10 (концентрация ИЛ-10 в плазме: 118,69 пг/мл при ФНО-α менее 15 пг/мл, 404,4 при ФНО-α в диапазоне значений 16–30 пг/мл и 327,8 пг/мл при ФНО-α более 30 пг/мл). Учитывая полученные данные, авторами были сделаны выводы о нарушении баланса в регуляции воспалительного ответа и истощении выработки ИЛ-10 при прогрессировании воспаления [66].

Защитным механизмом при объемной перегрузке является гиперпродукция NT-proBNP и мозгового натрийуретического пептида (BNP). Повышенный уро-

вень данных пептидов является маркером миокардиального стресса и прогрессирующего застоя, приводящий к декомпенсации кровообращения и летальному исходу [112, 225]. Снижение глобальной сократимости миокарда ЛЖ является неблагоприятным прогностическим фактором, за счет снижения сократительной способности миокарда и нарушения внутрисердечной гемодинамики. Клинические проявления СН в сочетании с биомаркерами ассоциированными с дисфункцией миокарда, являются более значимыми для верификации диагноза и выбора тактики лечения [140, 225, 268].

Несмотря на достигнутые успехи в лечении и диагностике ХСН, прогноз у таких больных остается неблагоприятным и ассоциируется с высокой летальностью. По данным исследования Euro Heart Failure Survey Study, в котором принимал участие 2981 пациент, риск сердечно-сосудистых событий (ССС) в группе больных с декомпенсацией ХСН в течение первого года составлял 28%, риск повторной госпитализации в течение шести месяцев после выписки составлял 50% [193]. Оценка прогноза у пациентов с ХСН остается в центре внимания врачей и исследователей. Несмотря на широкий арсенал лекарственных препаратов возможность влияния на прогноз пациентов с ХСН остается низкой [154].

В отношении многих биомаркеров была доказана их индивидуальная значимость в стратификации риска осложнений у пациентов с ХСН [104]. В настоящее время наиболее изученными маркерами при ХСН являются BNP и NT-proBNP. Как известно, повышение концентрации BNP связано с гемодинамическим стрессом. Высокий уровень BNP при выписке из стационара у больных с ХСН, является независимым маркером неблагоприятного прогноза [182]. BNP и NT-proBNP широко используются в современной практике, что связано с их высокой диагностической ценностью и корреляцией с неблагоприятным прогнозом. По данным исследования ICON, было установлено, что NT-proBNP обладает высокой чувствительностью, специфичностью и отрицательной прогностической значимостью (68%, 72% и 92% соответственно) в отношении краткосрочного прогноза фатальных исходов у пациентов с декомпенсацией течения СН [167]. Пол, возраст, вес пациента, биологическая вариабельность NT-proBNP и BNP,

широкий диапазон «серой зоны» являются факторами, ограничивающими применение данных маркеров. Наличие коморбидной патологии у пациентов с верифицированной ХСН может служить причиной их ошибочной стратификации в группу более высокого риска. По данным Van Kimmenade и соавторов, повышение содержания BNP и NT-proBNP может быть причиной гипердиагностики СН в 12% случаев [272]. BNP и NT-proBNP длительное время использовались для диагностики СН с сохранной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ. Пациенты с СНсФВ ЛЖ имеют более низкий уровень NT-proBNP в крови, чем пациенты с СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) ЛЖ [206]. Уровень данных биомаркеров особенно низок у пациентов с СНсФВ ЛЖ обращающихся в поликлинику с жалобами на снижение толерантности к физической нагрузке. В связи с чем в последнее время определение NT-proBNP и BNP имеет ограниченное клиническое значение для диагностики СНсФВ ЛЖ и их использование рекомендуется только для исключения СНсФВ ЛЖ [224]. По данным крупного регистра ДИАСТ-ХСН выявлена низкая чувствительность (65%) повышения NT-proBNP для диагностики СНсФВ ЛЖ [212]. Интерес представляет доклад X.X. Shuai и соавторов о критической оценке диагностических алгоритмов у пациентов с СНсФВ ЛЖ в котором было изложено о еще более низкой чувствительности (27%) повышения NT-proBNP [254]. По результатам исследования P. Collier и соавторов, определение биомаркеров фиброза и воспаления может быть более информативным для оценки риска и диагностики СНсФВ ЛЖ, чем определение NT-proBNP [117]. Как известно, воспаление является ключевым звеном в развитии ХСН и снижении сократительной способности миокарда [286]. У пациентов с ХСН уровень провоспалительных цитокинов повышен и ассоциирован с неблагоприятным исходом [127]. Ключевую роль в процессах воспаления занимает система ИЛ. СНсФВ ЛЖ сопровождается увеличением циркулирующих биомаркеров воспаления: ИЛ-6, ИЛ-8, коллагена, ММР-2, ММР-9 и др. Так, превышение порогового значения ММР-2 более чем 1585 нг/мл в сыворотке обладает высокой чувствительностью (91%) и специфичностью (76%) для прогнозирования СНсФВ ЛЖ [198]. Также, по результатам исследования B. Lopez и соавторов было доказано, что концен-

трация MMP-9, TIMP-1 и соотношение MMP-9/TIMP-1 отражают объемное ремоделирование предсердий, и их повышенные значения выявляются у пациентов с высоким индексом объема (ИО) левого предсердия (ЛП). Необходимо своевременное выявление увеличенного ЛП и ИО ЛП, а также биомаркеров некроза, так как их повышение может указать на хроническое концентрическое ремоделирование ЛЖ. В исследовании A. Gonzalez и соавторов отмечалось повышение концентрации TIMP-1 в сыворотке крови у пациентов с повышенным давлением наполнения ЛЖ, тогда как в данном исследовании наблюдалось снижение концентрации TIMP-1 в сыворотке крови у пациентов с большим ИО ЛП [184].

Содержание воспалительных биомаркеров ИЛ-6, ИЛ-8 повышается не только у пациентов с СНсФВ ЛЖ и АГ, но и у больных с АГ с поправкой на возраст. Подобный вывод был также получен в исследовании Health ABC, в котором было продемонстрировано, что повышение концентрации воспалительных биомаркеров, таких как ИЛ-6, ФНО-α и СРБ, тесно связано с риском развития СНсФВ ЛЖ у пожилых людей [170]. О значимости маркеров воспаления можно судить по результатам эндомиокардиальных биопсий пациентов с СНсФВ ЛЖ, в которых выявлено наличие воспалительных клеток [279]. Повышенный интерес к поиску новых циркулирующих биомаркеров для стратификации риска больных с ХСН обьясняет наличие лимитирующих факторов при применении уже известных. Одним из перспективных биомаркеров является растворимый sST-2 – член рецептор-подобных протеинов семейства ИЛ-1 [172, 284]. В фибробластах и КМЦ, подвергшихся механической деформации, увеличивается экспрессия гена sST-2 [277]. В условиях миокардиального стресса отмечается повышенная концентрация ИЛ-33 [246]. Перегрузка давлением способствует гиперсинтезу ИЛ-33. Через механизм взаимодействия с ST-2L проявляется кардиопротективное действие, выражающееся в сдерживании процессов фиброзирования и гипертрофии миокарда. Растворимая форма ST-2 не обладает кардиопротективным эффектом, так как не имеет доменов, которые способны индуцировать какой-либо биологический эффект [243]. В регуляции миокардиального ответа на биомеханическую перегрузку важное значение имеет сигнализация ST-2L/sST-2 – ИЛ-33 [184, 194,

242]. При повышении содержания ST-2 происходит изменение внеклеточного матрикса, что приводит к прогрессированию гипертрофии и фиброза миокарда, дилатации камер сердца и к снижению сократимости миокарда. По результатам исследований M. Shimpo и соавторов было выявлено значительное увеличение содержания ST-2 в ранние сроки ИМ и при ХСН. Также, была выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием ST-2 и ФВ ЛЖ у больных после перенесенного ИМ [277] и прямая корреляционная зависимость между содержанием ST-2 и развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ХСН [253, 277]. T. Mueller с соавторами (2016) опубликовали результаты наблюдения за пациентами, поступившими в стационар с острой декомпенсацией ХСН. В ходе проведенного исследования была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией ST-2 и тяжестью СН, смертностью, концентрацией BNP, NT-proBNP и галектина – 3. Содержание ST-2 было значительно выше у пациентов, умерших в течение 12 месяцев наблюдения [214]. Динамическое измерение концентрации ST-2 в ходе госпитализации определяет риск смерти у больных с декомпенсированной ХСН в дальнейшем [101]. Риск смерти в течение 90 дней был на 15,5% меньше у пациентов со снижением концентрации ST-2 по сравнению с остальными пациентами (33%). Следует отметить, что в данном исследовании не было выявлено корреляционной зависимости между содержанием ST-2 и концентраций BNP и NT-proBNP. По результаты исследования B.D. Lori и соавторов (2010), в котором принимало участие 588 амбулаторных пациентов с ХСН было выявлено, что сочетание повышения содержания ST-2 и BNP имело превосходство по сравнению с повышением активности лишь одного маркера для определения прогностической значимости. У пациентов с повышенным содержанием обоих маркеров (ST-2 и BNP) риск смерти в течение 12 месяцев составил 11%, при повышении содержания только одного из этих маркеров – 5%, а при нормальных значениях биомаркеров – 2%. Также впервые была выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ST-2 и увеличением правых камер сердца [186]. В самом крупном исследовании по изучению предсказательной значимости содержания ST-2 при ХСН, в которое был включен 1141 амбула-

торный пациент, была доказана высокая диагностическая значимость ST-2 при ХСН. Также было выявлено, что комбинированное измерение концентраций ST-2 и NT-proBNP является на 14,9% более информативным для стратификации риска пациентов [176]. По результатам исследования A. Bayes-Genis и соавторов, выявлено превосходство при определении содержания ST-2 над галектином-3 для оценки долгосрочного прогноза, и продемонстрирована независимая связь с ССС [99].

Средняя нормальная концентрация ST-2 составляет 18 нг/мл, концентрация выше 35 нг/мл свидетельствует о существовании повышенного риска развития неблагоприятных исходов. В 2013 году определение концентрации ST-2 и галектина-3 были внесены в рекомендации Американского колледжа кардиологов по лечению СН [285]. По мнению ряда авторов, определение содержания ST-2 у пациентов с ХСН в дополнение к известным лабораторным маркерам играет важную роль в оценке риска повторной госпитализации и внезапной смерти [120, 138, 213, 227].

Несмотря на высокую диагностическую ценность ST-2, его повышение также встречается и при других заболеваниях, таких как острые и хронические воспалительные состояния, бронхиальная астма, аутоиммунные заболевания [176, 193].

Несмотря на то, что BNP и NT-proBNP являются наиболее часто определяемыми у пациентов с ХСН показателями, для полноценной стратификации риска прогностического значения данных биомаркеров недостаточно. В частности, они не могут служить маркерами ремоделирования сердца и фиброза, хотя и коррелируют с уровнями MMP-2, MMP-9, TIMP-1 [28].

Система MMP и TIMP, участвующая в регуляции состояния ЭЦМ миокарда и способная влиять на ремоделирование миокарда привлекает внимание, как один из факторов системного воспаления при ХСН.

Наблюдение Gross и Lampier (1959) положило начало дальнейшим исследованиям в области коллагена и его разрушения в тканях организма с использованием различных методов (в первую очередь зимографии) [134]. Счи-

тается, что основными ферментами, причастными к разрушению внеклеточного матрикса являются ММР [67, 77].

Протеиназы присутствуют в эндоплазматическом ретикулуме, плазматических мембранах, митохондриях, эпителиальных клетках, ЭЦМ, и т.д. [83]. Активные ММР могут быть лишены своей протеолитической активности с помощью TIMP [259]. Подразделяют четыре основных вида TIMP. Кроме регуляции протеиназной активности, TIMP обладают свойствами факторов роста и участвуют в апоптозе клеток. TIMP-1 может подавлять запрограммированную гибель клеток, индуцируя антиапоптозные гены. TIMP-1 и TIMP-2 могут стимулировать рост фибробластов, в то время как TIMP-4 его подавляют [108, 181].

По мнению авторов ММР-9 является ранним маркером постинфарктного ремоделирования ЛЖ у пациентов с первичной ангиопластикой и стентированием, более чувствительным в сравнении с NT-proBNP, ФНО-α, вчСРБ [32].

Сывороточные уровни ММР-9 и TIMP-1, а также соотношение концентраций ММР-9 и TIMP-1 при исследовании у пациентов с клапанными пороками сердца, коррелировали с типом и выраженностью гипертрофии миокарда и рассматривались в качестве маркеров ремоделирования миокарда. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между коэффициентом ММР-9/TIMP-1 и индексом массы миокарда (ИММ) ЛЖ и обратная – с сократительной способностью миокарда [26]. В ряде работ было показано, что содержание TIMP-1 является независимым предиктором смерти у пациентов с ХСН и обладает высокой чувствительностью и специфичностью для прогнозирования развития СНсФВ ЛЖ [184].

В настоящее время вклад ММР и TIMP в прогнозирование СН недостаточно изучен. Необходимо проводить дальнейшие исследования в данной области для выявления наиболее информативных прогностических маркеров у пациентов с ХСН, перенесших ИМ.

В последние годы особый интерес представляет изучение роли галектина-3 в прогнозировании ХСН. Галектин-3 принадлежит к семейству β-галактозид-

связывающих протеинов, имеет в своей структуре коллагеноподобный домен, благодаря которому связывается с широким спектром протеинов ЭЦМ [174]. Фибробласты миокарда экспрессируют высокие уровни галектина-3, а в КМЦ его экспрессия практически не обнаруживается [122, 251]. В исследовании B. Schroen с соавторами было выявлено повышение уровня миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей СН, также было отмечено ускорение фиброза и ремоделирования миокарда после введения галектина-3 в полость перикарда [247]. В исследовании Ю.В. Дуболазовой, в которое было включено 60 пациентов с СНсФВ ЛЖ и СННФВ ЛЖ, выявлено, что содержание галектина-3 у больных с СНсФВ ЛЖ было достоверно выше, чем у пациентов с СННФВ ЛЖ и имело достоверную корреляционную зависимость с ФВ ЛЖ ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о наличии более выраженных процессов фиброзирования в миокарде у пациентов с СНсФВ ЛЖ. По результатам исследования было высказано предположение о целесообразности комбинированного определения содержания NT-proBNP и галектина-3 в сыворотке крови для уточнения прогноза больных и риска развития неблагоприятного течения [29].

В исследовании CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) определяли содержание галектина-3 пациентам с ХСН под влиянием терапии розувастатином [157]. В исследование было включено 1492 пациента, у 411 из них в течение периода наблюдения были зафиксированы случаи нефатального острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), ИМ или смерти от СС причин. У пациентов со средними значениями галектина-3 было отмечено снижение частоты событий на 30,4 % [173]. Следует отметить, что у пациентов со средним уровнем галектина-3 и NT-proBNP ниже 102,7 ммоль/л, принимавших розувастатин, наблюдалась более низкая частота ССС [157]. В исследовании PRIDE изучалась краткосрочная прогностическая ценность галектина-3 у пациентов, поступивших в отделение реанимации с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [173]. У всех пациентов исходно было выявлено повышение содержания галектина-3. Рецидив ОСН отмечался у 29 % больных, а 8 % умерли в течение двух месяцев наблюдения. По результатам исследования был опреде-

лен прогностический показатель смертности в течение 60 дней для галектина-3, равный 9,42 нг/мл (чувствительность 75 %, специфичность 56 %). Было установлено, что общая частота смертности и рецидивов ОСН была выше у пациентов с сочетанием повышенных значений галектина-3 и NT-proBNP [157]. Определение содержания NT-proBNP для СН обладало большей диагностической ценностью, однако, галектин-3 являлся более мощным предиктором краткосрочного прогноза в отношении кардиальной смертности. По результатам исследования CARE-HF, в котором оценивали влияние галектина-3 на прогноз пациентов с ХСН и признаками систолической дисфункции ЛЖ, диссинхронией миокарда, определенных при ЭХОКГ исследовании, было выявлено, что исходно повышенный уровень галектина-3 выступал предиктором смертности и госпитализации по причине ХСН [185].

По результатам исследования R.V. Shah и соавторов, галектин-3 являлся мощным предиктором четырехлетней смертности [249,272].

В исследовании Л.И. Малиновой и соавторов было обследовано 356 мужчин старческого возраста (75 лет и старше) с СНсФВ ЛЖ. Целью работы было определение особенностей профиля биохимических маркеров дезадаптивного ремоделирования миокарда у пациентов старческого возраста. При сопоставлении результатов трансторакальной ЭХОКГ значимых различий в геометрии сердечных камер и параметров внутрисердечной гемодинамики выявлено не было, однако, уровень NT-proBNP оказался в 5 раз выше, что сопровождалось не менее значимым повышением содержания галектина-3. Было выявлено, что повышение уровней NT-proBNP и галектина-3 ассоциировано с более тяжелыми проявлениями ХСН [49].

Мультимаркерный подход предоставляет более ценную информацию, чем одномаркерная стратегия оценки риска и прогноза у пациентов с ХСН. Преимущество данной стратегии заключается в ранней стратификации больных высокого риска развития различных неблагоприятных ССС, требующих активного наблюдения и лечения. Необходимо проведение крупного клинического испы-

тания для определения оптимальной комбинации биомаркеров у пациентов с ХСН.

Гиперпродукция цитокинов при ХСН сопряжена с окислительным стрессом, который, возможно имеет самостоятельное значение в патогенезе прогрессирования повреждения миокарда. В организме больного при длительном течении воспалительного процесса вырабатываются антитела к окисленным липопротеинам низкой плотности. По результатам 5-летнего наблюдения было выявлено, что данный параметр гуморального иммунитета обладает статистически значимой предсказательной способностью в отношении госпитализаций, осложнений и смертности у пациентов с ХСН, по мощности превосходящим NT-proBNP [109]. Большое значение в прогрессировании эндотелиальной дисфункции (ЭД) и СС осложнений имеют процессы свободно-радикального окисления (СРО). При активиации СРО ускоряется распад оксида азота (NO), подавляется экспрессия эндотелиальной NO-синтазы, активируются процессы гиперкоагуляции, апоптоза эндотелиальных клеток. По результатам исследований отмечено, что существует прямая корреляционная связь между маркерами окислительного стресса и ЭД [86, 88].

1.1.2 Нарушение энергетического метаболизма при хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда

Работа миокарда зависит от энергетического обмена в КМЦ. В норме между потребностью и возможностью доставки кислорода к КМЦ имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функционирование клеток миокарда. Для продукции энергии в нормально функционирующем КМЦ субстратами служат свободные жирные кислоты (СЖК) и глюкоза [73]. Глюкоза вначале подвергается анаэробному гликолизу с образованием небольшого (около 10 %) количества аденозинтрифосфата (АТФ) и пирувата, а затем пируват поступает в митохондрии, где с помощью пируватдегидрогеназного комплекса (ПДК) подвергается окислительному декарбоксилированию с образованием ацетил-коэнзима А (ацетил-КоА). СЖК, поступая в цитоплазму КМЦ,

преобразуются в ацил-коэнзим А (ацил-КоА) жирных кислот (ЖК), который затем подвергается бета-окислению в митохондриях с образованием ацетил-КоА. Образующийся в ходе метаболизма глюкозы и СЖК ацетил-КоА поступает в цикл Кребса, где и синтезируется АТФ [9]. При ХСН происходит нарушение образования энергии, снижается функция миокарда [123, 240, 238], развивается так называемое «метаболическое ремоделирование миокарда» – патологические изменения, связанные с избыточной активацией ЖК в КМЦ [271].

При метаболизме СЖК требуется на 10% больше кислорода [217] по сравнению с метаболизмом углеводов, поэтому в условиях ишемии миокарда ослабляются процессы окислительного фосфорилирования и источником образования энергии становится анаэробный гликолиз. В условиях дефицита образования энергии в КМЦ развивается ацидоз в результате повышения продукции лактата и внутриклеточного содержания ионов водорода [125]. Это ведет к увеличению накопления натрия и кальция, избыток которых еще больше нарушает функцию миокарда [99, 188, 261]. Метаболизм КМЦ может изменяться в зависимости от стадии ХСН. Некоторые изменения носят компенсаторный характер, что способствует уменьшению метаболических нарушений, другие еще больше угнетают процессы энергооборазования в миокарде [146]. Так, в начальной стадии СН скорость окисления ЖК или сохраняется на прежнем уровне, или возрастает, тогда как скорость окисления глюкозы снижается [261]. При прогрессировании ХСН митоходриальные метаболические процессы нарушаются в большей степени, что проявляется снижением окисления как ЖК, так и глюкозы. Чтобы поддержать образование АТФ на достаточном уровне, метаболизм смещается в сторону гликолиза, который становится основным источников образования энергии.

На протяжении последних десятилетий были предприняты многочисленные попытки поиска лекарственных препаратов, которые могли бы повлиять на энергетический метаболизм в миокарде. Однако в настоящее время фактически не существует доказательств положительного влияния лекарственной терапии, направленной на коррекцию метаболических нарушений при ХСН.

Коэнзим Q10 – вещество эндогенной природы, необходимое для синтеза АТФ в ходе окислительного фосфорилирования в митохондриях. Как показали исследования, митохондрии являются основным источником активных форм кислорода (АФК). ХСН сопровождается не только избыточным производством АФК, но и угнетением антиоксидантных систем миокарда. Известно, что наибольшее количество коэнзима Q10 содержится в тканях с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью, таких как сердце, печень, почки и мышцы [6, 53]. В КМЦ содержание коэнзима Q10 выше, чем в тканях других органов, что объясняется наибольшими энергетическими потребностями миокарда.

Биологическая роль коэнзима Q10, как важнейшего переносчика электронов в транспортной цепи (в процессе окислительного фосфорилирования), известна давно [53]. Исследования последних лет показали, что коэнзим Q10 играет важное значение в процессах нормального функционирования контрактильных протеинов КМЦ, поддержании ионного гомеостаза, сохранении потенциала мембраны митохондрий [226].

Препараты, способные предотвращать гиперсинтез АФК, влияющие на интенсивность реакций перекисного окисления, повышающие активность эндогенных антиоксидантных систем, восстанавливающие энергетический потенциал и способные стабилизировать метаболические процессы в клетках, являются перспективными для лечения пациентов с ХСН [18].

Однако до настоящего времени механизм действия препаратов коэнзима Q10 (убидекаренона) при ХСН, развивающейся и прогрессирующей на фоне перенесенного ИМ, его влияние на процессы воспаления и ремоделирования в миокарде ЛЖ недостаточно изучены. В связи с чем сохраняется актуальность в оценке влияния убидекаренона на течение ХСН, процессы воспаления и ремоделирования миокарда у больных, после перенесенного ИМ.

1.1.3 Дисфункция эндотелия – сопряженное звено хронической сердечной недостаточности

Одной из причин развития и прогрессирования ХСН является ухудшение способности сердца к наполнению или расслаблению, связанное с повреждением миокарда и дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем, а также может быть результатом резкого снижения синтеза NO эндотелиальными клетками сосудов [17]. Избыточное образование NO при ХСН вначале имеет компенсаторное значение, направленное на поддержание адекватной перфузии тканей, затем избыток NO способствует усугублению ЭД путем активации апоптоза, подавления угнетения сократительной функции миокарда [10].

D. Fischer и соавторы, показали, что поражение эндотелия сосудов играет центральную роль в развитии и прогрессировании ЭД [195, 144]. Одним из ключевых звеньев СС континуума является ЭД. Эндотелий играет ведущую роль в поддержании нормального тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток в стенке сосудов [133].

ЭД при ХСН связана с длительно существующей гемодинамической перегрузкой, атеросклеротическим поражением в случае ишемического генеза, гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатико-адреналовой системы (САС), нарушением баланса в выработке эндотелиоцитами вазодилатирующих и вазоконстрикторных веществ. При ЭД происходит нарушение образования или блокада релаксации NO [14]. Основная роль эндотелия, как нейроэндокринного органа, заключается в обеспечении дилатации сосудистого русла, необходимой для обеспечения потребностей периферической мускулатуры и внутренних органов [71].

При разных патологических состояниях (АГ, ИБС, ХСН) способность эндотелиальных клеток высвобождать вазодилатирующие факторы уменьшается, а образование вазоконстрикторов сохраняется или увеличивается, т.е. формируется дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов. Это состояние определяется как ЭД, которая является основным патогенетическим фактором в формировании и развитии

ХСН. По этой причине возникает необходимость коррекции ЭД при ХСН. Ключевая роль в патогенезе ЭД принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу [106], поэтому его антиоксидантная коррекция является перспективной при лечении больных с ХСН. Наиболее важным из них является NO — свободный радикал, образующийся в эндотелии из L-аргинина под действием кальций/кальмодулин-зависимой изоформы фермента NO-синтазы [48]. Активируя гуанилатциклазу, NO увеличивает образование циклического гуанозинмонофосфата (ц-ГМФ) в гладкомышечных клетках, тромбоцитах, что обуславливает расслабление сосудов, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток и тормозит активность тромбоцитов и макрофагов. Одним из патофизиологических механизмов развития СН является снижение синтеза NO эндотелиальными клетками сосудов [159]. Снижение выработки NO может способствовать прогрессированию СН, причем дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести СН (чем выше ФК ХСН, тем выраженнее ЭД связанная с дефицитом NO) [118].

Исследования последних лет доказали, что морфологическим субстратом ЭД является повышение количества циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в крови [103, 129].

По результатам исследования S. Damani и соавторов (США) было выявлено, что увеличение количества ЦЭК, может быть, в свою очередь предиктором развития ИМ. Вероятно, концентрация ЦЭК в периферической крови отражает степень повреждения эндотелия и может использоваться для оценки ЭД у больных с ОИМ [119].

Одним из средств медикаментозной коррекции ЭД являются препараты коэнзима Q10. По результатам исследования В.П. Михина и соавторов (2010), в котором изучалась эффективность препарата коэнзима Q10, было выявлено, что применение «Кудесан» в дозе 60 мг/сут в составе комплексной терапии приводит к улучшению функции эндотелия в пробе с реактивной гиперемией [54]. Сопоставимые результаты были получены в исследовании К.А. Алибейли, в которое были включены пациенты с ХСН, перенесшие ИМ. По результатам исследования у пациентов, получавших в дополнение к стандартной терапии «Кудесан», отме-

чалось улучшение переносимости физических нагрузок, улучшение функции эндотелия [4].

1.2. Клинические аспекты течения хронической сердечной недостаточности после инфаркта миокарда

Течение постинфарктного ремоделирования миокарда имеет разнонаправленный характер и может продолжаться недели или месяцы. При отсутствии признаков СН и незначительном изменении геометрии ЛЖ выделяют адаптивный вариант ремоделирования ЛЖ. Это проявляется тенденцией к уменьшению размеров полости ЛЖ, поддержанием удовлетворительной контрактильности и стабилизацией миокардиального стресса. Адаптивное постинфарктное ремоделирование развивается при небольших размерах ИМ. Тогда как при обширных и трансмуральных ИМ часто имеет место прогрессирующее ремоделирование с дополнительным увеличением объема и дальнейшим измененим геометрии ЛЖ [76 нов]. На поздних стадиях ремоделирования происходит увеличение систолического индекса сферичности, превосходящее увеличение диастолического индекса сферичности. Таким образом, изменяется нормальная эллипсоидная форма ЛЖ, в результате происходит уменьшение ударного объема и расширение ЛЖ. Дилатация ЛЖ, возникающая при обширном ИМ, не пропорциональна приросту ММ, как следствие развивается эксцентрическая гипертрофия миокарда [15].

У ряда пациентов после ИМ развивается неблагоприятное ремоделирование ЛЖ, что сопровождается увеличением иКДО, прогрессированием течения ХСН, и приводит к частым госпитализациям.

Однако у других пациентов клинически значимая ХСН не развивается или активируется процесс обратного ремоделирование ЛЖ. Поврежденный миокард ЛЖ после проведения реперфузии, претерпевает изменения – уменьшение объемов полости ЛЖ и восстановление формы. Эти процессы определяется размером, локализацией, глубиной ишемического поражения, наличием оглушенного миокарда, просветом инфаркт-связанной артерии [3].

Основным фактором обратного ремоделирования у пациентов с ИМ является эффективный микроваскулярный кровоток в инфарктной зоне. Независимо от размеров зоны дисфункции, вскоре после восстановления кровотока в бассейне инфаркт-связанной артерии отмечается развитие обратного ремоделирования.

Методы лечения для предотвращения неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и содействия обратному ремоделированию включают раннюю реваскуляризацию, фармакотерапию, направленную на нейрогормональную блокаду, и аппаратную терапию, которая направлена на решение проблемы желудочковой диссинхронии.

По данным некоторых исследований, развитие ремоделирования происходит независимо от методов реперфузии [7]. Также были определены факторы, влияющие на прогноз развития ремоделирования у больных ИМ, выявлена взаимосвязь между степенью ремоделирования ЛЖ и пиковым уровнем повышения креатинфосфокиназы (КФК), индексом нарушения локальной сократимости в зоне ИМ, просветом инфаркт-связанной артерии, исходным КДО [4, 7, 102]. Особое внимание привлекает наличие жизнеспособного миокарда в периинфарктной зоне.

Так, по результатам исследований J.S. Hochman и соавторов было выявлено, что участки жизнеспособного миокарда в области эпикарда способствуют сохранению или уменьшению дилатации ЛЖ [160].

В исследование Michael R. Zile и соавторов, которое продолжалось в течение 13 лет, был включен 3181 пациент. По результатам исследования было выявлено, что наличие дилатации и гипертрофии ЛЖ было ассоциировано с более высоким риском развития СН (32%, 34% соответственно), чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ (17%, $p < 0{,}001$). В подгруппах с нормальным объемом и массой ЛЖ, но значением относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ выше 0,42 имели более высокий риск развития СН (21%), чем пациенты с нормальной геометрией ЛЖ (15%; $p = 0{,}011$). Учитывая полученные данные был сделан вывод о влиянии объема, массы, геометрии ЛЖ на прогноз при ХСН [287].

С целью оценки клинического течения ХСН необходимы физикальные данные, ТШХ и ШОКС для выявления симптомов и клинических признаков ХСН. На основании данных клинических признаков и симптомов можно судить о тяжести ХСН.

1.2.1 Качество жизни больных с сердечной недостаточностью

КЖ — многофакторное понятие, отражающее уровень благополучия и удовлетворенности теми сторонами жизни, на которые влияют заболевания и их лечение. Составляющими КЖ являются физическое, психологическое, социальное и духовное благополучие человека [64, 258, 280]. A. McSweeny, предложил оценивать КЖ, основываясь на четырех аспектах (эмоциональном и социальном функционировании, повседневной активности и проведении досуга). N. Wenger, для оценки КЖ выделила 3 основных параметра (функциональная способность, восприятие, симптомы) и 9 подпараметров (ежедневный режим, социальная и интеллектуальная деятельность, восприятие общего состояния здоровья, симптомы основного и сопутствующих заболеваний, экономическое положение, материальное благосостояние, удовлетворенность жизнью). G. Coccо определял КЖ как индивидуальное соотношение своего положения в жизни общества в контексте его культуры и системы ценностей с целями данного индивидуума, его планами, возможностями и степенью неустройства [114]. Все большее внимание уделяется КЖ, связанному со здоровьем (health-related quality of life — HRQL) в мировой и отечественной практике. В зарубежной литературе понятие HRQL трактуется, как отражение воздействия заболевания и его лечения на представления пациента, меняющиеся под влиянием различных повреждающих факторов, функциональных стрессов, психологических и социальных воздействий [89]. А.А. Новик и соавторы определили КЖ, связанное со здоровьем, как «интегральную характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования здорового или больного человека, основанную на его субъективном восприятии» [59].

Целью любого лечения является приближение КЖ больных к уровню КЖ практически здоровых людей. В медицинской практике понятие КЖ используется в различных целях: для оценки эффективности различных методов лечения, оценки степени тяжести состояния больного, определения прогноза заболевания. КЖ является дополнительным критерием при подборе индивидуальной терапии. Также следует отметить, что оценка КЖ постепенно становится обязательным условием для клинического испытания лекарственных препаратов, медицинских технологий и методов лечения на любом этапе, включая II—IV фазы клинических исследований.

Актуальность изучения КЖ в кардиологии бесспорна. В первую очередь потому, что в настоящее время ИБС служит ведущей причиной инвалидности и смертности населения [60].

КЖ — динамический параметр, изменяющийся под воздействием ряда эндогенных и экзогенных факторов. Оценка КЖ больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) позволяет оценить влияние заболевания на физическое, психологическое и социальное функционирование больного, эффективность лекарственного препарата и метода лечения, судить о прогнозе течения и исходе заболевания.

«Золотым стандартом» общих методик оценки КЖ больных с патологией системы кровообращения считается опросник Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey (SF-36). Он используется для оценки КЖ в большинстве международных многоцентровых клинических исследований. SF-36 является общим опросником, изучающим разные аспекты КЖ пациента. Он состоит из 8 шкал, по которым проводится оценка физического, эмоционального, психического здоровья, жизнеспособности и социальной адаптированности пациента, содержит 36 пунктов для заполнения.

Оценка КЖ у пациентов с ХСН имеет большое значение для определения характера выраженности этого осложнения, определения прогноза и эффективности лечебных мероприятий. У всех пациентов с ХСН такие симптомы, как одышка, отеки, слабость, бессонница, снижение толерантности к физической нагрузке,

пожилой возраст, существенно влияют на общее состояние и его восприятие больными, что усугубляет симптоматику болезни. Депрессивный и тревожный синдромы при ХСН чаще встречаются у женщин. Высшее образование и высокие доходы ассоциируются с более высоким КЖ у больных ХСН [24].

B.A. Austin и соавторы, изучили показатели выживаемости и КЖ больных с ХСН. В исследование было включено 413 пациентов с ХСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ. КЖ оценивали с помощью Канзасского опросника по КМП, функциональные ограничения — по шкале ежедневной активности. За период наблюдения смертность составила 76%. Вне зависимости от пола, возраста, наличия хронической почечной недостаточности (ХПН), сахарного диабета (СД), АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) больные с ФВ менее 40% умирали чаще. КЖ по данным Канзасского опросника и показатели по шкале ежедневной активности незначительно отличались у пациентов обеих групп. По результатам исследования было выявлено, что ФК ХСН является прогностическим фактором КЖ больных [91].

F.C. Taylor и соавторы проанализировали результаты 29 опубликованных клинических исследований с применением физических тренировок за период с 1984 по 2004 г. Общее число пациентов с ХСН II—III ФК по классификации NYHA составило 1126 (мужчины и женщины старше 18 лет). Авторы сделали вывод, что на фоне применения тренировок у пациентов с ХСН достоверно возрастает максимальное потребление кислорода, увеличивается продолжительность и мощность выполняемых физических нагрузок, в том числе расстояние, проходимое в пробе с ТШХ. КЖ изучалось в 9 из 29 проведенных исследований. Основные показатели КЖ улучшились в 7 из 9 исследований. Следует отметить, что все позитивные изменения здоровья и КЖ происходили у пациентов, страдающих ХСН легкой и умеренной степени выраженности. Учитывая результаты многочисленных исследований, посвященных оценке КЖ, можно предполагать, что показатели КЖ обладают независимой прогностической ценностью и могут быть использованы при выборе стратегии и тактики лечения больного.

В последние годы улучшение КЖ считают одной из важнейших целей лечения пациентов при ССЗ, что нашло отражение в отечественных рекомендациях [51].

Повышенный интерес специалистов вызывает проблема приверженности лечению, что обусловлено важностью регулярного лечения больных с целью предотвращения рецидивов и обострений заболеваний. Известно, что многие пациенты самостоятельно прекращают лечение, назначенное врачом, не соблюдают режим терапии, пропуская прием препаратов или принимают недостаточные дозы лекарств. Побочные эффекты лекарственных препаратов, их высокая стоимость могут отрицательно влиять на КЖ пациентов [141].

Психологическое состояние больных, перенесших ИМ, оказывает существенное влияние на совокупное КЖ больных. C.M. Dickens и соавторы, изучали взаимосвязь тревоги и депрессии, появившихся в течение 6 месяцев после ИМ, и физического компонента КЖ (SF-36) через 6 и 12 месяцев после госпитализации. По результатам наблюдения у пациентов с постинфарктными депрессивными состояниями отмечались более низкий уровень КЖ и более низкая трудоспособность, эти пациенты также предъявляли большее количество общих и кардиологических жалоб [128]. Депрессивные состояния препятствуют выполнению врачебных рекомендаций по изменению образа жизни – соблюдению низкохолестриновой диеты, повышению физической активности, отказу от курения, обучению приемам психологического самоконтроля [139]. В ходе длительного наблюдения после ИМ установлено, что беспокойные замкнутые люди с пониженным настроением и сниженной ФВ ЛЖ чаще умирают либо переносят повторный ИМ [126]. В исследовании, проведенном в Швеции, при изучении КЖ больных через 5 и 12 месяцев после ИМ в сравнении с популяционной нормой выявлено выраженное ухудшение КЖ во всех сферах жизнедеятельности больных (снижение по всем шкалам опросника SF-36). Также были выявлены различия в оценке КЖ среди мужчин и женщин. У женщин отмечались более высокие показатели психического статуса, а у мужчин — физического [105].

В настоящее время ведущее место в мировой клинической практике при лечении ХСН занимают иАПФ, чему способствовали результаты многоцентровых клинических исследований, показавших снижение летальности, прогрессирования ХСН, частоты повторных госпитализаций и улучшение переносимости физических нагрузок в этой группе пациентов (исследования CONSENSUS, SOLVD) [236].

При изучении КЖ больных с ХСН большого внимания заслуживают исследования с применением хирургических вмешательств. Шведские исследователи U. Sartipy и соавторы в течение 2 лет наблюдали пациентов с низкой ФВ и аневризмой ЛЖ, которым было проведено хирургическое восстановление ЛЖ. Показатели КЖ значительно улучшились спустя 6 месяцев после операции: в физическом аспекте на 25% ($p < 0,01$), в психологическом на 37% ($p=0,003$). Спустя 2 года показатели физической работоспособности, в том числе пройденное расстояние (ТШХ), достоверно увеличилось на 41 м через 6 месяцев и на 57 м через 2 года ($p=0,03$) после перенесенного хирургического вмешательства [245].

Приведенные данные отражают необходимость комплексного изучения проблемы КЖ больных с ХСН и поиска путей оптимизации их лечения (хирургического, консервативного).

1.3 Фармакологическое регулирование течения постинфарктного ремоделирования, как причины прогрессирования сердечной недостаточности

1.3.1 Современные возможности фармакологической коррекции постинфарктного ремоделирования

Согласно рекомендациям ЕОК и национальным рекомендациям РКО (2016), все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить на две основные категории соответственно степени доказанности. Во-первых, средства, доказавшие способность к снижению смертности и заболеваемости при ХСН с выделением двух подгрупп: препараты, применяемые у всех больных – иАПФ,

БАБ, БРА, антагонисты рецепторов неприлизина (АРНИ), антагонисты альдостерона, ивабрадин и препараты, применяемые в особых клинических ситуациях – диуретики, сердечные гликозиды, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, антикоагулянты. Во-вторых, препараты, влияющие на активность СААС и РААС у больных в ранние и отдаленные сроки ИМ, что является одним из основных направлений в лечении и профилактике ХСН. С этой целью широко используются иАПФ, БРА, БАБ и антагонисты альдостерона.

ИАПФ относятся к первой линии препаратов в лечении ХСН. В метаанализе R.Garg и соавторов, была продемонстрирована способность иАПФ к снижению риска смерти больных ХСН [236]. В исследовании SAVE больным с бессимптомной дисфункцией ЛЖ назначался каптоприл в возрастающей дозировке, было выявлено достоверное снижение смертности, риска развития тяжелой ХСН, повторного ИМ [237]. ИАПФ в максимально переносимых дозах должны применяются у всех больных с ХСН I–IV ФК и с ФВ ЛЖ менее 40% для улучшения клинического течения, снижения риска повторных госпитализаций и смерти [43].

БРА в максимально переносимых дозах применяются у больных ХСН I–IV ФК с ФВ ЛЖ менее 40% для снижения комбинации риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН при непереносимости иАПФ. Применение кандесартана у больных с СНсФВ ЛЖ и с СНпФВ ЛЖ может снизить частоту госпитализаций, а при непереносимости иАПФ у таких больных кандесартан может быть препаратом выбора.

АРНИ – новый класс комбинированных препаратов (валсартан/сакубитрил) рекомендуются больным с ХСН II–III ФК с ФВ ЛЖ менее 40% и САД не менее 100 мм рт. ст.), при переносимости иАПФ (или БРА). В проведенном испытании со строгими критериями включения/ исключения, новое соединение (LCZ 696), показало превосходство по сравнению с иАПФ (эналаприл) в снижении риска смерти и госпитализации по поводу СН [300].

По результатам большого количества исследований было выявлено, что длительное применение БАБ приводило к снижению общей смертности, внезап-

ной смерти, повторного ИМ, тяжелых желудочковых нарушений ритма (ЖНР) [42, 136]. БАБ уменьшают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарный кровоток, способствуют уменьшению ишемии и ограничению размеров зоны некроза. Предпочтение отдается селективным БАБ [56]. БАБ могут быть назначены больным СН с промежуточной фракцией выброса ЛЖ (СНпФВ) и СНсФВ ЛЖ с целью уменьшения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и выраженности гипертрофии ЛЖ. Карведилол (α-β-адреноблокатор), помимо снижения ЧСС, оказывает положительное влияние на показатели релаксации ЛЖ у пациентов с СНсФВ ЛЖ (класс рекомендаций IIb, уровень доказанности С) [43]. Результаты исследования SENIORS продемонстрировали способность небиволола снижать риск госпитализаций и смерти больных с СНпФВ ЛЖ (класс рекомендаций IIa, уровень доказанности С) [145].

По рекомендациям РКО и ЕОК назначение антагонистов альдостерона (спиронолактона, эплеренона) показано больным, перенесшим ИМ, с ФВ менее 40 % в сочетании с симптомами СН или страдающих СД [42, 136]. В исследовании EPHESUS, в котором принимали участие пациенты с ИМ, осложненным развитием ОСН или дисфункцией ЛЖ, было выявлено положительное влияние антагонистов альдостерона на течение отдаленного периода ИМ [228]. Наибольший эффект от терапии эплереноном был отмечен при его раннем назначении на 3–7-и сутки после ИМ [85]. По данным M. Hayashi и соавторов (2003), раннее назначение спиронолактона больным с первичным передним ИМ позволяет предотвращать ремоделирование ЛЖ за счет подавления активности синтеза миокардиального коллагена [158].

Блокатор If -каналов синусового узла – ивабрадин замедляет ЧСС путем ингибирования If-каналов в синусовом узле. Ивабрадин уменьшает комбинированную конечную точку смертности и госпитализации по поводу СН у пациентов с симптоматической СНнФВ ЛЖ и ФВ менее 35%, с синусовым ритмом и ЧСС более 70 уд/мин, у пациентов получавших лечение БАБ в максимально переносимой дозе, иАПФ (или БРА) и антагонистами альдостерона [265]. По результа-

там ретроспективного анализа было выявлено положительное влияние ивабрадина на выживаемость [107].

В настоящее время существует два традиционных направления в лечении ХСН: влияние на гемодинамические нарушения и нейрогормональную активацию. Все большее внимание привлекают новые терапевтические подходы с учетом патогенеза ХСН – влияние на воспаление и метаболические нарушения. Метаболические нарушения – это биологический ответ на повреждение [131].

Продолжается поиск новых лекарственных препаратов для лечения больных с ХСН после перенесенного ИМ. Одним из перспективных направлений в лечении ХСН является коррекция нарушений энергетического метаболизма. Наиболее перспективными представляются триметазидин и препараты коэнзима Q10 [42].

1.3.2 Возможности метаболических препаратов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

Триметазидин является миокардиальным цитопротектором, представляющий ингибитор митохондриальной длинноцепочечной 3–кетоацил-КоА-тиолазы. Его действие направлено на стабилизацию энергетического метаболизма клеток путем оптимизации использования кислорода миокардом в условиях ишемии за счет усиления аэробного гликолиза и уменьшения интенсивности окисления ЖК. Под влиянием триметазидина в КМЦ предотвращается снижение внутриклеточного содержания АТФ, уменьшается внутриклеточный ацидоз и накопление ионов натрия и кальция, происходит улучшение процессов окислительного фосфорилирования, уменьшение продукции митохондриями СР. У больных под влиянием терапии триметазидином отмечаются уменьшение размеров ЛЖ, улучшение систолической функции ЛЖ, что связано с улучшением состояния ишемизированных КМЦ. Назначение триметазидина целесообразно при ХСН ишемического генеза, при гибернации миокарда. На фоне терапии триметазидином достоверно уменьшается частота ангинозных приступов, повышается толерантность к физической нагрузке [27].

Другим средством, влияющим на энергетический метаболизм в миокарде, является коэнзим Q10 – мощный антиоксидант. В экспериментальных исследованиях показаны разнообразные эффекты препаратов коэнзима Q10: уменьшение окисления липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), улучшение функции эндотелия и вазодилатации, уменьшение реперфузионного повреждения клеток, стабилизация мембран клетки, снижение активности провоспалительных цитокинов [275].

Коэнзим Q10 (убихинон) является коферментом, который участвует в цепи клеточного окисления, в дыхательной цепи, в окислительно-восстановительной цепи в переносе электронов (водорода) и выделении АТФ. Убихиноны способны окислять и восстанавливать биосубстраты, а также связывать возникающие в клетках активные радикальные частицы [53, 192, 199].

Кофермент Q10 вырабатывается в организме человека постоянно, начиная с рождения, однако после 30 лет его эндогенный синтез снижается. Абсолютно необходимым условием жизни человека является постоянное присутствие этого природного вещества в клетках человека в достаточном количестве. Главное, что заменить это вещество не может ни одно другое. Источником кофермента Q являются растительные и животные ткани, в которых интенсивно протекают окислительно-восстановительные процессы (рыба, сердце, печень), в овощах (брокколи и шпинате), сое и других бобовых, в растительных маслах (рапсовом, кунжутном, соевом) [199].

В последние годы была выявлена взаимосвязь между низким уровнем коэнзима Q10 в крови и развитием СС патологии [60]. Как показали исследования, проведенные с использованием метода жидкостной хроматографии, практически все системы организма недополучают убихинон. В основе этого лежат три основные причины: недостаточное поступление его с пищей, повышенная потребность организма (перегрузки, стрессы, гиперметаболические состояния) и нарушение синтеза (в том числе из-за дефицита витаминов). Снижение уровня выработки коэнзима Q10 может быть связано с дефицитом витаминов, а также с приемом определенных препаратов, например статинов – препаратов, блокирующих обра-

зование холестерина, особенно ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы. Существует мнение о том, что при применении статинов следует одновременно назначать коэнзим Q10 [256].

В 1993 г. были опубликованы результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования C. Morisco с соавторами, продолжавшееся 1 год, в которое был включен 641 пациент с застойной СН (III–IV ФК NYHA), принимавшие или коэнзим Q10 в дозе 2 мг/кг в сутки (основная группа), или плацебо (контрольная группа). Через год у всех пациентов, принимавших коэнзим Q10, значительно уменьшились тяжесть симптомов и частота госпитализаций по причине СН при отсутствии улучшений в группе плацебо [209]. В работе S.L. Molyneux и соавторов было показано, что снижение концентрации коэнзима Q10 в плазме ниже 0,63 мкг/мл (0,73 мкмоль/л) является независимым фактором ухудшения прогноза клинического течения ХСН [208]. Эндогенное введение коэнзима Q10 обеспечивает повышение его содержания в крови и миокарде и приводит к улучшению сократительной функции ЛЖ [180]. В последние годы большое внимание уделялось оценке КЖ у пациентов с ХСН на фоне терапии коэнзимом Q10. В проспективное плацебо-контролируемое исследование M. Berman и соавторов были включены пациенты с терминальной ХСН, ожидающие трансплантации сердца. В группе пациентов, получающих коэнзим Q10 в дополнение к стандартной терапии, отмечалось уменьшение проявления клинических симптомов, улучшение КЖ, определяемых по данным ТШХ и опросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) [98].

В 2013 г. были опубликованы результаты мета-анализа 13 исследований. Было показано, что назначение коэнзима Q10 в дозе 100 мг в сутки в течение 12 недель сопровождалось увеличением ФВ ЛЖ на 3,67% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,60% – 5,74%) и уменьшением ФК ХСН на -0,30 % (95% ДИ: -0,66–0,06) [147]. В базе систематических обзоров Cochrane были опубликованы результаты мета-анализа, не подтверждающие снижение общей смертности, увеличения ФВ ЛЖ при назначении пациентам с ХСН коэнзима Q10, однако отмечалось уменьшение ФК ХСН [115].

В рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата «Кудевита» (коэнзима Q 10), проведенного Д.М. Ароновым и соавторами в РФ, было включено 40 пациентов с ХСН II—III ФК, перенесшие в анамнезе ИМ, с ФВ ЛЖ менее 45% (Симпсон) по данным ЭХОКГ. В группе пациентов, получавших препарат коэнзима Q10 в дополнение к стандартной терапии в течение трех месяцев отмечалось улучшение ЭХОКГ показателей (систолический объем ЛЖ уменьшился на 4,3%, ФВ увеличилась на 3,7% ($p < 0,05$), достоверно уменьшился градиент давления на уровне правый желудочек/правое предсердие (ПЖ/ПП) на 3,8% ($p < 0,05$). В контрольной группе никаких изменений не было зафиксировано. Однако по данным анкетирования (шкала ШОКС, опросник по оценке КЖ по Д.М. Аронову) в обеих группах не было выявлено изменений [8].

По результатам исследования К.А. Алибейли и соавторов выявлено, что низкие уровни коэнзима Q10 ассоциированы с более тяжелым течением ХСН. По результатам доплерометрии плечевой артерии в условиях пробы с реактивной гиперемией была выявлена ЭД. В исследовании была выявлена прямая корреляционная зависимость между ЭД и концентрацией коэнзима Q10 в плазме крови. Также было выявлено, что добавление коэнзима Q10 к стандартной фармакотерапии больных ХСН позволяет улучшать эндотелиальную функцию и КЖ пациентов [70].

В открытом рандомизированном исследовании, проведенном А.В. Харченко и соавторами, в котором изучали клиническую эффективность применения коэнзима Q10 и триметазидина у 60 больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения, было выявлено, что комплексная терапия с включением «Кудесан» в дозе 60 мг/сут приводит к уменьшению частоты приступов стенокардии и потребности в сублингвальных нитратах на 42,1% к концу 1-го месяца и на 83,4% - к концу 2-го месяца терапии. Антиангинальный эффект был несколько больше чем у триметазидина, и сохранялся более месяца после отмены препаратов. Авторы отметили уменьшение содержания конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), частичное восстановление функции эндотелия, улучшение параметров гемодинамики, диастолической функции ЛЖ [80].

Улучшение функции эндотелия было также выявлено в двойном слепом контролируемом исследовании L. Tiano и соавторов, в котором пациенты с ИБС получали коэнзим Q10 в дозе 300 мг/сут в течение 1 месяца по сравнению с контрольной группой получавшие плацебо. Применение коэнзима Q10 вызывало достоверное увеличение эндотелийзависимой релаксации плечевой артерии [266]. По результатам R.B. Singh и соавторов, добавление коэнзима Q10 в дозе 120 мг/сут к стандартной терапии в течение года после ОИМ приводит к достоверному снижению частоты развития СС осложнений по сравнению с контрольной группой (24 и 45% соответственно), в том числе нефатального ИМ [255].

В исследование Кудесник, в которое было включено 148 пациентов с ХСН все пациенты в дополнение к стандартной терапии получали «Кудесан» в форме капель 3% или плацебо в течение 24 недели. По результатам исследования было выявлено, что у пациентов, получающих в дополнение к стандартной терапии коэнзим Q10, отмечается улучшение клинического состояния по шкале ШОКС и КЖ, переносимости физических нагрузок (прирост дистанции ТШХ), увеличение ФВ ЛЖ, уменьшение размеров ЛЖ, снижение уровня NT-proBNP [50].

Таким образом, проведенные исследования немногочисленны, неоднородны по срокам включения в исследования после перенесенного ИМ, по тяжести клинических проявлений ХСН и длительности наблюдения. Ряд исследований, посвященных изучению влияния терапии коэнзимом Q10, завершились неуспешно [171]. Вероятно, причиной недостаточной эффективности терапии, являлось использование низких доз препаратов коэнзима Q10, а также отсутствие адекватной базисной терапии ХСН [169].

До настоящего времени механизм действия убидекаренона при ХСН, развивающейся и прогрессирующей на фоне перенесенного ИМ, его влияние на процессы воспаления и ремоделирования в миокарде ЛЖ недостаточно изучены, результаты порой противоречивы. В связи с чем проведение работы является актуальным и перспективным.

1.3.3 Фармакокинетика лекарственных средств коэнзима Q10

Коэнзим Q10 практически нерастворим в воде, что ограничивает его биологическую доступность при пероральном введении [274]. Кроме того, коэнзим Q10 имеет относительно большую молекулярную массу, что затрудняет проникновение подобных веществ через клеточные мембраны [52].

В настоящее время известно, что концентрация коэнзима Q10 в крови при пероральном применении зависит от лекарственной формы. По данным некоторых авторов, для препаратов коэнзима Q10, применяемых перорально, характерно достаточно медленное и неполное всасывание. Время достижения максимальной концентрации (T max) препаратов коэнзима Q10, как правило, наблюдается через 6–8 ч. Фаза спада длится от 6 до 12 ч. после достижения пика плазменной концентрации. Значения периода полувыведения (T ½) препаратов коэнзима Q10 в разных исследованиях варьируют от 21 до 48 ч. [50, 76]. В исследовании на крысах, проведенном Е.И. Калениковой с соавторами, максимальные концентрации при применении солюбилизированного раствора коэнзима Q10 достигались через 3–4 ч. и составляли около 600 нг/мл плазмы [38]. При пероральном применении коэнзим Q10 в виде солюбилизированного раствора отмечалось повышение относительной биодоступности в 2,64 раза. При пероральном приеме препарата «Валеокор-Q10» время достижения максимальной концентрации коэнзима Q10 в плазме составляло 1 ч. По результатам исследований по оценке биодоступности различных препаратов коэнзима Q10, биодоступность препарата в мягких желатиновых капсулах в виде масляного раствора выше в 3,6 раза по сравнению с порошком в твердых желатиновых капсулах [288]. При оценке биодоступности препарата «Валеокор-Q10», было выявлено, что более быстрое и полное всасывание коэнзима Q10 в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) достигается при его использовании в лекарственной форме инновационной наносистемы, представляющей собой твердую дисперсную систему полиэтиленгликоля и коэнзима Q10 [41].

В исследовании другого препарата, содержащего коэнзим Q10 («Кудесан») (ЗАО «АКВИОН», Москва, РФ) оценивали изменение концентрации коэнзима Q10 в крови и миокарде млекопитающих при длительном введении препарата и

после его отмены. Животным (крысам) ежедневно в течение 6 недель вводили 0,33 мл/кг препарата «Кудесан». Содержание коэнзима Q10 в сыворотке крови и миокарде крыс определяли через 3 и 6 недель введения препарата и спустя 2 и 6 недель после его отмены. По результатам исследования было выявлено, что содержание коэнзима Q10 в сыворотке крови крыс достоверно возрастало в 12–15 раз по сравнению с контролем. Однако после прекращения введения коэнзима Q10 его содержание в сыворотке крови через 2 недели многократно снижалось, достигая исходного уровня, к концу 6-й недели. По окончании исследования был сделан вывод, что введение коэнзима Q10 приводит к многократному увеличению его содержания в плазме крови и менее выраженному увеличению его уровня в миокарде [38]. Таким образом, назначение высоких доз коэнзима Q10 не ведет к пропорциональному этим дозам увеличению содержания коэнзима Q10 в ткани миокарда.

Принимая во внимание результаты проведенных многочисленных исследований вопрос подбора доз препарата, о лекарственной форме, длительности применения требует дальнейшего изучения и индивидуального подхода к лечению пациентов с ХСН после перенесенного ИМ.

ГЛАВА 2
МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика больных, включенных в исследование. Критерии включения и критерии исключения из исследования

В исследование было включено 120 больных с ХСН II-III ФК, перенесших ИМ в срок не более 6 месяцев назад на момент включения пациента в исследование. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» и требованиям, изложенным в основных нормативных документах РФ по клиническим исследованиям, и было одобрено локальным этическим комитетом СЗГМУ им. И.И. Мечникова (протокол № 4 от 11.04.2012 г.).

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты с ХСН II-III ФК, после перенесенного ИМ.
2. Срок не более 6 месяцев после перенесенного ИМ на момент включения.
3. Возраст пациента до 75 лет.
4. Подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ от участия в исследовании.
2. Временной интервал после перенесенного ИМ более 6 месяцев.
3. Возраст пациента 75 лет и старше.
4. Выраженная брадикардия с ЧСС менее 50 ударов в минуту.
5. Острый гломерулонефрит.
6. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения.
7. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

8. Онкологические заболевания.
9. Наличие тяжелых нарушений почечной функции.
10. Инфекционные, аутоиммунные и системные заболевания.
11. Нарко- или алкогольная зависимость.

Кроме группы пациентов с ХСН II-III ФК (120 больных) в исследование была включена группа сравнения, состоявшая из 30 человек с АГ, без ХСН: 11 мужчин и 19 женщин в возрасте 60,5±6,2 лет. С целью изучения содержания коэнзима Q10 в плазме крови исходно и после назначения убидекаренона.

Пациенты с ХСН II-III ФК были распределены методом блочной рандомизации 2×2 в две группы: 1 группа (основная) – 60 больных, которые получали оптимально подобранную медикаментозную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ИБС и ХСН [51, 56] и дополнительно убидекаренон («Кудевита») в дозе 120 мг в сутки (2 капсулы (по 30 мг в капсуле) утром и 2 капсулы вечером); 2 группа (контрольная) – 60 больных, получавшие только оптимально подобранную стандартную терапию. Завершили исследование 104 пациента, из них: 51 пациент из 1 группы и 53 – из 2 группы. За время проспективного наблюдения 4 пациента выбыли из исследования по следующим причинам: 1 пациент – потеря контакта (судьба не известна), 1 пациент – отказ от повторного взятия крови, 2 пациента – отказ от дальнейшего наблюдения. Кроме того, 1 пациент был исключен из исследования в связи с нарастанием ХПН, которая была у пациента с хроническим заболеванием почек и связана с контраст-индуцированной нефропатией (плановое чрескожное вмешательство через месяц после включения пациента в 1 группу) и отменой «Кудевита»; 11 пациентов были исключены из исследования в связи с нарушением комплайнса (нарушением режима применения лекарственных препаратов).

Среди пациентов, включенных и завершивших исследование (104 человека), преобладали мужчины (67,3%). Пациенты 1 и 2 группы не различались по полу и возрасту (средний возраст в 1 группе составлял 61,0 (52,0; 65,0) лет, во 2 группе – 60,0 (55,5; 65,0) лет ($p>0,05$). У большинства пациентов как 1, так и 2 группы были выявлены следующие факторы риска ИБС: АГ (88,5%), курение

(47,1%), избыточная масса тела (18,3%), СД (13,5%). Течение заболевания осложнилось развитием ЖНР высоких градаций у 15,4% больных (таблица 1).

Основные классы лекарственных средств, которые принимали пациенты, включенные в исследование представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов при включении в исследование

Характеристика	Все больные N=104	1 группа N=51	2 группа N=53
Мужской пол, n (%)	70 (67,3)	34 (66,7)	36 (67,9)
Женский пол, n (%)	34 (32,7)	17 (33,3)	17 (32,1)
Возраст, лет; Me (25%; 75%)	61,0 (54,0; 65,0)	61,0 (52,0; 65,0)	60,0 (55,5; 65,0)
АГ, n (%)	92 (88,5)	44 (86,3)	48 (90,6)
Q-образующий ИМ, n (%)	63 (60,6)	34 (66,7)	29 (54,7)
Повторный ИМ, n (%)	5 (4,8)	(3,9)	3 (5,7)
Стенокардия I-II ФК, n (%)	16 (15,4)	9 (17,6)	7 (13,2)
Систолическое АД, мм рт. ст. Me (25%; 75%)	130,0 (120,0; 150,0)	132,5 (120,0; 150,0)	130 (120; 154)
Диастолическое АД, мм рт.ст., Me (25%; 75%)	90,0 (80,0; 100,0)	80,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 98,0)
ЧСС, в минуту, M±SD	92,0±6,5	90,4±6,9	93,5±5,8
Сахарный диабет II типа, n (%)	14 (13,5)	11 (21,6)	3 (5,7)
Курение, n (%)	45 (43,3)	24 (47,0)	21 (39,6)
Наследственность, n (%)	55 (57,2)	31(60,7)	24(45,2)
ХСН II ФК, n (%)	95 (91,3)	46 (90,2)	49 (92,5)
ХСН III ФК, n (%)	9 (8,7)	5 (9,8)	4 (7,5)
ХОБЛ, n (%)	16 (15,4)	6 (11,8)	10 (18,9)
Хронические заболевания ЖКТ, n (%)	19 (18,3)	14 (27,5)	5 (9,4)
Хронические заболевания почек, n (%)	11 (10,6)	5 (9,8)	6 (11,3)
Цереброваскулярные заболевания, n (%)	10 (9,6)	4 (7,8)	6 (11,3)
Заболевания щитовидной железы, n (%)	2 (1,9)	2 (3,92)	0
ЖНР высоких градаций, n (%)	16 (15,4)	8(15,7)	8 (15,1)
Избыточная масса тела, n (%)	19 (18,3)	11 (21,6)	8 (15,1)

Таблица 2 – Медикаментозная терапия, проводимая пациентам, включенным в исследование, n (%)

Лекарственное средство	При включении		Через 3 мес.	
	1 группа N=51	2 группа N=53	1 группа N=51	2 группа N=53
Ингибиторы АПФ	47 (92,2)	50 (94,3)	47 (92,2)	49 (92,5)
β- адреноблокаторы	50 (98,0)	51 (96,2)	50 (98,0)	51 (96,2)
Ингибитор If-каналов (ивабрадин)	7 (13,7)	9 (17,0)	8 (15,7)	8 (15,1)
Антагонисты кальция	10 (19,6)	13 (24,5)	10 (19,6)	13 (24,5)
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	3 (5,9)	2(3,8)	3 (5,9)	4 (7,5)
Нитраты	6 (11,8)	8 (15,1)	7 (13,7)	6 (11,3)
Статины	50 (98,0)	49 (92,5)	48 (94,1)	49 (92,5)
Аспирин	50 (98,0)	51(94,3)	50 (98,0)	51 (94,3)
Клопидогрел	45 (88,2)	50 (94,3)	45 (88,2)	50 (94,3)
Тикагрелор	5 (9,8)	0	5 (9,8)	0
Антагонист альдостерона (спиронолактон)	36 (70,6)	39 (73,6)	34 (66,7)	36 (67,9)
Диуретики	27 (52,9)	26 (49,1)	29 (56,9)	31 (58,5)

2.2 Методы и сроки обследования больных

Наблюдение за пациентами продолжалось не менее 12 месяцев от момента включения в исследование. У всех больных оценивали клиническое течение, данные лабораторных и инструментальных исследований исходно (при включении в исследование), через 3, 6 и 12 месяцев.

Всем пациентам проводили оценку клинического состояния по шкале ШОКС (в модификации В.Ю. Мареева 2000 г.). Оценивали следующие клинические признаки и симптомы: одышка, отеки нижних конечностей, гепатомегалия, перебои в сердце, хрипы в легких, набухшие шейные вены, наличие ритма галопа, уровень САД. Максимально возможное количество баллов в итоге – 20, что соответствует терминальной ХСН, 0 баллов – полному отсутствию признаков ХСН. Согласно ШОКС I ФК ХСН определяли при 3 и менее баллов; II ФК – от 4 до 6 баллов; III ФК – от 7 до 9 баллов; IV ФК – более 9 баллов [56].

Все пациенты выполняли ТШХ исходно, на 3 и 12 месяцы исследования. В зависимости от пройденного расстояния за 6 минут согласно национальным рекомендациям РКО, общества специалистов по сердечной недостаточности

(ОССН) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН (2013) был определен ФК ХСН: у пациентов, прошедших от 426 до 550 м – I ФК ХСН; от 300 до 425 м – II ФК, от 150 до 300 м – III ФК, менее 150 м – IV ФК СН [56].

2.2.1 Методы лабораторных исследований

Всем пациентам исходно и через 3 месяца выполняли стандартное общеклиническое обследование, в том числе определяли содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), КФК, глюкозы, креатинина, липидограммы (общего холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП), электролитов крови.

Содержание ИЛ-6 – определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов «ИФА-ИЛ-6» ООО «Цитокин», (Россия) [267]. Референсный интервал у практически здоровых людей содержания ИЛ-6 составляет 1,3-8,3 пг/мл [34].

Содержание ИЛ-10 – методом ИФА с использованием набора реагентов «ИФА-ИЛ-10» произведенного ООО «Цитокин», (Россия). Референсные значения у практически здоровых людей содержания ИЛ-10 – менее 9,1 пг/мл [35].

Содержание MMP-9 и TIMP-1 – методом ИФА с использованием наборов фирмы «Bender Med Systems». Референсные значения для TIMP-1 в образцах сывороток среди практически здоровых людей составляют 11–743 нг/мл, для MMP-9 2–139,4 нг/мл [235].

Содержание галектина-3 и ST-2 – методом ИФА с использованием иммуноферментного анализатора «BIO-RAD» (Bio-Rad Laboratories, Inc.) с использованием стандартных тест-систем «R&D Systems». Набор предназначен для количественного определения человеческого галектина-3 «Human Galectin-3 ELISA» (Bender Med Systems, Австрия). Референсные значения для галектина-3 составляют 4,67-10,3 нг/мл, а средние значения составляют – 7,07 нг/мл [233]. Референсные значения для ST-2 составляют 18–35 нг/мл [260].

Для определения содержания маркеров методом ИФА проводили забор 6 мл венозной крови, полученную кровь центрифугировали, сыворотку замораживали и хранили при температуре – 200^0 С до проведения исследования.

Содержание NT-proBNP определяли методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа с помощью автоматического анализатора «Elecsys 2010» с использованием тест-систем «Roche». Референсными значениями для NT-proBNP для пациентов до 50 лет считали 300–450 пг/мл, 50–75 лет – 300–900 пг/мл [220].

Концентрацию вчСРБ определяли методом иммунотурбидиметрии с латексным усилением на частицах с помощью прибора «COBAS INTEGRA 400 plus» с использованием набора реактивов фирмы «Roche». Референсные значения вчСРБ составляют 0,9–3,0 мг/л [36].

ЦЭК определяли методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентно-меченых моноклональных антител к CD 45 и CD 146, как число ядерных клеток определенного размера, имеющих положительное связывание с антителами к CD146 и отрицательное – с антителами к CD 45 на проточном цитометре «CYTOMICS FC 500» (Beckman Coulter, США). Общее количество идентифицированных ЦЭК стандартизировали по отношению к концентрации $CD45^+$ лейкоцитов.

Определение содержания коэнзима Q10 проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с ультрафиолетовой детекцией на хроматографе «Agilent 1200». Кровь у пациентов забирали из кубитальной вены в пробирки с гепарином. Образцы защищали от воздействия света, и высоких температур. Хроматографическое разделение проводили на колонке «Zorbax Eclipse XDB-C18» 4,6×150 мм 5 микрон с соответствующей предколонкой. Содержание коэнзима Q10 определялся на длине волны 275 нм, среднее время удержания – 6,3 мин. Калибровочную кривую строили в диапазоне 0,1–8 мкг/мл. Перед каждым определением проводили определение контрольной концентрации 0,5 и 5 мкг/мл. Референсные значения по данным литературы – в диапазоне значений 0,8–1 мкг/мл (0,9–1,15 мкмоль/л), некоторые авторы дают интервал шире – 0,22–

2,31 мкмоль/л (0,19-1,99 мкг/мл) [218]. Пример хроматограммы стандартного образца коэнзима Q10 в стандартном растворителе представлен на рисунке 1.

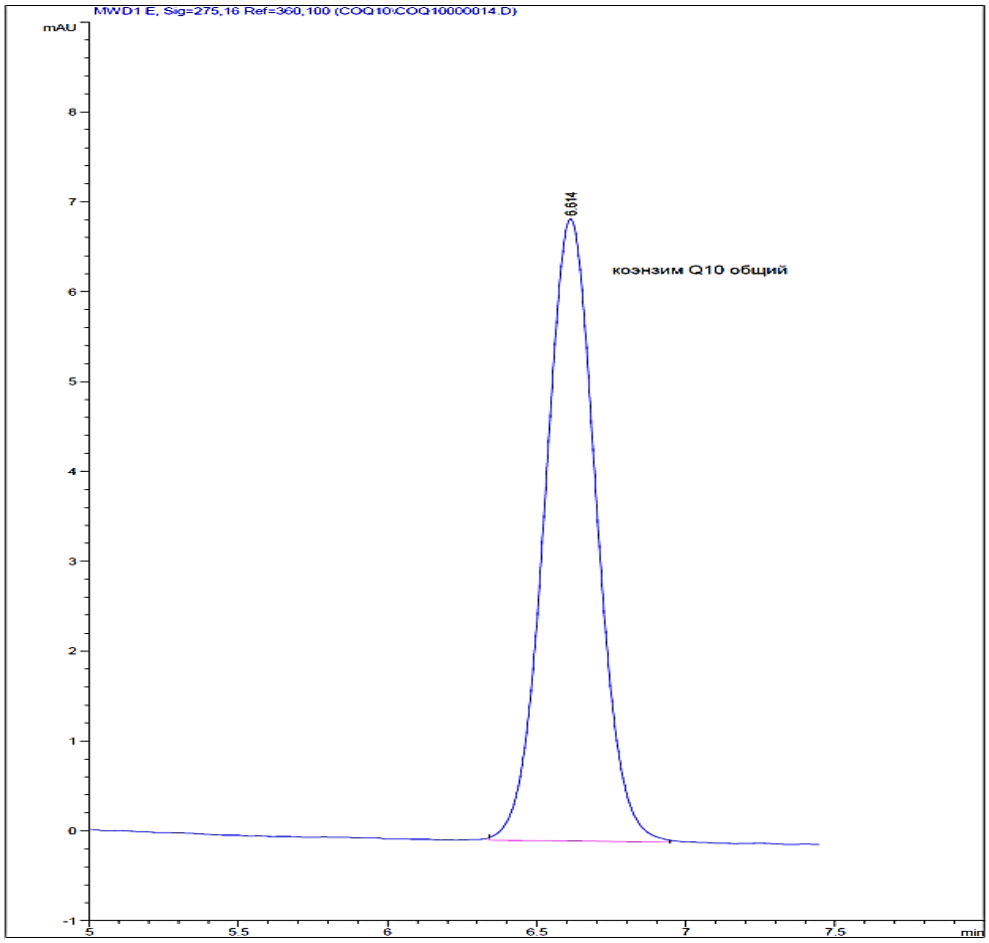

Рисунок 1 – Пример хроматограммы стандартного образца коэнзима Q10 в стандартном растворителе

Все исследования проводили на базе центральной клинико-диагностической лаборатории клиник СЗГМУ им. И.И Мечникова, (заведующий лабораторией д.м.н., Л.Б. Гайковая) и Центральной научно-исследовательской лаборатории СЗГМУ им. И.И. Мечникова (к.м.н., К.А. Загородникова).

2.2.2 Методы инструментального обследования

Всем пациентам исходно, через 3 и 12 месяцев регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), выполняли ЭХОКГ.

ЭКГ. Пациентам регистрировали ЭКГ с использованием электрокардиографа «CARDIMAX FX 2111» (Fukuda Denshi Co., Ltd., Япония), оценивали сердечный ритм, нарушения ритма и проводимости, наличие гипертрофии отделов сердца, очаговых изменений и их локализацию.

ЭХОКГ с допплерографией выполняли в соответствии с рекомендациями, по количественной оценке, структуры и функции камер сердца на экспертном аппарате «Vivid – 7», (General Electrics, США), с использованием датчика с переменной частотой 1,8/3,5 Мгц [21].

Исследование проводилось по стандартному ЭХОКГ протоколу с использованием следующих методик: двухмерная визуализация, М-режим, импульсно-волновая допплерография, постоянно-волновая допплерография, цветовое (допплеровское) картирование потока. Определяли следующие показатели и их индексы: толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, ОТС ЛЖ в М-режиме; ММ ЛЖ и иММ ЛЖ методом кубов; размеры ЛП и иЛП, КДР ЛЖ и иКДР ЛЖ, КДО ЛЖ и иКДО ЛЖ, КСО ЛЖ и иКСО двухплоскостным методом Симпсона. Также, оценивали глобальную сократимость ЛЖ (определение ФВ ЛЖ проводили модифицированным двухплановым методом Симпсона) и локальные нарушения ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по характеру трансмитрального кровотока, состояние псевдонормализации было уточнено контролем реверсивного потока в легочных венах [21, 168].

Основываясь на рекомендациях, по количественной оценке, структуры и функции камер сердца от 2012 г. определяли тип ремоделирования ЛЖ: концентрическая гипертрофия (увеличение ММ и ОТС ЛЖ); эксцентрическая гипертрофия (увеличение ММ при нормальной ОТС); концентрическое ремоделирование (нормальная ММ и увеличенная ОТС); нормальная геометрия ЛЖ (нормальная ММ и нормальная ОТС) [21].

С целью оценки функции эндотелия всем пациентам исходно, через 3 и 12 месяцев проводили периферическую артериальную тонометрию (ПАТ) на приборе «Endo-PAT 2000» (ITAMAR Medical Ltd., Израиль) и оценивали индекс реактивной гиперемии (RHI) и эластичность сосудистой стенки (AI). Данный ме-

тод рекомендован FDA (Американская ассоциация стандартов по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов), CE (Европейская ассоциация стандартов), CSA (Канадская ассоциация стандартов) для неинвазивной оценки ЭД и имеет доказательную базу, свидетельствующую о его высоких диагностических возможностях [92].

С помощью устройства фиксировали эндотелий-опосредованные изменения в цифровой форме. Система «Endo-PAT 2000» состояла из настольного корпуса и двух независимых датчиков (которые надевали на пальцы левой и правой руки), соединенных с пневмоэлектрическими трубками и пенопластовыми держателями пальцев. Настольный корпус системы соединяли с компьютером, в котором была установлена специальная программа управления системой «Endo-PAT 2000». Пациенту обеспечивали максимально возможный физиологический и эмоциональный покой. Регистрацию производили в положении лежа на спине. Необходимым условием для проведения исследования являлось исключение воздействия раздражающих факторов (разговоров, резких звуков и т.п.). Исследование проводили в течение 45 мин, из них: 15 мин – подготовка системы и пациента, включая разъяснение правил проведения исследования, ввод необходимых данных. Непосредственное исследование функции эндотелия устройством «Endo-PAT 2000» длится 15 мин. Из них 5 мин – запись исходного состояния (стабилизационный период); 5 мин – окклюзионный период, достигаемый путем нагнетания воздуха в манжету; 5 мин – постокклюзионный период, достигаемый путем выпускания воздуха из манжеты; 15 мин – время, для формирования заключения. Ответ на реактивную гиперемию вычислялся системой автоматически [92].

По результатам исследования автоматически вычислялся RHI – отношение относительных изменений объёмного кровотока на стороне окклюзии и стороне контроля с учетом коэффициента, зависящего от исходной амплитуды пульса и AI. О наличии ЭД судили при значении RHI менее 1,67. О наличии нарушения эластичности сосудистой стенки при значениях AI более 10.

Всем больным исходно, через 3, 12 месяцев проводили оценку качества жизни с помощью опросника SF-36, который включает в себя 36 пунктов,

сгруппированных в 8 шкал: 1. Физическое функционирование, т.е. способность выдерживать физические нагрузки (PF); 2. Ролевое физическое функционирование, отражает влияние физического состояния на повседневную деятельность (RP); 3. Интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность (BP); 4. Общее состояние здоровья (GH); 5. Общая активность, витальность (энергичность) (VT); 6. Социальное функционирование (SF); 7. Ролевое эмоциональное функционирование, характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE); 8. Психическое здоровье (MH). Шкалы с 1 по 4 характеризуют оценку пациентами своего физического здоровья, а в шкалах с 5 по 8 отражаются основные параметры психического здоровья. Пациенты оценивали свое состояние в баллах (от 0 до 100).

2.2.3 Характеристика препарата

Кофермент Q (ubidecarenone, ubiquinone, coenzyme Q10, убидекаренон, убихинон) — это группа коферментов — бензохинонов, содержащих хиноидную группу (обозначение литерой «Q») и несколько изопрениловых групп (например, 10 в случае кофермента Q10) [211].

В качестве препарата, содержащего убидекаренон, в нашем исследовании использовался препарат «Кудевита» (ЗАО «ПИК-ФАРМА», Москва). Фармакокинетика и токсикологические характеристики препарата были детально изучены на животных. После приема внутрь препарат быстро всасывается, характеризуется двухфазной абсорбцией – первый пик подъема его уровня наблюдается в плазме через 2–6 часов после приема 120 мг внутрь, второй через 24 часа. Период полувыведения составляет 3,5 часа. При длительном применении кумулирует в печени и сердце [100].

Биодоступность препарата составляет 20%. Препарат метаболизируется в печени. Особенностью данного лекарственного препарата является высокотехнологичная субстанция швейцарского производства ОЛЛ-Q, обеспечивающая, оптимальную биодоступность коэнзима Q10. Субстанция ОЛЛ-Q содержит сферические микрокапсулы размером около 300 мМ, при этом коэнзим Q10 внутри

этих капсул покрыт водорастворимой желатиновой матрицей, формирующей размер получаемых частиц около 200 нм. Субстанция ОЛЛ-Q обладает повышенной гидрофильностью, что позволяет перевести трудноусвояемый жирорастворимый коэнзим Q10 в водорастворимую форму, оптимальную для усвоения [46].

Форма выпуска – твердая желатиновая капсула желтого цвета, содержащая 30 мг убидекаренона.

Показанием к назначению является: ХСН II–III ФК, восстановительный период ИМ, АГ, перед проведением АКШ в суточной дозе – 150 мг (5 капсул), разделенных на 3–5 приемов в сутки после еды.

Убидекаренон хорошо переносится, но возможны побочные явления в виде тошноты, изжоги, диареи, болей в эпигастрии, кожного зуда, сыпи, что требует уменьшения дозы, а при сохранении нежелательных эффектов – его отмены [46].

2.2.4 Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 для Windows 7.0. Полученные результаты представлены в виде среднего и его стандартного отклонения (M±SD) при соответствии выборочных распределений нормальному закону, в случаях несоответствия нормальному распределению – медианы и интерквартильного размаха (25 и 75 процентили). Независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни или Колмогорова-Смирнова для непараметрических величин и t-критерия Стьюдента для параметрических. При сравнении показателей до и после лечения применяли параметрический одновыборочный критерий Стьюдента или непараметрический критерий Вилкоксона.

Для оценки динамики исследуемых количественных показателей на фоне лечения рассчитывали величину d%, равную отношению абсолютного изменения показателя за исследуемый период к исходному значению показателя, умноженному на 100%. Пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ выполнялся для выявления факторов, оказывающих влияние на моделируемый параметр – вероятность неблагоприятного прогноза

постинфарктного ремоделирования, у больных, получавших убидекаренон. Различия в показателях между группами считали значимыми при p равным 0,05.

ГЛАВА 3
АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ УБИДЕКАРЕНОНА НА ПРОЦЕССЫ ВОСПАЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ, ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА (СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

3.1 Влияние терапии убидекареноном на клиническое течение хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда

При включении в исследование пациенты обеих групп значимо не различались по клиническим признакам и симптомам ХСН (таблица 3), у пациентов обеих групп отмечалась тенденция к тахикардии и АГ. В 1 группе ЧСС исходно в покое составляла 90,4±6,9 ударов в минуту, а АД – 132,5 (120,0; 150,0) мм рт. ст., во 2 группе ЧСС составляла 93,5±5,8 ударов в минуту, а АД – 130,0 (120,0; 154,0) мм рт. ст.

Таблица 3 – Клинические признаки и симптомы у пациентов 1 и 2 группы при включении в исследование

Клинические признаки и симптомы	Все больные N=104	1 группа N=51	2 группа N=53
Одышка, n (%)	104 (100)	51 (100)	53 (100)
Слабость, n (%)	104 (100)	51 (100)	53 (100)
Отеки, n (%)	26 (25,0)	13 (25,5)	13 (24,0)
Гепатомегалия, n (%)	6 (5,8)	2 (3,9)	4 (7,5)
Систолическое АД, мм рт. ст., Me (25%; 75%)	130,0 (120,0; 150,0)	132,5(120,0; 150,0)	130,0 (120,0; 154,0)
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me (25%; 75%)	90,0 (80,0; 100,0)	80,0 (80,0; 100,0)	90,0 (80,0; 98,0)
ЧСС в покое, в минуту, M±SD	92,0±6,5	90,4±6,9	93,5±5,8
ЖНР высоких градаций, n (%)	16 (15,4)	8 (15,7)	8 (15,1)

На фоне проведенной терапии отмечалось достижение целевых значений АД и ЧСС в обеих группах исследования (таблица 4). ЖНР встречались у 15,4%

пациентов. В ходе лечения пациенты обеих групп отмечали улучшение переносимости физических нагрузок, уменьшение проявлений ХСН (слабость, утомляемость, отеки, гепатомегалия, одышка). Однако в 1 группе чаще сохранялась слабость (23,5 % пациентов) в сравнении со 2 группой (39,6%).

Таблица 4 – Клинические признаки и симптомы у пациентов 1 и 2 группы через 3 месяца

Клинические признаки и симптомы	Все больные N=104	1 группа N=51	2 группа N=53
Одышка, n (%)	32 (30,7)	17 (33,3)	15 (28,3)
Слабость, n (%)	33 (31,7)	12 (23,5)	21 (39,6)
Отеки, n (%)	4 (3,8)	1 (1,9)	3 (5,6)
Гепатомегалия, абс. (n)	0	0	0
Систолическое АД, мм рт. ст. Me (25%; 75%)	120,0 (120,0; 129,5)	120,0 (120,0; 130,0)	120 (120,0; 125,0)
Диастолическое АД, мм рт. ст., Me (25%; 75%)	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (80,0; 85,0)	80,0 (80,0; 85,0)
ЧСС в покое, в минуту, M±SD	65,8±4,9	65,6±5,0	66,0±4,7

Аналогичные результаты были получены в исследовании E. Baggio и соавторов (1994 г., Италия). В данное исследование были включены пациенты с ХСН II и III ФК. Длительность наблюдения составляла 3 месяца. В ходе лечения у значительной части больных, получавших коэнзим Q10, отмечалось улучшение клинического течения ХСН, в виде уменьшения цианоза (78,1%), отеков (78,6%), субъективного ощущения больными аритмии (63,4%), бессонницы (66,28%), головокружения (73,1%). Уменьшение трех или более симптомов наблюдалось у 54% [93].

ФК ХСН мы оценивали с помощью ТШХ. По результатам ТШХ переносимость физических нагрузок в обеих группах улучшалась. Исходно в 1 группе пройденное расстояние составляло 335 (317; 346) метров, во 2 группе – 342 (325; 350) метра, через 3 месяца отмечался значимый прирост пройденного расстояния в обеих группах. Однако, в 1 группе отмечался более высокий темп прироста пройденного расстояния и составлял 22,2% (16,0; 26,2) в сравнении с – 13,0% (10,6; 17,6) во 2 группе, результаты представлены в таблице 5. Во 2 группе был

1 пациент со снижением переносимости нагрузки (уменьшением пройденного расстояния).

Таблица 5 – Темп прироста пройденного расстояния (d%), у пациентов 1 и 2 группы через 3 месяца (под влиянием терапии), Me (25%; 75%)

Показатель	При включении			Через 3 месяца		
	1 группа	2 группа	p	1 группа	2 группа	p
Пройденное расстояние, м	335 (317; 346)	342 (325; 350)	н/д	400 (395; 410)	390 (380; 398)	н/д
Темп прироста (d%), %	-	-	-	22,2 (16,0; 26,2)	13,0 (10,6; 17,6)	<0,05

Примечание. н/д – нет значимых различий

В 1 группе число баллов по шкале ШОКС исходно составляло 4 (4; 5) и под влиянием терапии через 3 месяца снизилось до 3 (3; 4) (p <0,05). Во 2 группе также исходно число баллов было определено как 4 (4; 5) и через 3 месяца снизилось до 3 (3; 4) баллов (p <0,05). Результаты показали, что при проведении оптимально подобранной терапии количество баллов по ШОКС уменьшалось в обеих группах. Через 12 месяцев у пациентов только 1 группы отмечалась положительная динамика в виде снижения баллов по шкале ШОКС, в отличие от пациентов 2 группы, в которой результаты были идентичны полученным через 3 месяца лечения. Результаты показали, что при проведении оптимально подобранной терапии количество баллов по шкале ШОКС уменьшилось в обеих группах (рисунок 2).

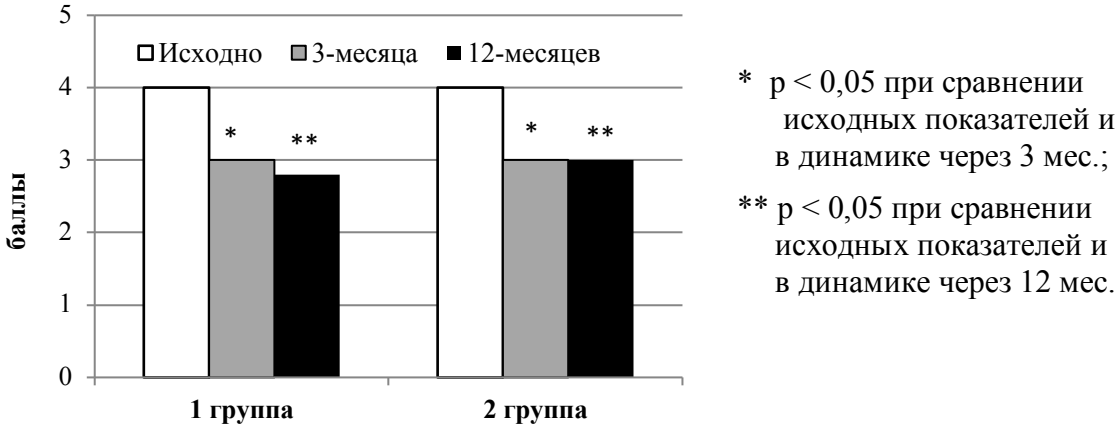

Рисунок 2 – Течение ХСН по шкале ШОКС у пациентов 1 и 2 группы

Через 3 месяца лечения в 1 группе II ФК ХСН определялся у 23 пациентов (45,1%), I ФК – у 28 (54,9%), во 2 группе II ФК – у 26 больных (49,1%) и I ФК – у 27 пациентов (50,9%). Пациентов с III ФК ХСН не было в обеих группах. Через 12 месяцев у 1 пациента 2 группы была ХСН IV ФК; в 1 группе – 82,4% больных имело I ФК и 17,6% – II ФК ХСН (рисунок 3).

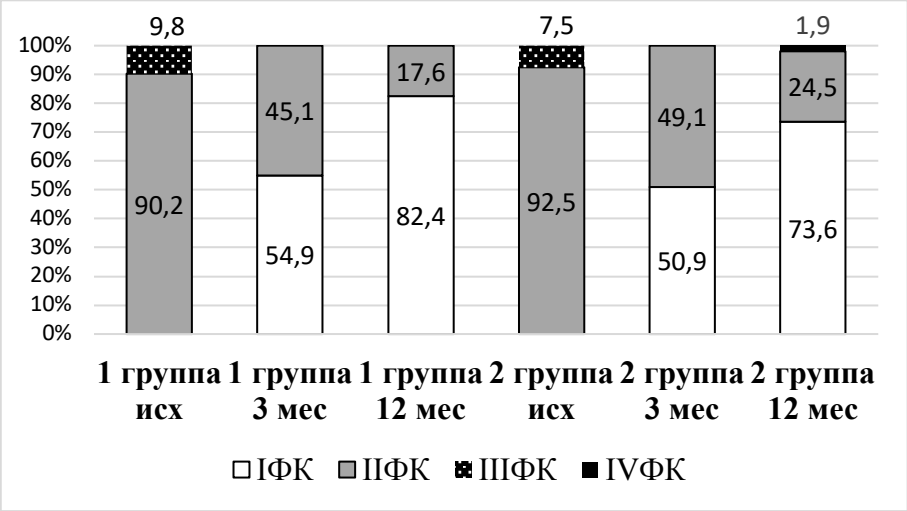

Рисунок 3 – Изменение функционального класса ХСН у пациентов 1 и 2 группы

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что под влиянием оптимально подобранной медикаментозной терапии у больных ХСН II–III ФК, развившейся после перенесенного ИМ, происходило улучшение клинического состояния (уменьшались одышка, отеки, хрипы в легких и другие клинические симптомы), пациенты были переведены в более низкий ФК.

Полученные C. Morisco с соавторами данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в которое был включен 641 пациент с застойной СН (III–IV ФК NYHA), были опубликованы в 1993 г. Пациенты основной группы принимали коэнзим Q10 в дозе 2 мг/кг в сутки [209]. Через год у всех пациентов основной группы значительно уменьшились тяжесть симптомов и частота госпитализаций по причине СН при отсутствии улучшений в группе плацебо.

Полученные нами данные о влиянии убидекаренона на клиническое течение ХСН аналогичны представленным в мета-анализе 13 двойных слепых рандомизированных исследований по лечению СН различного генеза препаратами коэнзима Q10 [210].

В проспективном плацебо-контролируемом исследовании M. Berman и соавторов, в которое было включено 27 пациентов с терминальной ХСН, ожидающих трансплантацию сердца, в результате терапии коэнзимом Q10 в течение 3 месяцев, было отмечено улучшение функционального статуса, клинических симптомов и КЖ пациентов, определяемых по данным ТШХ и опросника MLHQ [98]. В мета-анализе, проведенном F. Rosenfeld и соавторами (2003), включавшем 9 рандомизированных исследований, у больных, принимавших коэнзим Q10, было выявлено улучшение течения болезни и увеличение продолжительности нагрузочной пробы. Также авторами были предоставлены результаты собственного рандомизированного двойного слепого плацебо–контролируемого исследования по применению коэнзима Q10 у 35 больных с ХСН. В течение 3 месяцев лечения у больных получавших коэнзим Q10 было выявлено значимое уменьшение пациентов с III ФК ХСН [241].

В нашем исследовании за время наблюдения 78% пациентов 1 группы подверглись плановому стентированию коронарных артерий и 80% во 2 группе (p =0,97). В течение 1 года были зарегистрированы неблагоприятные клинические исходы: в 1 группе – 9 (17,6%) случаев: 5 случаев повторных ОКС и 2 случая госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН; во 2 группе – 5 (9,4%) случаев: 5 случаев повторных острых коронарных событий (ОКС), 1 случай тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и 2 случая госпитализации в связи, с декомпенсацией ХСН (p=0,22) (таблица 6).

Таблица 6 – Неблагоприятные клинические исходы у пациентов 1 и 2 группы

Исход	Группа 1 (N=51)	Группа 2 (N=53)
Повторный ОКС (ИМ/НС)	5 (3/2)	2 (2/-)
Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации	2	2
ОНМК	1	-
Смерть	1	-
ТЭЛА	-	1
Итого	9	5

Количество неблагоприятных исходов у пациентов, находящихся под наблюдением, было небольшим (14 случаев всего в двух группах наблюдения), что не позволило нам сделать выводы о влиянии убидекаренона на частоту кардиальной смерти у пациентов с ХСН, перенесших ИМ.

В остальном, результаты, полученные в нашем исследовании, сопоставимы с результатами, полученными в крупном многоцентровом двойном слепом исследовании Q-SYMBIO, в котором принимали участие 420 пациентов с ХСН III–IV ФК, получавших коэнзим Q 10 в дозе 100 мг 3 раза в день. После 2-х лет наблюдения пациенты отмечали улучшение КЖ, уменьшение ФК ХСН по NYHA. Также по результатам исследования было выявлено снижение частоты кардиальной смерти, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН (14% в группе с коэнзимом Q10 против 25% в группе плацебо) [210].

3.2 Изменения содержания коэнзима Q10 в плазме крови у больных хронической сердечной недостаточностью под влиянием терапии убидекареноном

По данным литературы концентрация коэнзима Q10 в крови при введении различных препаратов содержащих убидекаренон зависела от лекарственной формы, пути введения, длительности приема [33, 37, 38]. В связи с этим нами были изучены изменения концентрации коэнзима Q10 у пациентов с ХСН при пероральном введении убидекаренона в таблетках при длительном применении.

Всем пациентам, включенным в исследование, исходно проводили определение концентрации коэнзима Q10 методом ВЭЖХ (рисунок 4). Следует отметить, что при включении в исследование у всех пациентов с ХСН II-III ФК отмечались низкие концентрации коэнзима Q10 в плазме крови, в 1 группе медианные значения составляли 0,35 (0,26; 0,41) мкг/мл, во 2 группе – 0,35 (0,28; 0,43) мкг/мл. На фоне терапии убидекареноном через 2 часа после приема препарата отмечалось увеличение концентрации коэнзима Q10 в плазме крови до – 0,47 (0,38; 0,53) мкг/мл, а через 4 часа отмечалось снижение его концентрации – 0,39 (0,25; 0,48)

мкг/мл, что вероятно, связано с периодом полувыведения препарата, в дальнейшем у пациентов 1 группы отмечалось стойкое нарастание концентрации и достижение референсных значений через 3 месяца 0,66 (0,55; 1,1) мкг/мл (таблица 7).

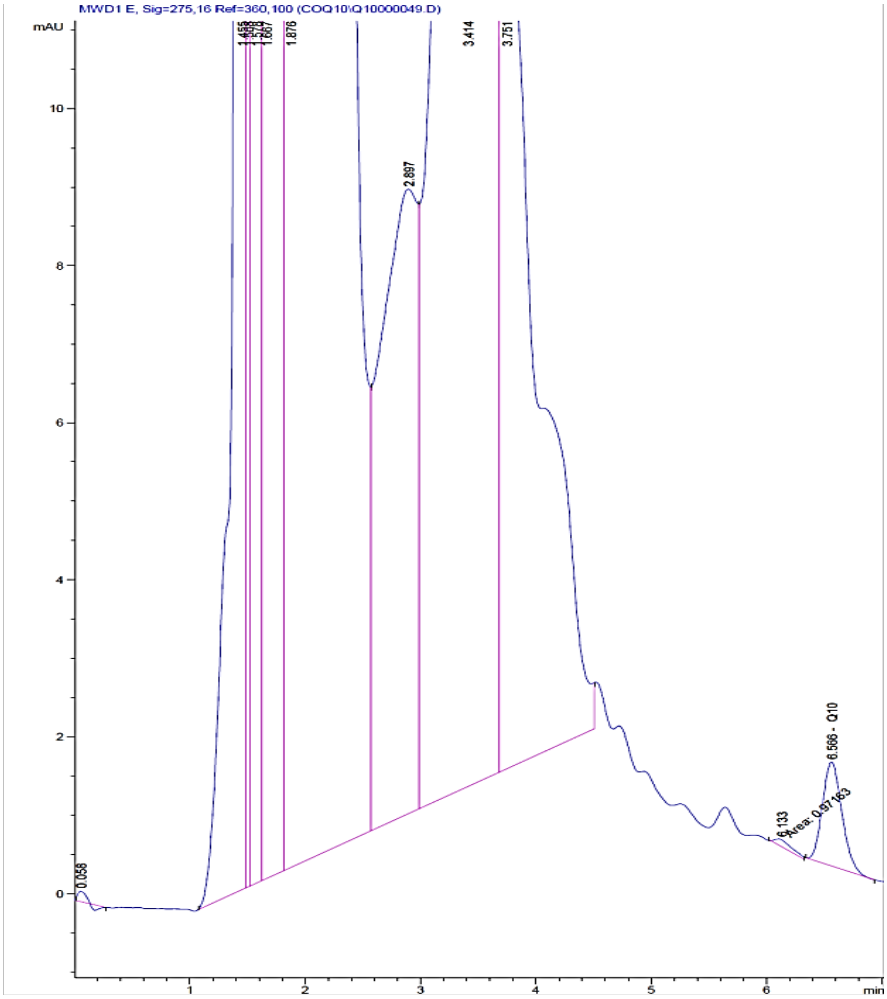

Рисунок 4 – хроматограмма коэнзима Q10 в плазме крови пациента с ХСН, получающего одновременно другие лекарственные средства

Таблица 7 – Концентрация коэнзима Q10 (мкг/мл) в крови у пациентов 1 группы (N=51) исходно и в динамике

Сроки забора крови	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Исходно	0,35	0,26	0,41
Через 2 часа	0,47	0,38	0,53
Через 4 часа	0,39	0,25	0,48
Через 3 месяца	0,66	0,51	1,1

Во 2 группе пациентов через 3 месяца, также, как и при исходном определении сохранялись низкие значения коэнзима Q10 и медианные значения составляли 0,35 (0,25; 0,40) мкг/мл (таблица 8).

Таблица 8 – Концентрация коэнзима Q10 (мкг/мл) в крови у пациентов 2 группы (N=53) исходно и в динамике

Сроки забора крови	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Исходно	0,35	0,28	0,43
Через 3 месяца	0,35	0,25	0,40

В группе сравнения (пациенты которые не имели ХСН), мы определяли содержание коэнзима Q10 для того, чтобы проанализировать насколько содержание коэнзима Q10 у пациентов с ХСН отличается от его концентрации у пациентов без ХСН. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Концентрация коэнзима Q10 (мкг/мл) в крови у пациентов из группы сравнения и у пациентов с ХСН

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
Пациенты с ХСН (N=104)	0,35	0,26	0,41
Группа сравнения (N=30)	1,1	0,67	1,7

Типичная ситуация, когда пациент с ХСН имеет низкие значения концентрации Q10 в плазме крови, представлен в виде клинического примера.

Клинический пример 1

Пациентка Г., 40 лет, перенесла ИМ за 2,5 месяца до включения в исследование. При контакте предьявляла жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке (ходьба по прямой поверхности 300 метров). Пациентка с комобридной патологией (АГ, ХОБЛ), без значимых нарушений ритма и проводимости, получавшая базисную терапию ИБС и ХСН – иАПФ, БАБ, двойную дезагрегантную терапию, статины, диуретики, антагонисты альдостерона.

По результатам ЭХОКГ исследования – ФВ ЛЖ составляла 50%, были выявлены нарушения локальной сократимости ЛЖ – гипокинезия передней и боковой стенки ЛЖ, МЖП, незначительная дилатация ЛЖ (иКДО – 85 мл/м^2, иКСО – 36 мл/м^2), передне-задний размер ЛП составлял – 42 мм.

По данным лабораторных анализов при включении в исследование было выявлено: повышение содержания NT-proBNP – 1108 пг/мл, ST-2 – 38 нг/мл, вчСРБ – 1,5 мг/л, галектин-3 – 13,2 нг/мл. MMP-9, TIMP-1, ИЛ-6 и ИЛ-10 находились в пределах референсных значений и составили (120 нг/мл, 300 нг/мл, 2,6 пг/мл, 5,5 пг/мл соответственно). Также определялось низкое содержание Q10 в плазме крови (0,4 мкг/мл).

На рисунке 5 представлена хроматограмма данной пациентки, демонстрирующая содержание коэнзима Q10 в плазме крови.

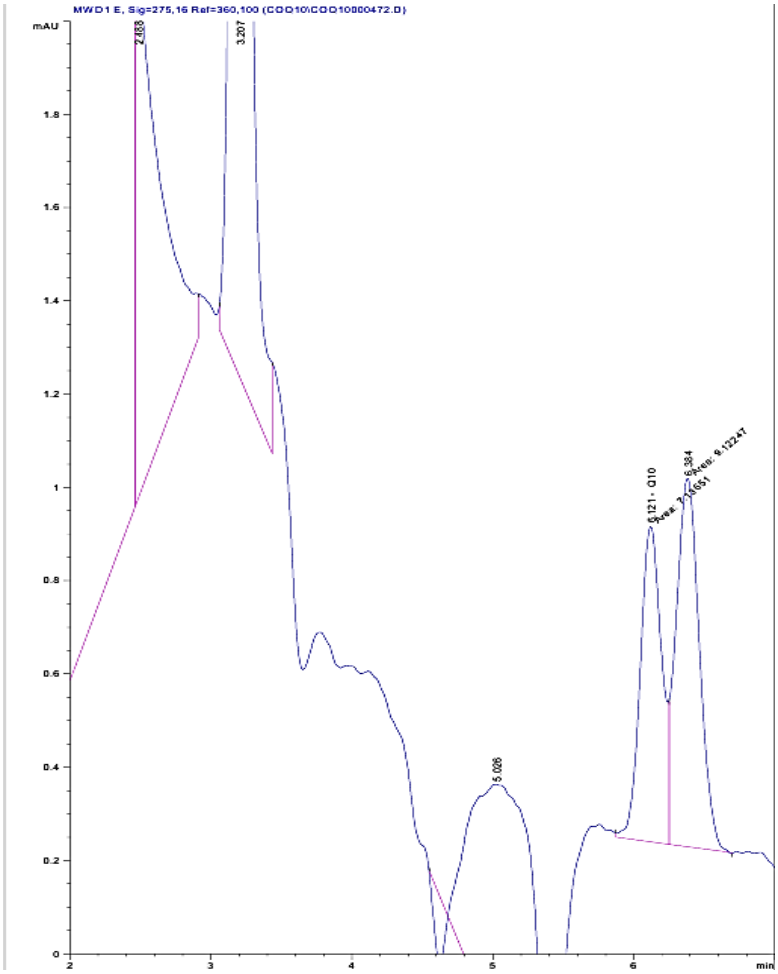

Рисунок 5 – хроматограмма коэнзима Q10 в плазме крови пациентки Г., содержание которого определено в интервале низких значений (0,4 мкг/мл)

На рисунке 6 представлена хроматограмма, характеризующая содержание коэнзима Q10 в плазме крови пациента из группы сравнения. Содержание коэнзима Q10 в плазме крови составило 0,8 мкг/мл, что соответсвует диапазону высоких значений.

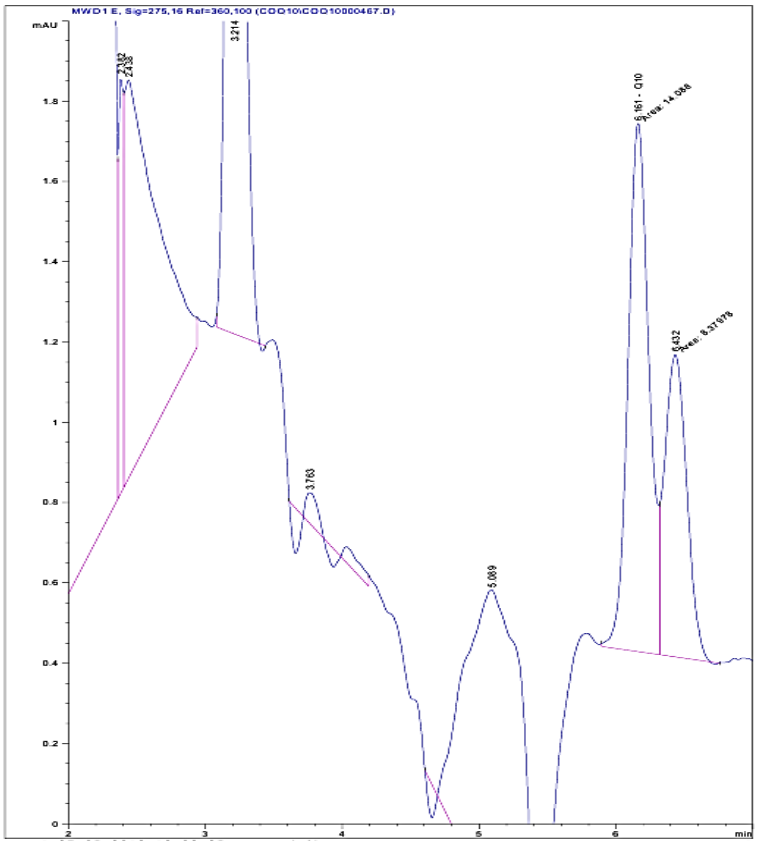

Рисунок 6 – хроматограмма коэнзима Q10 в плазме крови участника исследования в интервале высоких значений (0,8 мкг/мл)

В настоящее время данных об изучении фармакокинетики у пациентов с ХСН после перенесенного ИМ недостаточно, более широко представлены исследования на животных.

Так, в исследовании О.Г. Токаревой (2016) с помощью метода ВЭЖХ впервые была изучена фармакокинетика убидекаренона (коэнзима Q10) в плазме крови и органах крысы на протяжении 8–16 суток после его внутривенного введения в дозах 10 мг/кг и 30 мг/кг. Автором было установлено, что распределение препарата в организме происходит в две фазы: первая фаза соответствует распределению препарата во внутренних органах и тканях и продолжается 96 ч, которая сменяется фазой элиминации и прослеживается до 16 суток. Были рассчитаны

фармакокинетические параметры: время полураспределения (T ½ α) = 14,2 ч, время полуэлиминации (T ½ el) =117,5 ч, объем распределения (Vd) = 20,4 л/кг, общий клиренс (Cl t) =0,39 мл/ч, константа распределения (k α) = 0,05 $ч^{-1}$, константа элиминации (k el) = 0,006 $ч^{-1}$. Через 16 суток после введения препарата концентрация коэнзима Q10 в плазме крови превышала исходный уровень более чем в 2 раза. Автором был выявлен нелинейный характер фармакокинетики убидекаренона в двух дозах. По мнению исследователя, причина нелинейности при внутрисосудистом введении заключалась в особенностях распределения убидекаренона в организме [76].

Так, в печени содержание коэнзима Q10 имеет кумулятивный характер, как органа-депо. Накопление коэнзима Q10 в печени, служит долговременным источником периодического пополнения плазменных уровней. Прирост содержания коэнзима Q10 в органах-мишенях: сердце, головном мозге, почках наблюдался уже через 15 минут. Повышенные уровни коэнзима Q10 при внутривенном введении в дозе 30 мг/кг сохранялись в миокарде, в течение 4-х суток, в печени – 8-и суток, почках – 2-х суток, головном мозге – 12-и часов [38].

О.Г. Токаревой и соавторами при исследовании концентрации коэнзима Q10 у крыс было установлено, что при применении различных препаратов коэнзима Q10 наблюдается значительная вариабельность фармакокинетики различных образцов таблетированных форм коэнзима Q10. При проведении фармакокинетического исследования было выявлено несколько пиков концентраций во временном интервале от 2-х до 9-и часов после введения коэнзима Q10, однако максимальная концентрация и время ее достижения значимо не различались. Также в исследовании было установлено, что максимальная концентрация в крови при пероральном приеме составляет менее 1 мкг/мл, а при внутримышечном введении – в 27 раз больше. Следовательно, при парентеральном введении солюбилизированной формы коэнзима Q10 через несколько минут отмечается достижение высоких концентраций убихинона и убихинола в крови, что способствует улучшению антиоксидантного статуса [76].

В исследованиях Е.И. Каленниковой и соавторов (2017) было установлено, что на ранних сроках ишемии миокарда внутривенное введение коэнзима Q10 повышает выживаемость кардиомиоцитов и уменьшает воспалительную реакцию: на 52% ограничивается общий размер зоны повреждения миокарда, в том числе, зоны некроза – на 84%, зоны инфильтрации клетками воспалительного ответа – на 38,7% ($p < 0,001$). Ограничение острого воспалительного ответа миокарда способно уменьшить выраженность последующих фибротических изменений, ведущих к гипертрофии миокарда, повышению жесткости сердечной мышцы и развитию дисфункции сердечной деятельности [37].

В исследовании А.В. Иванова и соавторов было показано, что внутривенное введение убидекаренона обладает кардиопротективным эффектом у крыс, а также была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между содержанием убидекаренона и площадью зоны некроза. Авторами был сделан вывод, что при внутривенном введении лекарственного препарата достигается более быстрое повышение его концентрации в крови и немедленный эффект [33, 43].

В исследованиях, проведенных у пациентов, оценивалось содержание коэнзима Q10 исходно и после завершения лечения, однако в данных исследованиях не оценивали содержание коэнзима Q10 и его динамику в первые часы после приема препарата, что необходимо для оценки фармакокинетики лекарственного средства.

В исследовании H. Munkholm и соавторов (1999), в которое были включены пациенты с ХСН II-III ФК NYHA, получавшие в дополнение к стандартной терапии коэнзим Q10 в дозе в дозе 2 мг/кг массы тела или плацебо в течение 12 недель, было выявлено увеличение концентрации коэнзима Q10 в крови с 1,09 до 3,25 мкг/мл, а в группе плацебо показатели оставались без изменений – с 1,02 до 1,10 мкг/мл [215].

По результатам исследования Кудесник было выявлено повышение содержания коэнзима Q10 в плазме крови пациентов, принимавших препарат «Кудесан» в дозе: 3 мл 3% раствора (эквивалентно 90 мг/сутки) с 1,4±0,8 мкг/мл до – 2,3±1,3 мкг/мл, через 6 месяцев терапии и отсутствие изменений в группе кон-

троля – (с 1,3±0,6 мкг/мл до 1,5±0,5 мкг/мл), что согласуется с результатами нашего исследования [50].

В исследовании Д.М. Аронова и соавторов, было выявлено значимое увеличение концентрации коэнзима Q10 на фоне терапии «Кудевита» с 648±243 нг/мл до 1749±1080 нг/мл (на 193%) (p <0,001) [8].

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа между концентрацией коэнзима Q10 в плазме крови и клиническим течением ХСН (ТШХ) на фоне терапии убидекареноном была выявлена прямая корреляционная зависимость (R=0,78; p <0,0001) (рисунок 7). При снижении содержания коэнзима Q10 отмечалось уменьшение пройденной дистанции.

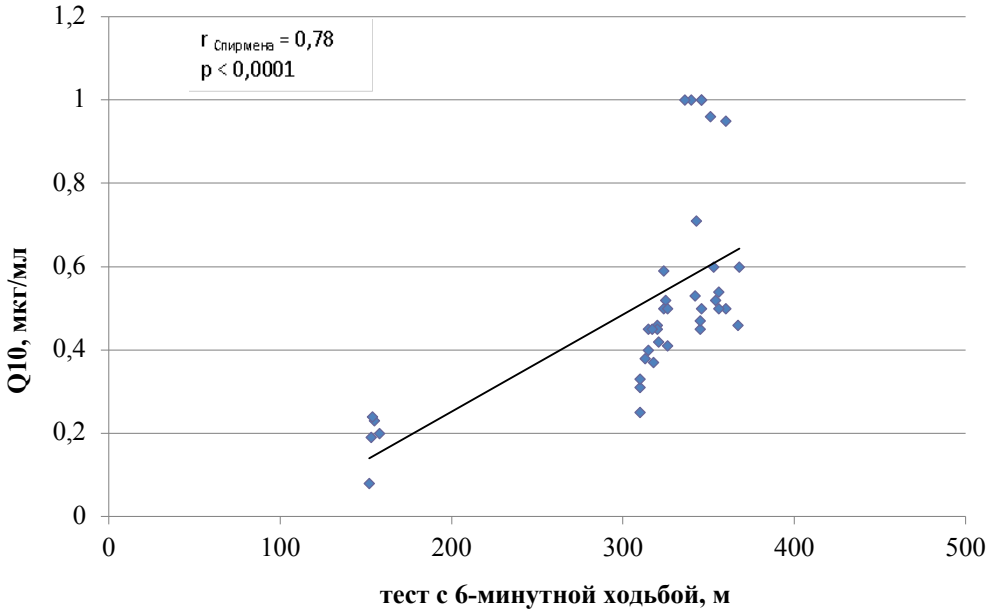

Рисунок 7 – Корреляционная зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и ТШХ

При проведении корреляционного анализа между лабораторными показателями и содержанием коэнзима Q10 была выявлена значимая обратная корреляционная зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и NT-proBNP (R=-0,32; p=0,03), коэнзима Q10 и галектина-3 (R=-0,21; p=0,05), коэнзима Q10 и ST-2 (R=-0,26; p=0,05). Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Корреляционная зависимость между содержанием коэнзима Q10 (мкг/мл) и лабораторными показателями у пациентов с ХСН (N=104)

Лабораторные показатели	Коэффициент Спирмена – R	p
вчСРБ, мг/л	-0,03	0,79
ИЛ-6, пг/мл	-0,05	0,66
ИЛ-10, пг/мл	0,21	0,09
Галектин-3, нг/мл	-0,21	0,05
MMP-9, нг/мл	-0,16	0,19
TIMP-1, нг/мл	-0,06	0,70
NT-proBNP, пг/мл	-0,32	0,03
ST-2, нг/мл	-0,26	0,05

По результатам исследования A.N. Svete и соавторов, в котором наблюдали собак с СН на фоне терапии коэнзимом Q10, была выявлена значимая обратная корреляционная зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и NT-proBNP (R = -0,571; p = 0,017), увеличение содержания коэнзима Q10 и достижение референсных значений [264], что согласуется с результатами полученными нами.

В нашем исследовании при проведении корреляционного анализа между содержанием коэнзима Q10 и ЭХОКГ параметрами была выявлена значимая обратная корреляционная зависимость между иКДР и коэнзимом Q10 (R=-0,04; p=0,05), иЛП и коэнзимом Q10 (R=-0,11; p=0,04), что может свидетельствовать о влиянии коэнзима Q10 на гемодинамические параметры. Результаты корреляционного анализа представлены в таблице 11.

Как известно, при ХСН содержание коэнзима снижено. При длительном применении убидекаренона концентрации коэнзима Q10 восстанавливаются и достигают референсных значений. Степень тяжести СН значимо коррелирует со степенью снижения уровня коэнзима Q10 [210], на фоне лечения убидекареноном наблюдалось улучшение течения СН.

Таблица 11 – Корреляционная зависимость между содержанием коэнзима Q10 (мкг/мл) и ЭХОКГ параметрами у пациентов с ХСН (N=104)

Показатели	Коэффициент Спирмена – R	p
ФВ, %	0,01	0,91
КДО, мл	-0,03	0,76
КСО, мл	-0,10	0,39
КДР, мм	-0,04	0,70
иКДР, мм/м^2	-0,04	0,05
иКСО, мл/м^2	-0,12	0,30
иКДО, мл/м^2	-0,08	0,49
иЛП, мл/м^2	-0,11	0,04
ОТС	0,05	0,64
иММ, г/м^2	0,02	0,81
VE/VA	0,26	0,02

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии терапии убидекареноном на клиническое течение ХСН, показатели воспаления, фиброзирования и ремоделирования в миокарде, а также ЭХОКГ параметры. При длительном применении препарата его концентрации восстанавливаются и достигают референсных значений.

3.3 Влияние убидекаренона на содержание некоторых биомаркеров, ассоциированных с процессами воспаления и ремоделирования левого желудочка

Всем пациентам, включенным в исследование, проводились лабораторные исследования крови.

С целью оценки влияния убидекаренона на процессы воспаления и ремоделирования в миокарде нами был проведен анализ содержания лабораторных маркеров, ассоциированных с этими процессами, а именно: NT-proBNP, вчСРБ, ИЛ-6, ИЛ-10, MMP-9, TIMP-1, галектина-3, ST-2 и изменение их содержания через 3 месяца под влиянием терапии. Лабораторные показатели представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Лабораторные показатели исходно и через 3 месяца у пациентов 1 и 2 группы (Me 25%; 75%)

Показатель	1 группа N=51		2 группа N=53	
	Исходно	**Через 3 мес.**	**Исходно**	**Через 3 мес.**
Эритроциты, $\times 10^{12}$/л (M±SD)	4,41±0,63	4,19±0,65	4,16±0,62	4,26±0,49
Гемоглобин, г/л (M±SD)	138,44±15,45	137,48±13,88	134,15±12,47	137,75±13,13
Тромбоциты $\times 10^{9}$/л	230,0 (189,0; 259,0)	208,5 (189,0; 254,0)	199,5 (178,0; 247,5)	205,5 (189,0; 260,5)
КФК, Ед/л	128,0 (85,0; 165,0)	96,0 (75,0; 145,0)	109,5 (83,5; 143,5)	98,0 (76,0; 123,0)
АЛТ, Ед/л	25,5 (16,0; 35,0)	21,0 (18,0; 28,0)	23,0 (18,0; 30,5)	21,0 (18,5; 33,5)
АСТ, Ед/л	25,0 (17,4; 35,0)	22,5 (19,0; 27,0)	23,0 (18,0; 26,5)	23,0 (19,0; 33,5)
Креатинин, мкмоль/л, (M±SD)	80,70±13,21	83,38±13,57	82,88±18,40	84,40±14,01
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$	71,5 (67,0; 76,0)	69,0 (67,0; 72,0)	72,0 (68,0; 78,0)	68,5 (65,5; 72,5)
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,0; 6,4)	5,43 (4,89; 6,3)	5,6 (4,9; 6,3)	5,44 (5,0; 6,0)
ОХС, ммоль/л (M±SD)	5,38±1,24	4,58±0,80	5,72±1,07	4,77±1,07
ЛПНП, ммоль/л	2,73 (2,03; 3,40)	1,95 (1,58; 2,34)	2,17 (1,98; 3,43)	2,05 (1,56; 2,90)
ЛПВП, ммоль/л	0,97 (0,85; 1,09)	0,99 (0,93; 1,18)	0,96 (0,78; 1,10)	1,06 (0,97; 1,28)
Триглицериды, ммоль/л	1,81 (1,37; 2,34)	1,63 (1,32; 2,32)	2,11 (1,33; 2,40)	1,79 (1,39; 2,05)
NT-proBNP, пг/мл	490,70 (250,50; 752,90)	134,55 (80,82; 202,10) *	510,20 (271,40; 790,30)	230,80 (178,90; 443,40) *, **
MMP-9, нг/мл	264,51 (258,31; 293,20)	256,61 (239,30; 296,72) *	281,32 (259,81; 310,90)	282,01 (249,50; 309,42)
TIMP-1, нг/мл	292,18 (168,35; 382,25)	291,66 (231,88; 323,45)	261,71 (197,86; 350,55)	264,66 (198,58; 340,43)
ИЛ-6, пг/мл	3,21 (1,70; 5,51)	2,12 (0,80; 3,51) *	2,49 (1,53; 5,71)	2,01 (1,03; 3,91) *
ИЛ-10, пг/мл	0,52 (0,22; 1,41)	1,60 (0,51; 3,21)	2,02 (1,05; 3,94)	2,52 (1,53; 5,71)
Галектин-3, нг/мл	19,22 (10,88; 43,50)	16,76 (9,92; 34,50) *	23,31 (14,77; 31,56)	23,45 (12,34; 31,99)
ST-2, нг/мл	75,11 (63,36; 100,43)	54,02 (48,84; 86,79) *	71,42 (49,29; 98,90)	75,24 (51,74; 105,73)
вчСРБ, мг/л	3,44 (1,86; 6,75)	1,52 (0,83; 3,02) *	3,85 (2,15; 8,70)	1,35 (0,72; 3,42) *

Примечание. * – $p < 0,05$ при сравнении показателей исходно и через 3 месяца внутри группы; ** – $p < 0,05$ при сравнении показателей через 3 месяца между 1 и 2 группой.

Одними из известных лабораторных маркеров, отражающих течение СН, являются NT-proBNP и BNP, концентрация которых растет при гемодинамической нагрузке на миокард и его перерастяжении, кроме того, они являются сильными и независимыми предикторами кардиальной смерти у пациентов с ИБС, ОСН и ХСН [222, 183].

По результатам нашего исследования было выявлено, что под влиянием терапии содержание NT-proBNP значительно снижалось в обеих группах: в 1 группе с 490,70 (250,50; 752,90) пг/мл до 134,55 (80,82; 202,10) пг/мл ($p < 0,05$) и во 2 группе с 510,20 (271,40; 790,30) пг/мл до 230,80 (178,90; 443,40) пг/мл ($p < 0,05$) (рисунок 8). При включении в исследование во 2 группе были выявлены пациенты с выбросами (экстремальными значениями) содержания NT-proBNP, что вероятно связано с возрастом пациентов и наличием ХОБЛ, для исключения искажения результатов они были исключены из статистического анализа. Однако, следует отметить, что если исходные значения концентраций NT-proBNP в 1 и 2 группах достоверно не различались, то через 3 месяца лечения показатели в 1 группе были значимо ниже, чем во 2 группе ($p<0,05$). У пациентов, включенных в исследование, течение процесса постинфарктного ремоделирования миокарда было различным и, несмотря на положительную динамику содержания NT-proBNP в обеих группах, было по 1 пациенту в каждой группе, у которых содержание NT-proBNP оставалось высоким и превышало 900 пг/мл. В обоих случаях это были пациенты с Q-ИМ передне-боковой локализации, с зоной акинезии по данным ЭХОКГ, многососудистым поражением коронарных артерий и по данным анамнеза поздним восстановлением проходимости инфаркт-связанной коронарной артерии в связи с поздней госпитализацией в стационар (более 12 часов). Через 1 год наблюдения в обоих случаях было отмечено неблагоприятное течение постинфарктного ремоделирования миокарда и, несмотря на проводимую оптимально подобранную терапию, происходило увеличение объемов и размеров ЛЖ.

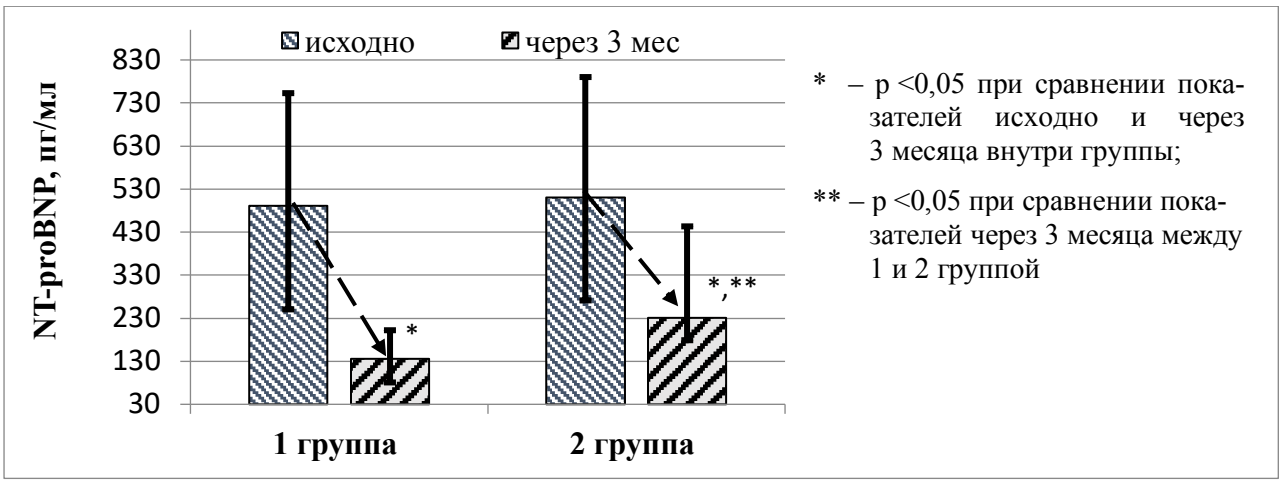

Рисунок 8 – Изменение содержания NT-proBNP под влиянием терапии у пациентов 1 и 2 группы.

Как показатели неблагоприятного прогноза, у пациентов с ХСН, перенесших ИМ, нами были изучены изменения содержания вчСРБ и галектина-3 [183]. Исходно концентрация вчСРБ у пациентов 1 и 2 группы не различалась. Через 3 месяца терапии в обеих группах отмечалось снижение содержания вчСРБ по сравнению с исходным: у пациентов 1 группы с 3,44 (1,86; 6,75) мг/л до 1,52 (0,83; 3,02) мг/л (p <0,05) и у пациентов 2 группы с 3,85 (2,15; 8,70) мг/л до 1,35 (0,72; 3,42) мг/л (p <0,05) (рисунок 9). При этом следует отметить, что у некоторых пациентов значения вчСРБ превышали 3 мг/л, что свидетельствует о сохранении у них высокого риска СС катастроф (в 1 группе – 23,5% и во 2 группе – 28,3 %).

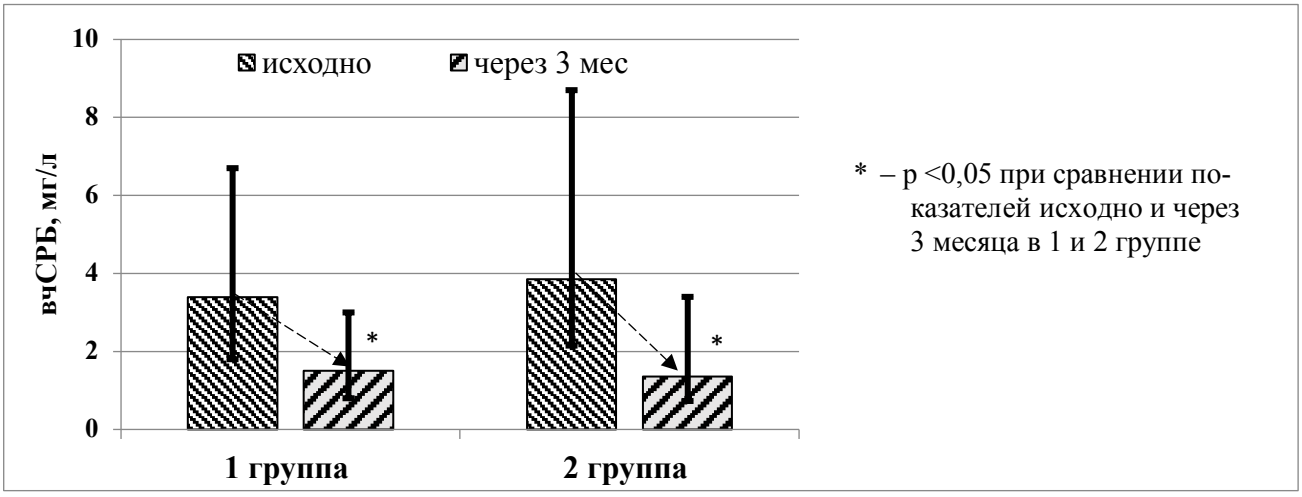

Рисунок 9 – Изменение содержания вчСРБ под влиянием терапии у пациентов 1 и 2 группы.

Как известно, галектин-3 является одним из показателей фиброза в миокарде и неблагоприятного течения ремоделирования, обладающий диагностической и прогностической ценностью сравнимой с NT-proBNP при ХСН [47].

В нашем исследовании содержание галектина-3 в обеих группах исходно не различалось, составляло в 1 группе – 19,22 (10,88; 43,50) нг/мл и во 2 группе – 23,31 (14,77; 31,56) нг/мл (p>0,05). Результаты сравнения содержания галектина-3 в плазме крови показали, что в обеих группах наблюдалось снижение содержания галектина-3 через 3 месяца по сравнению с исходными данными, однако только в 1 группе отмечалось снижение медианных значений ниже 17,8 нг/мл и составляло – 16,76 (9,92; 34,50) нг/мл против 23,45 (12,34; 31,99) нг/мл во 2 группе (рисунок 10).

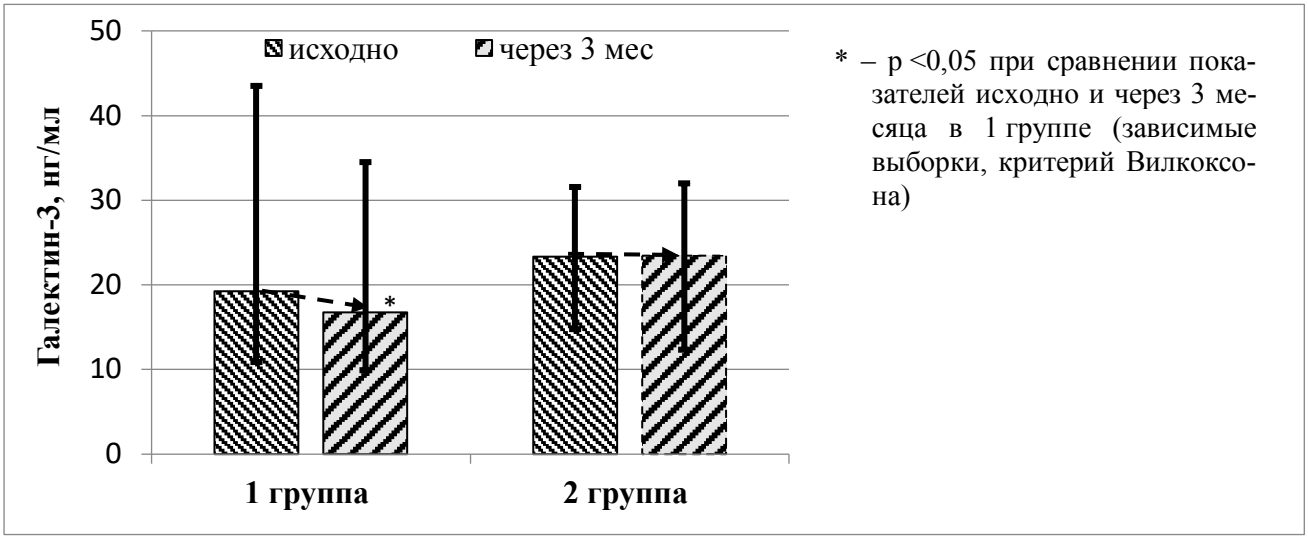

Рисунок 10 – Изменение содержания галектина-3 под влиянием терапии у пациентов 1 и 2 группы.

В работе P.A. McCullough и соавторов было показано, что при содержании галектина-3 выше, чем 17,8 нг/мл риск повторной госпитализации пациентов в течение 30 дней после выписки из стационара увеличивается в 2–3 раза [201].

С этой точки зрения, интересен и тот факт, что в нашем исследовании через 3 месяца терапии содержание галектина-3 превышало 17,8 нг/мл в 1 группе у 49% пациентов, а во 2 группе – у 60,4% больных (p= 0,24).

Определение концентрации ST-2 у пациентов 1 и 2 группы показало, что исходно они не различалась между группами. Через 3 месяца лечения содержание ST-2 у пациентов 1 группы снизилось с 75,11 (63,36; 100,43) нг/мл до

54,02 (48,84; 86,79) нг/мл (p <0,05), тогда как во 2 группе содержание ST-2 не изменилось, составив исходно 71,42 (49,29; 98,90) нг/мл и через 3 месяца – 75,24 (51,74; 105,73) нг/мл (p>0,05) (рисунок 11).

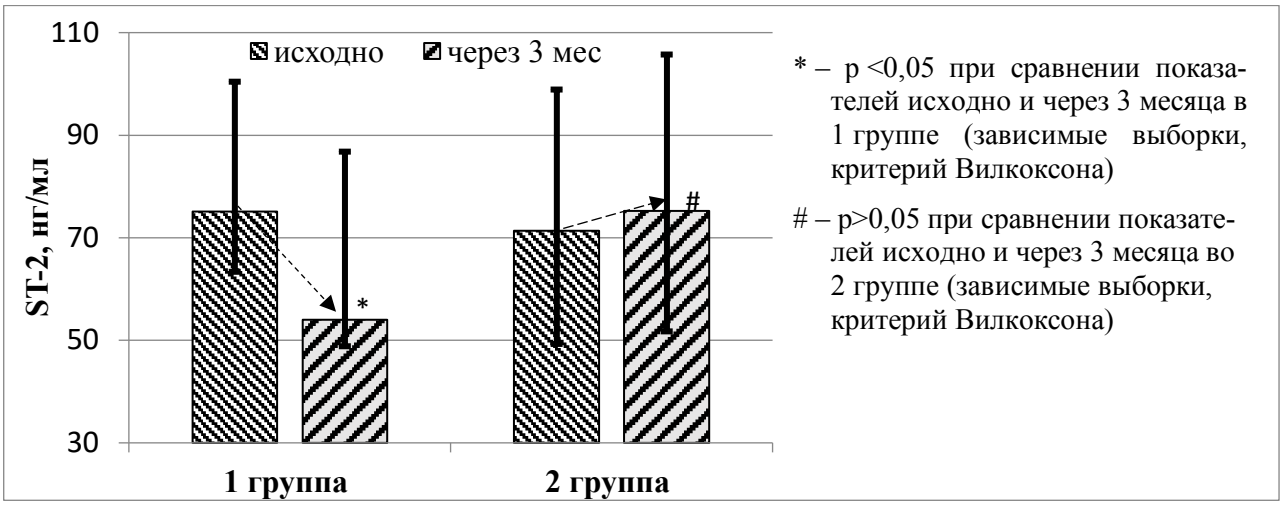

Рисунок 11 – Изменение содержания ST-2 под влиянием терапии у пациентов 1 и 2 группы.

При ИМ происходит гибель КМЦ, что приводит к развитию асептического воспаления в очаге некроза. В результате тромболитической терапии, хирургической реваскуляризации миокарда, возникающие реперфузионные осложнения усугубляют ситуацию. Этот процесс приводит к выбросу в кровь большого количества медиаторов воспаления, в том числе ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8. В нашем исследовании мы определяли содержание ИЛ-6.

По данным литературы уровень ИЛ-6 в сыворотке крови здоровых людей не превышает 5 пг/мл [223, 248]. Исследование, проведенное P. Ridker и соавторами на 15000 здоровых добровольцев в рамках программы Physicians Health Study, показало, что при исходно повышенном уровне ИЛ-6 риск развития ИМ выше, чем при нормальных концентрациях ИЛ-6 [237].

В нашем исследовании исходно концентрации ИЛ-6 у пациентов 1 и 2 группы не различались. Через 3 месяца терапии в обеих группах отмечалось снижение содержания ИЛ-6 по сравнению с исходным: у пациентов 1 группы снижение ИЛ-6 было более значительным по сравнению с пациентами 2-ой группы с 3,10 (1,78; 4,69) пг/мл до 2,04 (0,86; 3,45) пг/мл (p <0,05) и с 2,52 (1,49; 5,71) пг/мл до 2,06 (1,03;

3,91) пг/мл (p<0,05) соответственно (рисунок 12). Что подтверждает факт положительного влияния убидекаренона на процессы воспаления в миокарде.

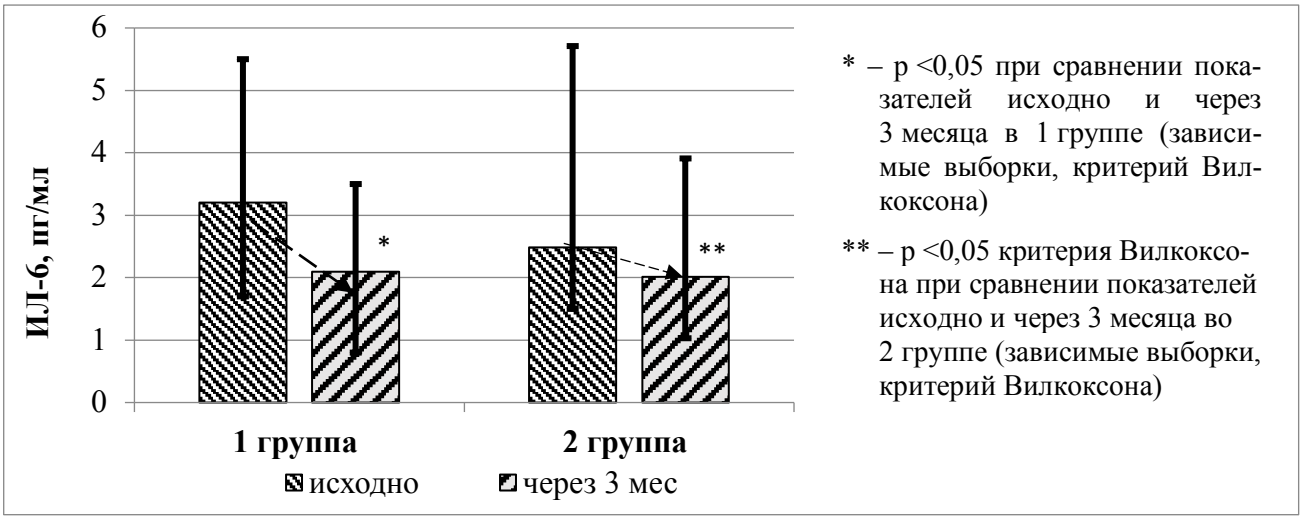

Рисунок 12 – Изменение содержания ИЛ-6 под влиянием терапии у пациентов 1 и 2 группы.

По данным нашего исследования, при проведении сравнения содержания ММР-9 в зависимых выборках отмечалось снижение содержания ММР-9 только у пациентов 1 группы. Исходно концентрация ММР-9 у пациентов 1 и 2 группы не различалась. Через 3 месяца терапии снижение содержания ММР-9 по сравнению с исходным отмечалось только у пациентов 1 группы с 264,51 (258,31; 293,20) нг/мл до 256,61 (239,30; 296,72) нг/мл (p <0,05), а у пациентов 2 группы содержание ММР-9 не менялось 281,32 (259,81; 310,90) нг/мл до 282,01 (249,50; 309,42) нг/мл (p >0,05) (рисунок 13).

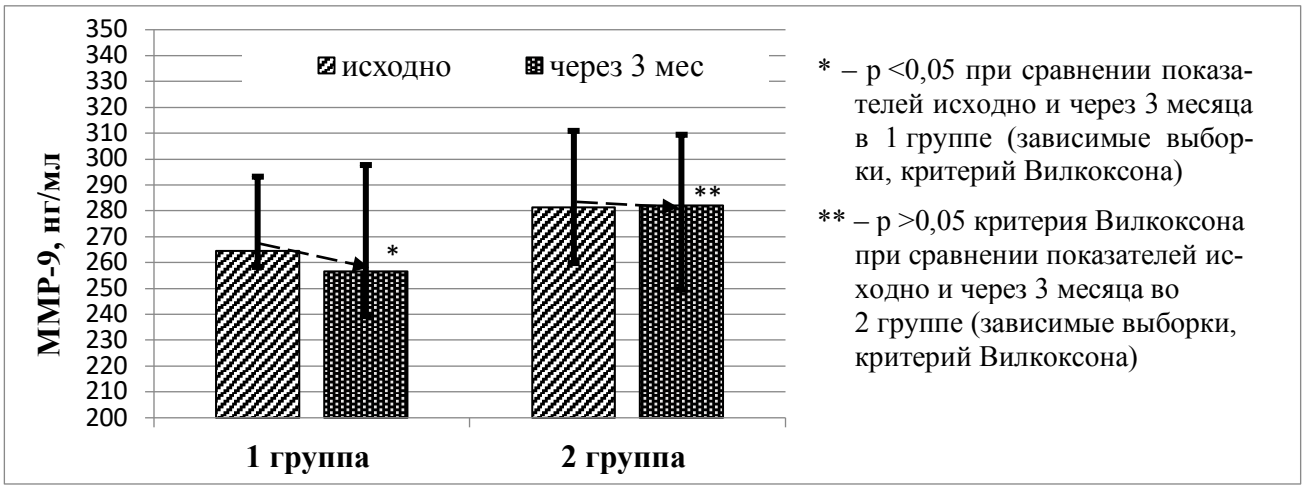

Рисунок 13 – Динамика ММР-9 у пациентов 1 и 2 групп исходно и через 3 мес.

В нашем исследовании, исходно содержание TIMP-1 у пациентов обеих групп не различалось и составляло в 1 группе – 292,18 (168,35; 382,25) нг/мл, во 2 группе – 261,71 (197,86; 350,55) нг/мл (p >0,05). Через 3 месяца терапии отмечалось незначительное снижение содержания TIMP-1 по сравнению с исходным у пациентов обеих групп и составляло в 1 группе – 291,66 (231,88; 323,45) нг/мл, во 2 группе – 264,66 (197,86; 350,55) нг/мл (p >0,05).

По данным различных авторов, концентрации MMP и TIMP остаются повышенными в крови до 6 месяцев после ИМ, что можно объяснить продолжающимся синтезом ЭЦМ [191].

По результатам исследования проведенного D.N. Tziakas и соавторами доказано, что интенсивность ремоделирования после ИМ не зависит от величины потерянного миокарда и повреждения, а уровни MMP в постинфарктном периоде являются независимыми предикторами ремоделирования ЛЖ и развития СН [270].

В ряде исследований показано, что активность TIMP-1 является маркером баланса коллагена не только при СС патологии, но и универсальным маркером фиброза ЭЦМ различных органов [69].

По мнению ряда исследователей, маркеры баланса коллагена у больных с ССЗ являются потенциальной мишенью для терапевтического воздействия [19].

По результатам нашего исследования при проведении корреляционного анализа между лабораторными маркерами исходно у пациентов 1 группы была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией галектина-3 и ИЛ-6 (R=0,32; p=0,04). А у пациентов 2 группы выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием галектина-3 и вчСРБ (R=0,34; p=0,01), галектина-3 и NT-proBNP (R=0,36; p=0,02) (таблица 13 и 14).

Таблица 13 – Корреляционная взаимосвязь между лабораторными показателями исходно в 1 группе

Показатель	вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST-2, нг/мл
вчСРБ, мг/л	1,0	0,11	-0,07	0,04	0,02	0,31	0,05	0,16
ИЛ-6, пг/мл	0,11	1,0	0,09	0,32*	0,09	0,26	0,26	0,31
ИЛ-10, пг/мл	-0,07	0,09	1,0	-0,03	0,12	0,12	0,04	0,13
Галектин-3, нг/мл	0,04	0,32*	-0,03	1,0	0,19	0,01	0,07	0,14
MMP-9, нг/мл	0,02	0,09	-0,12	0,19	1,0	0,19	0,09	0,04
TIMP-1, нг/мл	0,31	-0,25	0,12	0,01	0,19	1,0	0,11	0,23
NT-proBNP, пг/мл	0,05	-0,25	-0,04	0,07	0,09	0,11	1,0	0,19
ST-2, нг/мл	0,16	0,31	-0,13	0,14	0,04	0,23	0,19	1,0

Примечание. *– p <0,05.

Таблица 14 – Корреляционная взаимосвязь между лабораторными показателями исходно во 2 группе

Показатель	вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST-2, нг/мл
вчСРБ, мг/л	1,0	0,05	0,06	0,34*	0,20	0,14	0,18	0,23
ИЛ-6, пг/мл	0,05	1,0	0,22	0,19	0,16	0,30	0,11	0,09
ИЛ-10, пг/мл	0,06	0,22	1,0	0,06	0,06	0,13	0,04	0,08
Галектин-3, нг/мл	0,34*	0,19	0,06	1,0	0,05	0,15	0,36*	0,24
MMP-9, нг/мл	0,20	0,16	0,06	0,05	1,0	0,17	0,02	0,19
TIMP-1, нг/мл	0,14	0,30	0,13	0,15	0,17	1,0	0,37	0,29
NT-proBNP, пг/мл	0,18	0,11	0,04	0,36*	0,02	0,37	1,0	0,28
ST-2, нг/мл	0,23	0,09	0,08	0,24	0,19	0,29	0,28	1,0

Примечание. *– p <0,05.

Через 3 месяца в 1 группе была выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием ST-2 и TIMP-1 (R=0,53; p=0,01) и обратная корреляционная зависимость между содержанием MMP-9 и ИЛ-10 (R= -0,38; p=0,02), во 2 группе выявлена прямая корреляционная зависимость между содержанием галектина-3 и NT-proBNP (R=0,34; p=0,01), MMP-9 и TIMP-1 (R=0,58; p=0,01) и обратная корреляционная зависимость TIMP-1 и ИЛ-10 (R=-0,45; p=0,003) (таблица 15 и 16).

Таблица 15 – Корреляционная взаимосвязь между лабораторными показателями через 3 месяца в 1 группе

Показатель	вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST-2, нг/мл
вчСРБ, мг/л	1,0	0,01	0,23	0,11	0,01	0,17	0,21	0,32
ИЛ-6, пг/мл	0,01	1,0	0,13	0,04	0,04	0,25	0,31	0,19
ИЛ-10, пг/мл	0,23	0,13	1,0	-0,06	-0,38*	0,02	-0,02	0,19
Галектин-3, нг/мл	0,11	0,05	-0,06	1,0	0,11	0,09	0,23	0,25
MMP-9, нг/мл	0,01	0,04	-0,38*	0,11	1,0	0,06	0,22	0,09
TIMP-1, нг/мл	0,17	0,25	0,02	0,09	0,06	1,0	0,25	0,53*
NT-proBNP, пг/мл	0,21	0,31	-0,02	0,23	0,23	0,25	1,0	0,05
ST-2, нг/мл	0,32	0,19	0,19	0,25	0,09	0,53*	0,05	1,0

Примечание. *– $p < 0,05$.

Таблица 16 – Корреляционная взаимосвязь между лабораторными показателями через 3 месяца во 2 группе

Показатель	вчСРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	Галектин-3, нг/мл	MMP-9, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	NT-proBNP, пг/мл	ST-2, нг/мл
вчСРБ, мг/л	1,0	0,08	0,19	0,18	0,01	0,09	0,19	0,40
ИЛ-6, пг/мл	0,08	1,0	0,06	0,04	0,09	0,42	0,16	0,80
ИЛ-10, пг/мл	0,19	0,06	1,0	0,09	0,07	-0,45*	0,03	0,40
Галектин-3, нг/мл	0,18	0,04	0,09	1,0	0,11	0,36	0,34*	0,40
MMP-9, нг/мл	0,01	0,09	0,07	0,11	1,0	0,58*	0,18	0,20
TIMP-1, нг/мл	0,09	0,42	-0,45*	0,36	0,58*	1,0	0,11	0,80
NT-proBNP, пг/мл	0,19	0,16	0,03	0,34*	0,18	0,11	1,0	0,01
ST-2, нг/мл	0,40	0,80	0,40	0,40	-0,20	-0,80	0,01	1,0

Примечание. *– $p < 0,05$.

По результатам нашего исследования можно предполагать, что назначение убидекаренона дополнительно к препаратам оптимально подобранной стандартной терапии при лечении пациентов с ХСН II–III ФК, перенесшим ИМ, ведет к сдерживанию прогрессирования постинфарктного ремоделирования и фиброзирования миокарда.

3.4 Анализ изменений показателей, характеризующих структуру и функцию сердца, под влиянием терапии убидекареноном у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

У пациентов, перенесших ИМ, как правило, развивается постинфарктное ремоделирование, проявляющееся изменением геометрии ЛЖ и обуславливающее клинические проявления ХСН. При развитии постинфарктного ремоделирования миокарда выявляется увеличение его КДО, КСО и КДР.

В нашем исследовании при сравнении исходных структурно-функциональных параметров сердца различий между показателями пациентов 1 и 2 группы выявлено не было. При анализе частоты различных типов ремоделирования ЛЖ у пациентов 1 группы выявлено, что концентрическое ремоделирование ЛЖ встречалось в 10% случаев против – 15% во 2 группе, концентрическая гипертрофия миокарда – в 35% (против 36%), эксцентрическая гипертрофия – в 41% (против 30%) и нормальная геометрия сердца – у 14% (против 19%) (рисунок 14). Оценка нарушений локальной сократимости ЛЖ показала, что зоны акинезии были выявлены у 15 пациентов 1 группы (29,4%) и 16 пациентов 2 группы (30,2%), зоны гипокинезии у 29 (56,9%) и 28 (52,8%) больных соответственно (p>0,05).

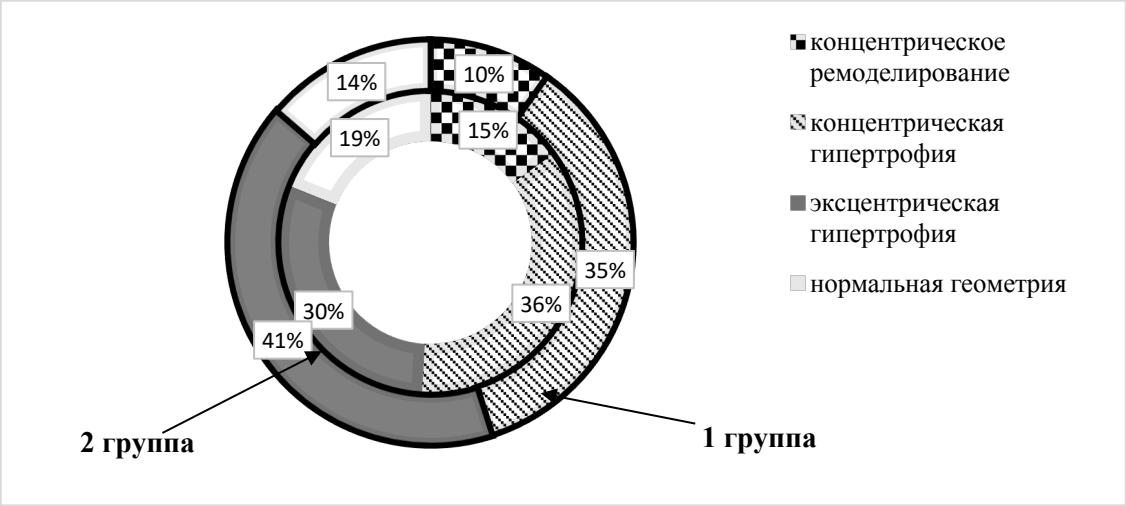

Рисунок 14 – Частота выявления различных типов ремоделирования ЛЖ у пациентов 1 (внешнее кольцо) и 2 группы (внутреннее кольцо).

Пациенты, включенные в наше исследование, исходно достоверно не различались по ЭХОКГ параметрам. Так, значения иКДО у пациентов 1 группы составляли 71,83 (57,67; 85,62) мл/м^2, во 2 группе –74,73 (58,06; 91,89) мл/м^2. Среди пациентов 1 группы увеличение иКДО более 75 мл/м^2 было выявлено у 24 пациентов (47,1%), во 2 группе – у 26 больных (49,1%) (p>0,05). Аналогичным образом при сравнении исходных значений иКСО у пациентов 1 и 2 группы различий выявлено не было 24,87 (19,28; 35,43) мл/м^2 и 25,54 (18,00; 33,18) мл/м^2 соответственно). У 19 пациентов 1 группы (35,8%) и у 20 больных 2 группы (37,7%) иКСО исходно превышал 30 мл/м^2 (p> 0,05) (таблица 17).

Таблица 17 – ЭХОКГ-показатели у пациентов 1 и 2 группы при включении в исследование

Показатель	1 группа N=51	2 группа N=53	p
МЖП, мм, Me (25%; 75%)	12,00 (10,00; 13,00)	11,00 (9,50; 12,00)	н/д
ЗСЛЖ, мм, Me (25%; 75%)	11,00 (9,00; 11,00)	10,00 (8,00; 11,00)	н/д
ОТС, Me (25%; 75%)	0,41 (0,37; 0,46)	0,42 (0,34; 0,48)	н/д
ЛП, мм. M±SD	40,35±3,42	39,96±3,71	н/д
иЛП, мл/м^2, M±SD	21,62±2,17	21,80±2,14	н/д
КДР, мм, Me (25%; 75%)	53,01 (50,02; 56,00)	51,13 (47,01; 54,50)	н/д
иКДР, мм/м^2, Me (25%; 75%)	2,84 (2,69; 2,98)	2,78 (2,56; 3,04)	н/д
КДО, мл (Me (25%; 75%))	137,02 (103,01; 156,02)	135,03 (106,01; 165,03)	н/д
иКДО, мл/м^2, Me (25%; 75%	71,83 (57,67; 85,62)	74,73 (58,06; 91,89)	н/д
КСО, мл, Me (25%; 75%)	50,02 (34,04; 65,05)	45,02 (34,01; 60,03)	н/д
иКСО, мл/м^2, Me (25%; 75%	24,87 (19,28; 35,43)	25,54 (18,00; 33,18)	н/д
Ve/Va, Me (25%; 75%)	1,12 (0,71; 1,2)	0,89 (0,68; 1,17)	н/д
ФВ, %, Me (25%; 75%)	60,00 (54,00; 67,00)	63,00 (56,00; 69,00)	н/д
Аневризма ЛЖ, n (%)	10,0 (19,6)	3,0 (5,6)	н/д
Зона акинезии ЛЖ, n (%)	15,0 (29,4)	16,0 (30,1)	н/д
Зона гипокинезии ЛЖ, n (%)	29,0 (56,8)	26,0 (49,0)	н/д

Примечание. н/д – различия между группами не достоверны.

Нами были проанализированы изменения структуры и функции сердца у пациентов каждой группы через 3 и 12 месяцев.

Через 3 месяца терапии у пациентов 1 группы было выявлено уменьшение значений иКДО, который достигал – 65,67 (56,54; 77,94) мл/м2 (p <0,05), и только у 15 больных (29,4%) – превышал 75 мл/м^2. Через 12 месяцев иКДО у пациентов 1 группы составлял – 66,83 (57,11; 77,66) мл/м^2 (p <0,05). Изменения иКСО у пациентов, включенных в исследование, имели аналогичный характер. Так, у паци-

ентов 1 группы иКСО исходно составлял – 24,87 (19,28; 35,43) мл/м^2, а под влиянием терапии через 3 месяца – 22,12 (16,74; 30,98) мл/м^2, через 12 месяцев 24,20 (16,74; 32,22) (p <0,05). У 1 группы пациентов значимых изменений ФВ ЛЖ выявлено не было. Так, ФВ ЛЖ у пациентов 1 группы исходно составляла – 60,00 (54,00; 67,00), через 3 месяца – 64 (55,00; 70,00), а через 12 месяцев – 64,00 (56,00; 70,00) (p >0,05) (таблица 18).

Таблица 18 – Изменения ЭХОКГ-показателей у пациентов 1 группы через 3 и 12 месяцев

Показатель	Исходно	через 3 месяца	p*	Через 12 месяцев	p#
МЖП, мм, Me (25%; 75%)	12,00 (10,00; 13,00)	12,0 0 (10,00; 13,00)	н/д	12,00 (10,00; 13,00)	н/д
ЗСЛЖ, мм, Me (25%; 75%)	11,00 (9,00; 11,00)	10,00 (9,00; 12,00)	н/д	10,00 (9,00; 11,00)	н/д
ОТС, Me (25%; 75%)	0,41 (0,37; 0,46)	0,42 (0,37; 0,48)	н/д	0,40 (0,38; 0,45)	н/д
ЛП, мм, M±SD	40,35±3,42	41,76±3,76	н/д	41,84±3,67	н/д
иЛП, мл/м^2, (M±SD)	21,62±2,17	22,30±2,22	н/д	22,21±2,13	н/д
КДР, мм, Me (25%; 75%)	53,05 (50,05; 56,03)	54,02 (50,01; 58,03)	н/д	53,50 (50,10; 57,03)	н/д
иКДР, мм/м^2, Me (25%; 75%)	2,84 (2,69; 2,98)	2,83 (2,67; 3,08)	н/д	2,84 (2,68; 3,08)	н/д
КДО, мл, Me (25%; 75%)	137,10 (103,02; 156,02)	129,92 (100,03; 145,01)	н/д	123,02 (100,05; 145,05)	н/д
иКДО, мл/м^2, Me (25%; 75%)	71,83 (57,67; 85,62)	65,67 (56,54; 77,94)	<0,05	66,83 (57,11; 77,66)	н/д
КСО, мл, Me (25%; 75%)	50,10 (34,04; 65,03)	44,51 (30,02; 56,04)	н/д	45,03 (30,04; 62,02)	н/д
иКСО, мл/м^2, Me (25%; 75%)	24,87 (19,28; 35,43)	22,12 (16,74; 30,98)	<0,05	24,20 (16,74; 32,22)	н/д
Ve/Va, Me (25%; 75%)	1,12 (0,71; 1,21)	0,94 (0,75; 1,13)	н/д	0,95 (0,75; 1,12)	н/д
ФВ, %. Me (25%; 75%)	60,00 (54,00; 67,00)	64,00 (55,00; 70,00)	н/д	64,00 (56,00; 70,00)	н/д
Аневризма ЛЖ, n (%)	10,0 (19,6)	10,0 (19,6)	н/д	8,0 (15,6)	н/д
Зона акинезии ЛЖ, n (%)	15,0 (29,4)	14,0 (27,4)	н/д	12,0 (23,5)	н/д
Зона гипокинезии ЛЖ, n (%)	29,0 (56,8)	31,0 (60,7)	н/д	30,0 (58,8)	н/д

Примечание. p# – значимость критерия Friedman ANOVA при сравнении показателей в динамике в 3-х точках (исходно – 3 месяца – 12 месяцев); * – p <0,05 – значимость критерия Вилкоксона при сравнении показателей в динамике в 2-х точках (исходно – 3 месяца); н/д – различия не достоверны.

У пациентов 2 группы через 3 месяца лечения иКДО не отличался от исходного, составлял – 71,86 (58,55; 89,83) мл/м^2 (p>0,05), а у 24 больных (45,3%) показатель был более 75 мл/м^2. Через 12 месяцев значения иКДО составляли – 72,29 (61,15; 88,73) (p <0,05). Во 2 группе исходные значения иКСО были определены, как 25,54 (18,00; 33,18) мл/м^2 и через 3 месяца значимых отличий выявлено не было, составлял 25,12 (17,38; 33,74) мл/м^2, через 12 месяцев – 26,85 (17,38; 33,74) (p>0,05). В целом медианные значения иКСО не превышали нормальных величин, однако, верхняя квартиль значений иКСО во 2 группе через 3 месяца превышала 31,0 мл/м^2. Кроме того, у 12 пациентов 2 группы иКСО превышал 35 мл/м^2, что свидетельствует о неблагоприятном течении процессов постинфарктного ремоделирования. Во 2 группе значимых изменений ФВ ЛЖ выявлено не было. Так, ФВ ЛЖ исходно составляла 63,00 (56,00; 69,00), через 3 месяца – 63,00 (55,00; 69,00), через 12 месяцев – 62,00 (56,00; 69,00) (p>0,05) (таблица 19).

Таблица 19 – Изменения ЭХОКГ показателей у пациентов 2 группы через 3 и 12 месяцев

Показатель	Исходно	через 3 месяца	Через 12 месяцев	p#
МЖП, мм, Me (25%; 75%)	11,00 (9,50; 12,00)	12,00 (9,00; 13,50)	12,00 (9,00; 14,00)	н/д
ЗСЛЖ, мм, Me (25%; 75%)	10,00 (8,00; 11,00)	10,00 (8,50; 10,50)	10,00 (9,00; 11,00)	н/д
ОТС, Me (25%; 75%)	0,42 (0,34; 0,48)	0,42 (0,35; 0,48)	0,43 (0,37; 0,47)	н/д
ЛП, мм, M±SD	39,96±3,7	40,80±3,7	41,25±5,4	н/д
иЛП, мл/м^2, (M±SD)	21,80±2,14	23,29±2,47	22,15±2,55	н/д
КДР, мм, Me (25%; 75%)	51,10 (47,00; 54,50)	51,00 (49,01; 54,5)	51,01 (48,50; 54,00)	н/д
иКДР, мм/м^2, Me (25%; 75%)	2,78 (2,56; 3,04)	2,82 (2,64; 3,02)	2,79 (2,64; 3,09)	н/д
КДО, мл, Me (25%; 75%)	135,01 (106,00; 165,01)	137,00 (110,00; 164,01)	133,01 (103,00; 162,02)	н/д
иКДО, мл/м^2, Me (25%; 75%)	74,73 (58,06; 91,89)	71,86 (58,55; 89,83)	72,29 (61,15; 88,73)	н/д
КСО, мл, Me (25%; 75%)	45,02 (34,01; 60,02)	45,00 (32,01; 63,00)	44,50 (31,51; 64,00)	н/д
иКСО, мл/м^2, Me (25%; 75%)	25,54 (18,00; 33,18)	25,12 (17,38; 33,74)	26,85 (17,38; 33,74)	н/д
Ve/Va, Me (25%; 75%)	0,89 (0,68; 1,17)	1,0 (0,75; 1,12)	1,0 (0,75; 1,11)	н/д
ФВ, %. Me (25%; 75%)	63,00 (56,00; 69,00)	63,00 (55,00; 69,00)	62,00 (55,00; 68,00)	н/д
Аневризма ЛЖ, n (%)	3,0 (5,6)	5,0 (9,4)	5,0 (9,4)	н/д
Зона акинезии ЛЖ, n (%)	16,0 (30,1)	16,0 (30,1)	14,0 (26,4)	н/д
Зона гипокинезии ЛЖ, n (%)	26,0 (49)	27,0 (50,9)	28,0 (52,8)	н/д

Примечание. p# – значимость критерия Friedman ANOVA при сравнении показателей в динамике в 3-х точках (исходно – 3 месяца – 12 месяцев); н/д – различия не достоверны.

В нашем исследовани мы анализировали динамику иКДО и иКСО относительно исходного уровня. Под влиянием терапии было выявлено значимое уменьшение объемов ЛЖ у пациентов 1 группы. ИКСО в 1 группе по сравнению с исходными значениями уменьшился на 6,1% по сравнению со 2 группой – 0,9% (p=0,003), а иКДО в 1 группе уменьшился на 3,2% по сравнению с 0,3% во 2 группе (p=0,001) (рисунок 15).

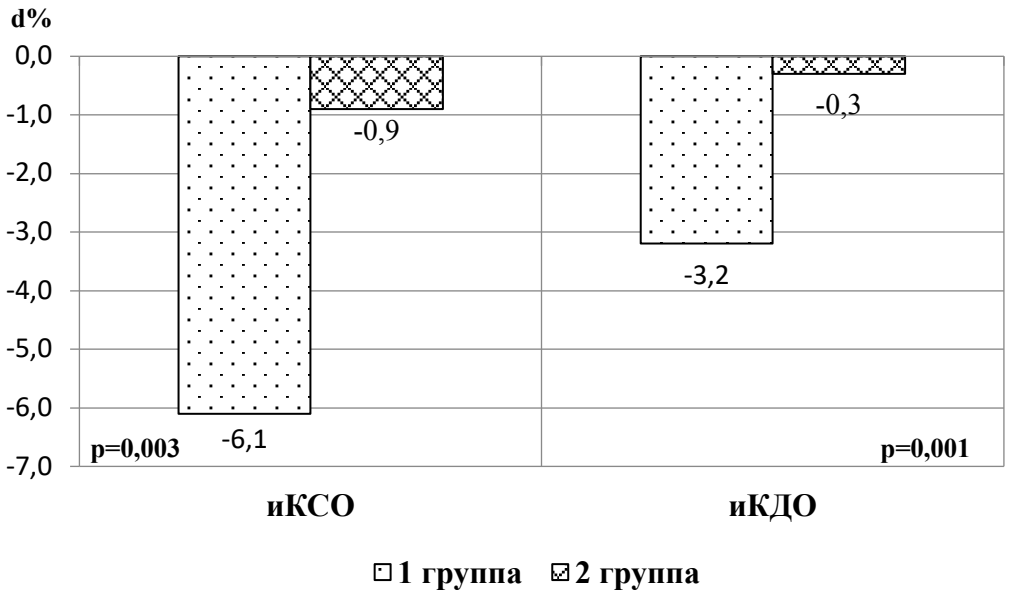

Рисунок 15 – Динамика показателей иКДО и иКСО у пациентов 1 и 2 групп в течение 3 месяцев терапии

Также нами была проанализирована динамика ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем у пациентов обеих групп под влиянием терапии. По результатам нашего анализа только у пациентов 1 группы был выявлен значимый прирост ФВ ЛЖ, составив – 3,2%, а во 2 группе отмечалась отрицательная динамика в виде снижения ФВ ЛЖ на 1,3% (рисунок 16).

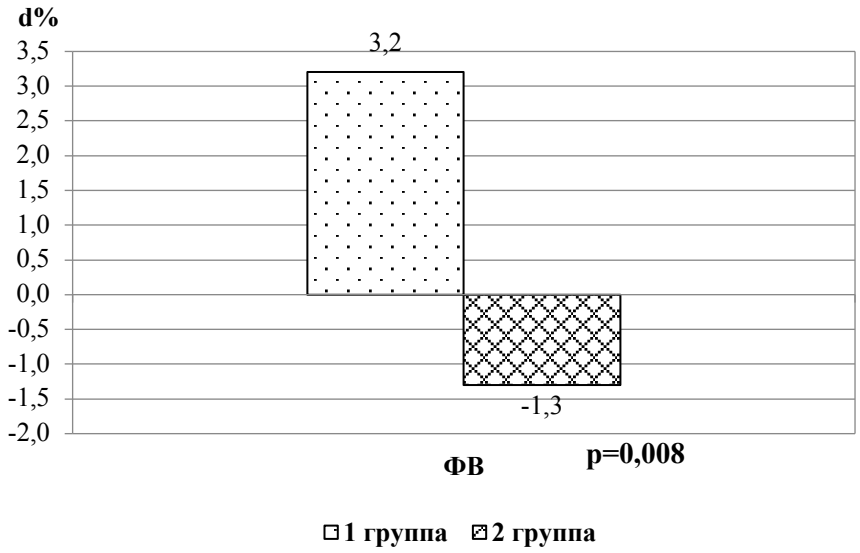

Рисунок 16 – Динамика ФВ у пациентов 1 и 2 групп

Полученные нами данные отражают положительное влияние убидекаренона на структурно-функциональные и объемные показатели ЛЖ по данным ЭХОКГ исследования.

Результаты нашего исследования о положительном влиянии убидекаренона на ЭХОКГ параметры соответствуют результатам Д.М. Аронова и соавторов [8].

По данным нашего исследования при проведении корреляционного анализа между лабораторными маркерами и параметрами ЭХОКГ исходно у пациентов обеих групп была выявлена значимая прямая корреляционная зависимость между концентрацией ИЛ-6 и КДО (R=0,39; p=0,006), ИЛ-6 и КСО (R=0,30; p=0,036), ИЛ-6 и иКДО (R=0,34; p=0,017), ST-2 и иЛП (R=0,34; p=0,001), MMP-9 и иЛП (R=0,44; p=0,006), MMP-9 и иКДР (R=0,38; p=0,008), галектина–3 и иКСО (R=0,41; p=0,002) и значимая обратная корреляционная зависимость между содержанием галектина-3 и ФВ ЛЖ (R=-0,31; p=0,025), NT-proBNP и ОТС (R=-0,42; p=0,017) (Таблица 20).

Таблица 20 – Корреляционная взаимосвязь между содержанием лабораторных маркеров и ЭХОКГ-показателями исходно у пациентов 1 группы и 2 группы

Показатель	ФВ	КДО	КСО	ОТС	иКДР	иКСО	иКДО	иЛП
вчСРБ, мг/л	-0,12	0,10	0,09	0,06	0,10	0,10	0,13	0,04
ИЛ-6, пг/мл	0,02	0,39*	0,30*	0,14	0,05	0,20	0,34*	0,01
ИЛ-10, пг/мл	0,26	0,11	0,21	0,01	0,02	0,27	0,11	0,10
Галектин-3, нг/мл	-0,31*	0,02	0,11	0,13	0,01	0,41*	0,07	0,04
MMP-9, нг/мл	0,04	0,08	0,07	0,08	0,38*	0,06	0,06	0,44*
TIMP-1, нг/мл	0,04	0,08	0,07	0,08	0,38*	0,06	0,06	0,44*
NT-proBNP, пг/мл	-0,10	0,05	0,12	-0,42*	0,04	0,15	0,10	0,03
ST-2, нг/мл	-0,16	0,16	0,21	0,04	0,20	0,25	0,24	0,34*

Примечание. * – p <0,05

Через 3 месяца в 1 группе была выявлена значимая прямая корреляционная зависимость между TIMP-1 и иКДР (R=0,34; p=0,0031), TIMP-1 и иЛП (R=0,36; p=0,0042). Во 2 группе была выявлена значимая прямая корреляционная зависимость между содержанием вчСРБ и иЛП (R=0,36; p=0,0029), галектина-3 и иКСО (R=0,51; p=0,0003), галектина-3 и иКДО (R=0,37; p=0,006), TIMP-1 и иКСО (R=0,44; p=0,037); значимая обратная корреляционная зависимость между содержанием TIMP-1 и ФВ (R=-0,56; p=0,006), галектина-3 и ФВ (R=-0,41; p=0,002), (таблица 21 и 22).

Таблица 21 – Корреляционная взаимосвязь между содержанием лабораторных маркеров и ЭХОКГ-показателями через 3 месяца у пациентов 1 группы

Показатель	ФВ	КДО	КСО	ОТС	иКДР	иКСО	иКДО	иЛП
вчСРБ, мг/л	0,11	0,03	0,01	0,04	0,08	0,02	0,06	0,01
ИЛ-6, пг/мл	0,02	0,09	0,01	0,05	0,01	0,01	0,06	0,02
ИЛ-10, пг/мл	0,03	0,27	0,16	0,09	-0,06	0,13	0,21	0,05
Галектин-3, нг/мл	-0,10	0,20	0,16	0,01	0,16	0,18	0,25	0,22
MMP-9, нг/мл	-0,10	0,20	0,16	0,01	0,16	0,18	0,25	0,22
TIMP-1, нг/мл	0,09	0,15	0,01	0,21	0,34*	0,01	0,09	0,36*
NT-proBNP, пг/мл	-0,13	0,16	0,25	0,02	0,11	0,25	0,21	0,08
ST-2, нг/мл	-0,38	0,27	0,20	0,37	0,32	0,17	0,19	0,29

Примечание. * – p <0,05

Таблица 22 – Корреляционная взаимосвязь между содержанием лабораторных маркеров и ЭХОКГ-показателями через 3 месяца у пациентов 2 группы

Показатель	ФВ	КДО	КСО	ОТС	иКДР	иКСО	иКДО	иЛП
вчСРБ, мг/л	-0,07	0,14	0,06	0,13	0,13	0,09	0,06	0,36*
ИЛ-6, пг/мл	0,08	0,16	0,10	0,05	0,15	0,10	0,16	0,03
ИЛ-10, пг/мл	0,05	0,14	0,13	0,10	0,16	-0,18	0,23	-0,11
Галектин-3, нг/мл	-0,41*	0,33*	0,46*	0,38*	0,19	0,51*	0,37*	0,17
MMP-9, нг/мл	0,11	0,33	0,29	0,22	0,12	0,45*	0,52*	0,13
TIMP-1, нг/мл	-0,56*	0,14	0,36	0,04	0,14	0,44*	0,30	0,01
NT-proBNP, пг/мл	-0,17	0,10	0,09	0,05	0,16	0,01	0,01	0,04
ST-2, нг/мл	-0,74	0,18	0,09	0,85	0,26	0,08	0,31	0,18

Примечание. * – $p < 0,05$

3.5 Анализ эндотелиальной дисфункции у пациентов с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, на фоне приема убидекаренона

В нашем исследовании в качестве неинвазивного способа оценки ЭД были использованы два метода. Первый метод – инструментальный (ПАТ), являющийся разновидностью плетизмографического исследования, этот метод имеет хорошую доказательную базу, свидетельствующую о ее высокой специфичности и чувствительности в отношении верификации ЭД коронарных артерий [92]. Второй метод – лабораторный (определение концентрации ЦЭК). О наличии ЭД мы судили по пороговому значению RHI менее 1,67.

Результаты нашего исследования эндотелиальной функции методом ПАТ показали, что исходно у пациентов обеих групп отмечалась значимая ЭД: в первой группе RHI составлял – 1,38 (1,14; 1,50), во 2 группе – 1,33 (1,22; 1,50), что обусловлено наличием у пациентов обеих групп ИБС, ГБ, ХСН. Под влиянием терапии RHI нарастал как у пациентов 1 группы, так и у пациентов 2 группы. Че-

рез 3 месяца терапии у пациентов обеих групп наблюдалось улучшение функции эндотелия, RHI в 1 группе составлял – 1,87 (1,39; 2,57), во 2 группе – 1,44 (1,33; 1,74), такая же тенденция наблюдалась и через 12 месяцев. Так, у пациентов 1 группы – 2,16 (1,42; 2,87), во 2 группе – 1,60 (1,39; 1,95) (p<0,05) (таблица 23). Однако только у пациентов 1 группы медианные значения RHI через 3 месяца терапии превышали 1,67, что свидетельствует об улучшении функции эндотелия. При этом как в 1, так и во 2 группе оставались пациенты, у которых RHI не превышал 1,67, что свидетельствует о сохранении в ряде случаев выраженной ЭД. Через 12 месяцев у пациентов 2 группы отмечались значения RHI не превышающие 1,95, что свидетельствует о пребывании данных пациентов в «серой» зоне (которая незначительно превышает референсные значения), требующие динамического наблюдения и коррекции терапии. Только у пациентов 1 группы отмечалось повышение медианных значений RHI, достигавшее референсного интервала, что свидетельствует о значимом влиянии убидекаренона на функцию эндотелия.

Таблица 23 – Значения RHI у пациентов 1 и 2 группы

Показатель	1 группа	2 группа
RHI исходно	1,38 (1,14; 1,50)	1,33 (1,22; 1,50)
RHI 3 месяца	1,87 (1,39; 2,57)	1,44 (1,33; 1,74)
RHI 12 месяцев	2,16 (1,42; 2,87) *	1,60 (1,39; 1,95) *
p#	< 0,05	< 0,05

Примечание. p# – значимость критерия Friedman ANOVA при сравнении RHI в каждой группе в 3-х точках (исходно – 3 мес.– 12 мес.).

Показатели AI в нашем исследовании демонстрируют, что исходно у пациентов обеих групп отмечалось значимое снижение эластичности сосудов: в 1 группе AI составлял 17,45 (14,57; 23,46), во 2 группе – 19,37 (16,05; 25,61). Под влиянием оптимально подобранной терапии AI улучшался как у пациентов 1 группы, так и у пациентов 2 группы. Через 3 месяца терапии у пациентов обеих групп значимого улучшения AI выявлено не было, в 1 группе составлял – 17,28 (4,56; 31,26), во 2 группе – 21,31 (6,53; 32,04) (p> 0,05) (таблица 24).

Следует отметить, что к 12 месяцу лечения показатели AI несколько уменьшились, однако медианные значения в обеих группах пациентов под влиянием терапии не достигали референсных значений (менее 10), что свидетельствует о сохранении сниженной эластичности сосудистой стенки.

Таблица 24 – Динамика AI у пациентов 1 и 2 группы

Показатель	1 группа	2 группа
AI исходно	17,45 (14,57; 23,46)	19,37 (16,05; 25,61)
AI 3 месяца	17,28 (4,56; 31,26)	21,31 (6,53; 32,04)
AI 12 месяцев	14,19 (4,80; 21,09)	13,05 (3,23; 29,39)
p#	> 0,05	> 0,05

Примечание. p# – значимость критерия Friedman ANOVA при сравнении AI в каждой группе в 3-х точках (исходно – 3 мес.– 12 мес.).

По результатам исследования Е.А. Полуниной проведенном в 2017 г., в которое было включено 132 пациента с ХСН, была выявлена прямая корреляционная зависимость между тяжестью ЭД и ФК ХСН. Также было отмечено, значимое уменьшение частоты встречаемости ЭД у пациентов с СНсФВ ЛЖ [65].

В исследование Y. Matsue и соавторов было включено 159 пациентов с ХСН. Всем пациентам, включенным в исследование, оценивали функцию эндотелия с помощью ПАТ. По результатам исследования было выявлено, что сниженный RHI является независимым предиктором повторной госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и смерти [200].

В исследовании А.Х. Абуллаева и соавторов, в которое было включено 103 пациента с ХСН, оценивали взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и ЭД. Результаты исследования были аналогичны нашим данным. ЭД у больных ХСН была связана с прогрессированием заболевания и характеризовалась снижением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), наиболее выражены данные изменения были у больных с III ФК ХСН ($p < 0,01$). Также, была выявлена прямая корреляционная зависимость между показателями ФВ и ЭЗВД ($R=0,56$) [1].

По нашим данным при анализе динамики RHI относительно исходного уровня был выявлен абсолютный прирост медианных значений RHI в обеих

группах. В 1 группе прирост медианных значений RHI составил – 0,46, а во 2 группе – 0,30. Прирост показателя в конечной точке 1 группы исследования в 1,5 раза превышал значения в конечной точке исследования у пациентов 2 группы. Различия, полученные между группами исследования, свидетельствуют о выраженном положительном влиянии убидекаренона на функцию эндотелия (рисунок 17).

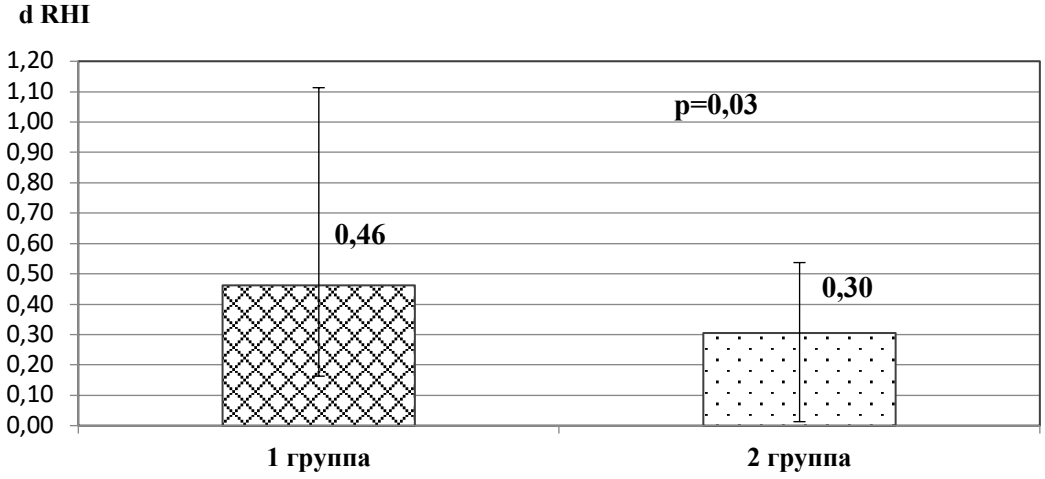

Рисунок 17 – Анализ прироста RHI в конечной точке относительно исходно уровня

По результатам исследования К.А. Алибейли и соавторов, в которое было включено 40 пациентов с ХСН. Через 3 месяца наблюдения на фоне терапии «Кудесан» в дозе 120 мг/сутки отмечался прирост диаметра ПА и составил – 10,4 %. Авторами был сделан вывод о положительном влиянии коэнзима Q10 на функцию эндотелия [4].

В исследование K. Fujisue и соавторов, было включено 362 пациента с СНсФВ ЛЖ. По результатам исследования было выявлено, что снижение RHI менее 0,49 ассоциировано с ССС и повторными госпитализациями по поводу декомпенсации ХСН (p <0,01) [149].

По результатам исследования Yan-Kun Yang и соавторов было доказано положительное влияние коэнзима Q10 на функцию эндотелия [283].

В исследовании Ж.М. Сизовой и соавторов была изучена взаимосвязь клинико-морфофункциональных параметров сердца с концентрацией коэнзима Q10 в

плазме крови у больных ХСН. Было выявлено, что низкие уровни коэнзима Q10 ассоциированы с более тяжелым течением ХСН. По результатам пробы с реактивной гиперемией у 80% больных с ХСН была выявлена ЭД. В исследовании была выявлена обратная корреляционная зависимость между содержанием коэнзима Q10 в плазме крови и выраженностью ЭД. Авторами был сделан вывод, что добавление коэнзима Q10 к стандартной фармакотерапии больных ХСН, приводит к улучшению функции эндотелия и КЖ пациентов [70].

Хорошо известна роль ЦЭК в развитии ССС [119]. В нашем исследовании содержание ЦЭК исходно и в динамике было определено у 12 пациентов 1 группы и 32 пациентов 2 группы. Значимых различий между пациентами 1 и 2 группы выявлено не было ($p>0,05$). Содержание ЦЭК исходно составляло 9 (2; 13) кл/3×10^5ЛЦ в 1 группе и 7 (3; 15) кл/3×10^5ЛЦ во 2 группе. Медианные значения в обоих случаях превышали верхнюю границу референсного интервала. Под влиянием терапии в обеих группах, через 3 месяца было выявлено уменьшение числа ЦЭК и составило – 4 (2; 6) кл/3×10^5ЛЦ в 1 группе; 5 (1; 6) кл/3×10^5ЛЦ во 2 группе, что может свидетельствовать об улучшении функции эндотелия у пациентов обеих групп (рисунок 18). Данные были получены на малой выборке пациентов и требуют продолжения исследований в этой области.

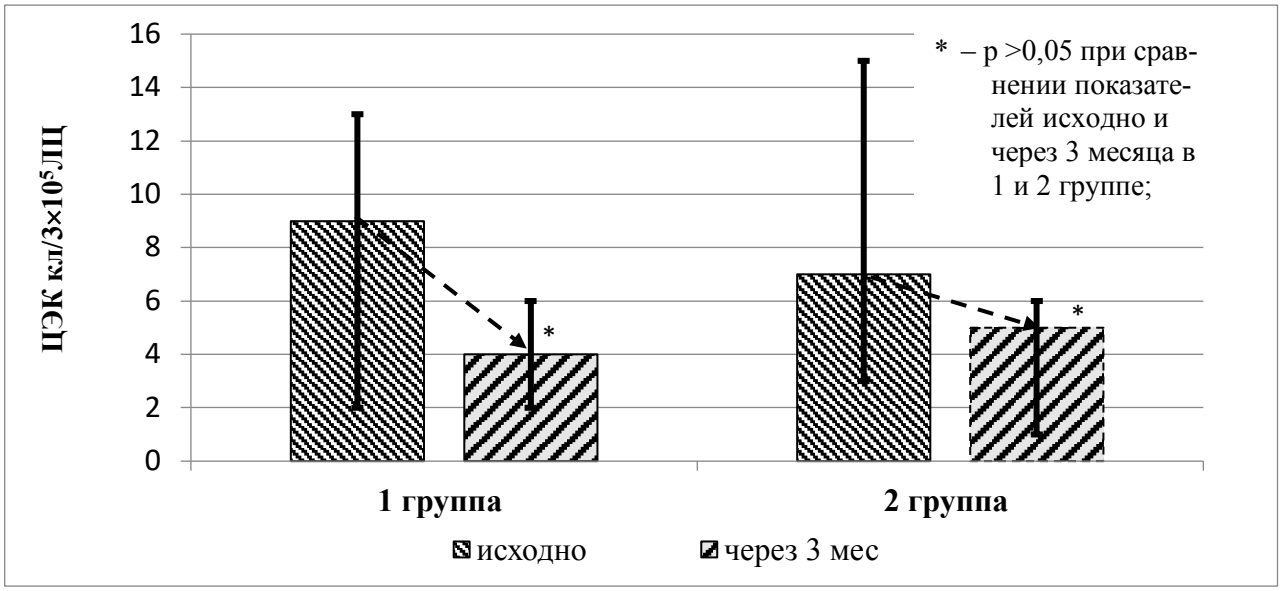

Рисунок 18 – Динамика содержания ЦЭК исходно и через 3 месяца у пациентов 1 и 2 группы

По результатам ряда исследований количество ЦЭК напрямую коррелирует с ФК ХСН. Определение количества ЦЭК может служить неспецифическим маркером поражения эндотелия [119].

В исследовании V. Martinez-Sales и соавторов было выявлено, что повышение содержания ЦЭК сопряжено с ухудшением течения СН [197].

По результатам исследования M. Abdel Hamid и соавторов, было выявлено, что повышение содержания ЦЭК ассоциировано с неблагоприятными ССС (p= 0,004) и неблагоприятным ремоделированием у пациентов после ИМ [84].

3.6 Влияние убидекаренона на качество жизни больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда

В нашем исследовании КЖ пациентов мы оценивали в баллах по результатам опросника SF-36. При включении в исследование показатели по основным шкалам опросника не различались и были низкими в обеих группах. Показатели GH, PF, BP в 1 группе составляли: 30 (23; 45); 32 (23; 52); 40 (30; 65) соответственно. Во 2 группе: 30 (20; 35); 30 (23; 36); 41,5 (32; 50).

При проведении оптимально подобранной терапии ХСН у пациентов отмечалось улучшение КЖ. Как в 1, так и во 2 группе улучшались показатели по всем шкалам. Однако, следует отметить, что в обеих группах были пациенты с низким количеством баллов (менее 30). Через 3 месяца показатели по шкалам GF, PF и RP, обусловленным физическим состоянием, были выше у пациентов 1 группы. Так, в 1 группе отмечалось увеличение количества баллов по шкалам: GF – 70 (50; 82); PF – 70 (51; 80); RP – 59 (50; 78), а во 2 группе сохранялись более низкие баллы: GF – 45 (25; 60); PF – 50 (30; 67); RP – 50 (40; 67). Через 12 месяцев улучшение показателей происходило только в 1 группе, у пациентов 2 группы показатели через 3 и 12 месяцев не различались.

При сравнении исходных показателей было выявлено, что SF и VT различались существенным образом у пациентов 1 и 2 группы, что не позволило сравнивать эти параметры в 1 и 2 группе через 3 и 12 месяцев.

Показатели RE исходно в обеих группах были низкие (менее 25 баллов). Через 3 месяца отмечалось улучшение эмоционального состояния в обеих группах, однако только в 1 группе количество баллов достигало 80 и сохранялось таковым и через 12 месяцев. Показатели опросника SF-36, характеризующие КЖ, у пациентов 1 и 2 группы представлены в таблице 25.

Полученные нами данные согласуются с результатами исследования А.Г. Щербаковой и соавторов, в которое также были включены пациенты с ХСН. На фоне терапии «Кудесан» в дозе 60 мг/сутки в течение 4 недель было отмечено достоверное улучшение показателей КЖ по опроснику SF-36. В частности – увеличение MH, RF, VT, GH, SF (p <0,05) [81].

Таблица 25 – Показатели опросника SF-36, характеризующие КЖ, у пациентов 1 и 2 группы

Показатель	1 группа				2 группа			
	Исходно	3 мес.	12 мес.	p#	Исходно	3 мес.	12 мес.	p#
GF	30 (23; 45)	70 (50; 82)	70 (50; 82)	<0,05	30 (20; 35)	45 (25; 60) **	47,5 (30; 60)	<0,05
PF	32 (23; 52)	70 (51; 80)	70 (51; 80)	<0,05	30 (23; 36)	50 (30; 67) **	50 (30; 67)	<0,05
RP	13,5 (0; 50)	59 (50; 78)	63,5 (50; 76)	<0,05	17,5 (0; 34)	50 (40; 67) **	50 (32; 67)	<0,05
RE	21,5 (0; 45)	66 (54; 80)	69 (55; 80)	<0,05	24,5 (0; 36)	60 (46; 70)	56 (48; 70)	<0,05
SF	45 (25; 65)	70 (55; 80)	70 (55; 80)	<0,05	26,5 (13; 43) *	58,5 (43; 69)	54 (35; 67)	<0,05
BP	40 (30; 65)	80 (65; 90)	78 (65; 90)	<0,05	41,5 (32; 50)	70 (56; 80)	66 (50; 76)	<0,05
VT	45 (32; 67)	80 (65; 90)	78 (65; 90)	<0,05	36,5 (30; 45) *	60 (40; 78)	67,5 (55; 79)	<0,05
MH	54 (30; 75)	88,5 (70; 91)	80 (62; 90)	<0,05	43 (32; 57)	70 (62; 89)	80 (60; 90)	<0,05

Примечание. * – p<0,05 при сравнении исходных показателей (критерий Манна-Уитни); ** – p<0,05 при сравнении показателей через 3 месяца (критерий Манна-Уитни); p# – значимость критерия Friedman ANOVA при сравнении показателей внутри каждой группы в 3-х точках (исходно, 3 мес, 12 мес).

По результатам исследования Кудесник при оценке КЖ с помощью Канзасского опросника в группе пациентов, принимавших «Кудесан», через 6 месяцев отмечалось значимое увеличение количества баллов в отношении способности к самопомощи (p=0,034). Также был зафиксирован значимый рост показателей по шкалам «КЖ» и «клиническое состояние», что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании [50].

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что добавление к стандартной терапии убидекаренона ведет к улучшению КЖ пациентов с ХСН, перенесших ИМ, в виде улучшения физического и эмоционального состояния и уменьшения интенсивности боли.

3.7 Значимость исследуемых факторов в улучшении течения хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, на фоне терапии убикареноном

В связи с тем, что только под влиянием терапии убидекареноном отмечалось улучшение клинического течения ХСН, более выраженное снижение лабораторных маркеров, уменьшение объема ЛЖ, улучшение КЖ и эндотелиальной функции, представляло интерес изучить, какие факторы определяли эффективность лечения в этой группе. С этой целью был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым методом включения факторов, оказывающих влияние на моделируемый параметр – вероятность неблагоприятного прогноза постинфарктного ремоделирования, у больных, получавших убидекаренон. За неблагоприятное течение ХСН принимали случаи, когда у пациентов наблюдались увеличение иКСО более 35 мл/м^2, прирост иКДО более 10%, либо снижение ФВ ЛЖ ниже референсных значений. Полученные нами результаты с высокой значимостью (p=0,00002) демонстрируют, что наибольшее значение для оценки ремоделирования имеют содержание NT-proBNP, ST-2, иКСО и возраст. Прогностическая точность модели составляет 92%.

Вероятность неблагоприятного течения рассчитывали согласно математическому уравнению:

$$F = \frac{\exp\left(-7{,}57+0{,}01\cdot B+0{,}06\cdot S+0{,}0004\cdot NP+0{,}15\cdot \text{иКСО}\right)}{\left(1+\exp\left(-7{,}57+0{,}01\cdot B+0{,}06\cdot S+0{,}004\cdot NP+0{,}15\cdot \text{иКСО}\right)\right.},$$

где B – это возраст, S – содержание ST-2, NP – содержание NT-proBNP, иКСО – индекс конечно-систолического объема. Вероятность неблагоприятного исхода варьирует от 0 до 1. При значении F, равной нулю, вероятность неблагоприятного течения составляет 0%, а при F равной 1, вероятность неблагоприятного течения составляет 100%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХСН является наиболее частым и серьезным осложнением ССЗ. В настоящее время ведущими механизмами в патогенезе ХСН являются нарушения нейрогуморальной и эндотелиальной регуляции. Несмотря на успехи, достигнутые в лечении ХСН за последние десятилетия, распространенность ее продолжает расти, выживаемость остается низкой, КЖ – неудовлетворительным [2, 136, 278].

В связи с распространенностью ХСН, а также различными вариантами развития постинфарктного ремоделирования, продолжается поиск биомаркеров, обладающих высоким диагностическим и прогностическим потенциалом. Использование одного биомаркера при ХСН отражает только фрагмент патофизиологического процесса. В настоящее время многие исследователи придерживаются мнения, что одновременное определение различных биомаркеров позволяет оптимизировать их применение для оценки прогноза у больных, перенесших ИМ. Исследование содержания оптимального количества наиболее информативных биомаркеров, отражающих нескольких патологических процессов, позволяет оценить эффективность терапии ХСН. Кроме того, изменение содержания биомаркеров в плазме крови пациентов с ХСН после ИМ позволяет определить возможность управления этими процессами в зависимости от назначаемой терапии пациенту [104, 120, 132].

Таким образом, поиск лабораторных и инструментальных маркеров неблагоприятного течения постинфарктного ремоделирования, а также поиск возможностей медикаментозного влияния на прогноз и КЖ пациентов с ХСН, остается наиболее актуальным вопросом.

В настоящее время особое внимание уделяется препаратам, способным влиять на энергетический метаболизм. Основное действие препаратов данной группы направлено на коррекцию гипоксии. Механизм действия препаратов этой группы, в частности, убидекаренона при ХСН после перенесенного ИМ и его влияние на процессы воспаления и ремоделирования в миокарде ЛЖ остаются недостаточно изученными.

В наше исследование было включено 120 больных с ХСН II-III ФК по классификации NYHA. Больные были рандомизированы в 2 группы: 1 группа – пациенты, получавшие стандартную терапию в сочетании с убидекареноном в дозе 120 мг в сутки в течение 3 месяцев; 2 группа – пациенты, получавшие только стандартную терапию.

По результатам нашего исследования переносимость физических нагрузок в обеих группах улучшалась. В 1 группе отмечался более высокий темп прироста пройденного расстояния и составлял 22,2% (16,0; 26,2) в сравнении с – 13,0% (10,6; 17,6) во 2 группе. Во 2 группе был 1 пациент со снижением пройденного расстояния. По результатам нашего исследования следует, что убидекаренон улучшает переносимость физических нагрузок, что согласуется с результатами, полученными в исследовании Д.М. Аронова и соавторов [8].

В нашем исследовании было выявлено, что назначение убидекаренона дополнительно к препаратам основной группы при лечении пациентов с ХСН II-III ФК, перенесших ИМ, ведет к сдерживанию прогрессирования постинфарктного ремоделирования миокарда (уменьшение иКДО, иКСО), улучшению сократительной способности миокарда (увеличение ФВ ЛЖ).

Под влиянием проведенной терапии убидекареноном отмечалось улучшение клинического течения ХСН, пациенты были переведены в более низкий ФК ХСН, что подтверждается результатами, оцененными шкале ШОКС и ТШХ.

Также, у пациентов, получающих в дополнение к стандартной терапии убидекаренон, отмечалось снижение содержания биомаркеров NT-proBNP, ИЛ-6 и вчСРБ, что отражает уменьшение процессов воспаления и улучшение клинического течения ХСН. У пациентов 1 группы отмечалось значимое снижение содержания ST-2, MMP-9, что свидетельствует о сдерживании процессов фиброзирования и ремоделирования ЛЖ и подтверждается положительным характером изменений структурно-функциональных и объемных показателей миокарда ЛЖ.

По данным литературы при ХСН отмечается значительное снижение концентрации коэнзима Q10 в плазме крови, увеличение его концентрации сопровождается улучшением клинического течения [208].

В нашем исследовании при определении концентрации коэнзима Q10 в плазме крови исходно у пациентов обеих групп было выявлено значительное его снижение. Так, в 1 группе медианные значения составляли – 0,35 (0,26; 0,41) мкг/мл, во 2 группе – 0,35 (0,28; 0,43) мкг/мл. На фоне терапии убидекареноном отмечалось увеличение концентрации до 0,47 (0,38; 0,53) мкг/мл через 2 часа после приема препарата, с дальнейшим стойким нарастание концентрации и достижением референсных значений через 3 месяца – 0,66 (0,55; 1,1) мкг/мл.

В исследовании Д.М. Аронова и соавторов, были выявлены аналогичные нашим данным результаты (увеличение концентрации коэнзима Q10 на фоне терапии «Кудевита») [8].

При проведении корреляционного анализа нами была выявлена значимая прямая зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и клиническим течением ХСН (ТШХ) (R=0,78; p <0,0001). При снижении концентрации коэнзима Q10 отмечалось уменьшение пройденной дистанции.

По результатам корреляционного анализа между лабораторными показателями и концентрацией коэнзима Q10 в плазме крови была выявлена значимая обратная корреляционная зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и NT-proBNP (R=-0,32; p=0,03), коэнзима Q10 и галектина-3 (R=-0,21; p=0,05), что дает возможность предполагать о влиянии коэнзима Q10 на процессы ремоделирования и фиброзирования в миокарде.

Под влиянием проводимой терапии у пациентов 1 и 2 группы происходило улучшение эндотелиальной функции, однако только под влиянием терапии убидекареноном медианные значения RHI достигали нормальных величин. При анализе динамики RHI относительно исходного уровня был выявлен абсолютный прирост медианных значений RHI в обеих группах. Прирост показателя в конечной точке 1 группы исследования в 1,5 раза превышал значения в конечной точке исследования у пациентов 2 группы. Различия, полученные между группами исследования, свидетельствуют о выраженном положительном влиянии убидекаренона на функцию эндотелия.

Аналогичные нашим результаты были получены в исследовании К.А. Алибейли и соавторов, на фоне терапии препаратом коэнзима Q10 в течение 3 месяцев было выявлено улучшение эндотелиальной функции (прирост диаметра ПА) [4].

На фоне терапии убидекареноном отмечалось значимое улучшение показателей КЖ по опроснику SF-36 по шкалам, характеризующим физическое и эмоциональное состояние (GH, PH, RP, RE), что свидетельствует о положительном влиянии убидекаренона на КЖ больных с ХСН.

С учетом положительного влияния терапии убидекареноном на клиническое течение ХСН, содержание биомаркеров, ассоциированных с ремоделированием, воспалением и фиброзированием в миокарде, структурно-функциональные и объемные параметры по данным ЭХОКГ нами были изучены факторы, определяющие эффективность лечения в этой группе. В связи с чем был проведен логистический регрессионный анализ с пошаговым методом включения факторов, оказывающих влияние на вероятность неблагоприятного прогноза постинфарктного ремоделирования. Полученные нами результаты демонстрируют, что наибольшее значение для оценки неблагоприятного ремоделирования имеют содержание NT-proBNP, ST-2, иКСО и возраст.

В нашем исследовании данных о влиянии убидекаренона на выживаемость, частоту повторных ОКС и госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН получено не было, учитывая непродолжительный срок наблюдения за больными в исследовании (1 год) и небольшой размер выборки.

Таким образом, получены данные о положительном влиянии убидекаренона (коэнзима Q10) на течение ХСН. Это действие проявляется разносторонне, учитывая физиологические процессы, в которых задействован убихинон. Убидекаренон улучшает переносимость физических нагрузок пациентов с ХСН, улучшает КЖ, сдерживает постинфарктное ремоделирование миокарда ЛЖ и улучшает функцию эндотелия. Сегодня появляются новые перспективные направления использования убидекаренона, в частности, после хирургического лечения паци-

ентов с ИБС, при коморбидной патологии, что требует расширения исследований в этой области.

ВЫВОДЫ

1. При добавлении к базисной терапии убидекаренона у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, отмечалось улучшение клинического течения сердечной недостаточности (шкала ШОКС, функциональный класс), улучшение качества жизни по шкалам опросника SF-36, повышение переносимости физических нагрузок.

2. По данным ЭХОКГ на фоне терапии убидекареноном (через 3 месяца) было выявлено уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка и прирост фракции выброса левого желудочка.

3. При добавлении к базисной терапии убидекаренона у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, было установлено улучшение функции эндотелия (индекс реактивной гиперемии) по данным периферической артериальной тонометрии.

4. При добавлении к стандартной терапии убидекаренона у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, наблюдалось снижение содержания маркеров: ST-2 – рецептора интерлейкина-1, матриксной металлопротеиназы-9, что свидетельствует о замедлении процессов воспаления и ремоделирования левого желудочка. Содержания N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида, интерлейкина-6 и высокочувствительного С-реактивного белка снижались при проведении оптимально подобранной терапии хронической сердечной недостаточности в обеих группах.

5. При хронической сердечной недостаточности, концентрация коэнзима Q10 в плазме крови была значительно снижена. При длительном применении убидекаренона концентрация коэнзима Q10 восстанавливалась и достигала референсных значений.

6. Была выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией коэнзима Q10 и переносимостью физических нагрузок.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда целесообразно определение концентрации коэнзима Q10 в плазме крови.

2. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, и снижением концентрации коэнзима Q10 в плазме крови следует проводить терапию убидекареноном.

3. Эффективность проводимой терапии убидекареноном хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, следует оценивать по определению концентрации N-терминального мозгового предшественника натрийуретического пептида и результатам выполнения эхокардиографического исследования с определением функциональных и объемно-структурных показателей левого желудочка.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АР – абсолютный риск

АРНИ – антагонист рецепторов неприлизина

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ – II – ангиотензин – II

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

Ацетил – КоА – ацетил – коэнзим А

БРА – блокатор рецепторов ангиотензина

БАБ – блокатор β-адренергических рецепторов

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ЕОК – Европейское общество кардиологов

ЖК – жирная кислота

ЖНР – желудочковые нарушения ритма

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗС – задняя стенка

иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКДО – индекс конечно-диастолического объема левого желудочка

ИКДР – индекс конечно-диастолического размера левого желудочка

ИКСО – индекс конечно-систолического объема левого желудочка

ИЛ-1 – интерлейкин-1

ИЛ-2 – интерлейкин-2

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИЛ-8 – интерлейкин-8

ИЛ-10 – интерлейкин-10

ИОЛП – индекс объема левого предсердия

ИМ – инфаркт миокарда

ИММ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИС – индекс сферичности левого желудочка

ИФА – иммуноферментный анализ

КАГ – коронароангиография

КДИ – конечно-диастолический индекс

КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка

КЖ – качество жизни

КМЦ – кардиомиоцит

КСО – конечно-систолический объем левого желудочка

КФК – креатинфосфокиназа

КШ – кардиогенный шок

ЛЖ – левый желудочек

ЛКА – левая коронарная артерия

ЛП – левое предсердие

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ММ – масса миокарда левого желудочка

ОВ – огибающая ветвь

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОКС – острый коронарный синдром

ОЛЖН – острая левого желудочковая недостаточность

ОЛПНП – окисленные липопротеины низкой плотности

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОР – относительный риск

ОСН – острая сердечная недостаточность

ОССН – общество специалистов по сердечной недостаточности

ОТС – относительная толщина стенок

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПА – плечевая артерия

ПАТ – периферическая артериальная тонометрия

ПДК – пируватдегидрогеназный комплекс

ПЖ – правый желудочек

ПКА – правая коронарная артерия

ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь

ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов

ПП – правое предсердие

ППТ – площадь поверхности тела

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РКО – Российское кардиологическое общество

РНМОТ – Российское научное общество терапевтов

РФ – Российская Федерация

СААС – симпатоадреналовая система

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СН – сердечная недостаточность

СНсФВ ЛЖ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

СНпФВ ЛЖ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией

выброса левого желудочка

СНнФВ ЛЖ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка

СРБ – С-реактивный белок

СРО – свободно-радикальное окисление

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС – сердечно-сосудистые события

СТЛ – системный тромболизис

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка

ТМДП – трансмитральный допплеровский поток

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТШХ – тест с 6 – минутной ходьбой

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ – ультразвуковое исследование

УИ – ударный индекс

ФВ – фракция выброса

ФК – функциональный класс

ФНО-α – фактор некроза опухоли α

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХПН – хроническая почечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЦЭК – циркулирующая эндотелиальная клетка

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШОКС – шкала оценки клинического состояния

ЭД – эндотелиальная дисфункция

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭХОКГ – эхокардиография

ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

AI – индекс эластичности сосудистой стенки

BNP – мозговой натрийуретический пептид

BP – интенсивность боли и влияние боли на повседневную деятельность

CORONA – Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

CONSENSUS – Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

EPHESUS – Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

GH – общее состояние здоровья

ICON – International Collaborative of NT-proBNP

MACE – major adverce cardiac event

MH – психическое здоровье

MLHFQ – Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire

MMP – матриксная металлопротеиназа

MMP-9 – матриксная металлопротеиназа-9

MOS SF-36 – Medical Outcomes Study 36 Item Short Form heart survey

NO – оксид азота

NT – proBNP – N-терминальный предшественник мозгового натрийуретического пептида

NYHA – New York Heart Assotiation

PF – физическое функционирование

proMMP-1 – предшественник матриксной металлопротеиназы 1

PRIDE – ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department study

RE – ролевое эмоциональное функционирование, характеризует влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность

RESOLVD – Randomized Evaluation Strategies of Left Ventricular Dysfunction

RHI – индекс реактивной гиперемии

RP – ролевое физическое функционирование

SAVE – Survival And Ventricular Enlargement

SENIORS – Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Re-hospitalization in Seniors with HF

SF – социальное функционирование

SOLVD – Studies of Left Ventricular Dysfunction

ST – 2 – рецептор интерлейкина -1

TGF-β –трансформирующий фактор роста – β

TIMP – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ

TIMP – 1 – тканевой ингибитор матриксной металлопотеиназы – 1

TIMP – 2 – тканевой ингибитор матриксной металлопотеиназы – 2

TIMP – 4 – тканевой ингибитор матриксной металлопотеиназы – 4

T max – время достижения максимальной концентрации препарата

T ½ – период полувыведения препарата

VALIANT – VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion

VT – общая активность, витальность (энергичность)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Ч.А. Взаимосвязь процессов ремоделирования сердца с дисфункцией эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ч.А. Абдуллаева, У.К. Камилова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2016. – Т.15. – №1. – С. 16 – 19.

2. Агеев, Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 331 с.

3. Алехин, М.Н. Современные подходы к эхокардиографической оценке диастолической функции левого желудочка сердца / М.Н. Алехин, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2010. – № 1. – С. 72–77.

4. Алибейли, К.А. Возможности коэнзима Q10 в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии / К.А. Алибейли // Евразийский союз ученых. – 2015. – № 5-5(14). – С. 12–14.

5. Андрюхин, А.Н. Системное воспаление при сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией / А.Н. Андрюхин, Е.В. Фролова // Уральский медицинский журнал. – 2010. – № 7. – С. 72.

6. Аронов, Д.М. Значение коэнзима Q10 в кардиологии / Д.М. Аронов // Российский медицинский журнал. – 2007. – Т. 15, № 20. – С. 1484–1488.

7. Аронов, Д.М. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 48–56.

8. Аронов, Д.М. Рандомизированное проспективное исследование лекарственного препарата Кудевита (коэнзима Q) в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью II—III функционального класса / Д.М. Аронов, Д.Г. Иоселиани, В.Б. Красницкий [и др.] // Consilium medicum. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 55–60.

9. Асташкин, Е.И. Гибель клеток при ишемии / реперфузии сердца. Современные подходы к профилактике и лечению / Е.И. Асташкин, М.Г. Глезер // Энергетический обмен сердца. – 2012. – № 4. – С. 12.

10. Бабушкина, А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины / А.В. Бабушкина // Украинский медицинский часопис. – 2009. – № 6 (74). – С. 43–48.

11. Байракова, Ю.В. Роль субклинического воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов после коронарного шунтирования / Ю.В. Байракова, А.М. Григорьев, Е.Д. Баздырев [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – №3. – С. 18–22.

12. Барбараш, О.Л. Прогностическая ценность различных маркеров воспаления при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST / О.Л. Барбараш, М.В. Зыков, В.В. Кашталап // Кардиология. – № 3. – 2011. – С. 24–30.

13. Беленков, Ю.Н. Взаимосвязь уровня провоспалительных факторов с выраженностью сердечной недостаточности при ишемической болезни / Ю.Н. Беленков, С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2009. – №3. – С. 286–290.

14. Беленков, Ю.Н. Влияние небиволола на ремоделирование миокарда, маркеры воспаления и дисфункцию эндотелия у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа или без него / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, И.С. Чекнёва [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – №10 (1). – С.66-72.

15. Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 10. – С. 469–472.

16. Берштейн, Л.Л. Прогнозирование постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков, А.Ю. Вишневский [и др.] // Кардиология. – 2011. – № 3. – С. 17–23.

17. Бокерия, Л.А. Характеристика NO-зависимой ауторегуляции тканевого кровотока при идиопатической фибрилляции предсердий / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, Т.С. Базарсадаева [и др.] // Анналы аритмологии. – 2013. – № 10 (2). – С. 94–101.

18. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В.И. Бувальцев // Международный медицинский журнал — 2001. — № 3. — С. 202–209.

19. Бушмакина, А.В. Новый способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью и возможности его коррекции в зависимости от тактики и выбора антигипертензивной терапии / А.В. Бушмакина, Н.А. Козиолова, Н.А. Ковалевская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 37–44.

20. Васюк, Ю.А. «Цитокиновая» модель патогенеза хронической сердечной недостаточности и возможности нового терапевтического подхода в лечении декомпенсированных больных / Ю.А. Васюк, О.П. Дударенко, Е.Н. Ющук [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2006. – № 4. – С. 63–70.

21. Васюк, Ю.А. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Ю.А. Васюк // Российский кардиологический журнал. – Приложение 1. – 2012. – № 3 (95). – С. 1–28.

22. Вельков, В.В. С-белок – структура, функция, методы определения / В.В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. – № 8. – С. 1-7.

23. Визир, В.А. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности / В.А. Визир, А.Е. Березин // Терапевтический архив. – 2000. – № 4. – С. 77–80.

24. Власова, А.В. Качество жизни и факторы его определяющие у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда / А.В. Власова, Н.П. Лямина // Сердечная недостаточность. – 2002. – № 5. – С. 226–228.

25. Галактионов, В. Г. Иммунология. 3-е издание / В. Г. Галактионов. – М.: Академия, 2004. – 520 с.

26. Гончарова, Н.С. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца / Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева, Е.В. Шляхто [и др.] // Кардиология. – 2007. – Т. 47, № 12. – С. 49–53.

27. Горохова, С.Г. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача: учебное пособие / С.Г. Горохова, Ж.М. Сизова. – М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2008. – 85 с.

28. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 17, №4. – С. 305-315.

29. Дуболазова, Ю. В. Оценка клинического течения хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.01.05 / Дуболазова Юлия Викторовна. – М., 2012. – 24 с.

30. Егорова, Е.Н. Иммунные механизмы в патогенезе хронической сердечной недостаточности / Е.Н. Егорова, М.Н. Калинкин, Е.С. Мазур // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – №2. – С. 56–61.

31. Ефремова, Ю.Е. Эффективность и безопасность применения L-карнитина при хронической сердечной недостаточности: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (реферат) / Ю.Е. Ефремова // Российский медицинский журнал. – 2017. – № 20. – С. 1471–1480.

32. Землянская, О.А. Матриксные металлопротеиназы, с-реактивный белок и маркеры тромбинемии у больных со стабильной стенокардией и рестенозами после чрескожных коронарных вмешательств / О.А. Землянская, Е.П. Панченко, А.Н. Самко [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 11. – С. 4–12.

33. Иванов, А.В. Коэнзим Q10, введенный однократно внутривенно, защищает миокард от последующей ишемии-реперфузии / А.В. Иванов, Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 2. – С. 6–8.

34. Инструкция по применению набора реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкина-6 человека “ИФА-ИЛ-6” [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: http://cytokine.ru/temp/files/IL-6 instruction.doc.

35. Инструкция по применению набора реактивов для иммуноферментного анализа интерлейкина-10 человека “ИФА-ИЛ-10” [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: http://cytokine.ru/temp/files/IL-10 instruction.doc.

36. Инструкция по применению набора реактивов для иммуноферментного анализа вчСРБ [Электронный ресурс]. – 2013. – Режим доступа: https://biochemmack.ru/catalog/element/14005/31062.

37. Каленикова, Е.И. Доклиническое изучение фармакокинетики инновационной лекарственной формы убихинола для внутривенного введения / Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая, Е.А. Куляк [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51, №11. – С. 3-7.

38. Каленикова, Е.И. Оценка линейности фармакокинетики убидекаренона при внутривенном введении / Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая, М.А. Белоусова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48, №12. – С. 7–8.

39. Калюжин, В.В. Патогенез хронической сердечной недостаточности: изменение доминирующей парадигмы / В.В. Калюжин, А.Т. Тепляков, Ю.Ю. Вечерский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2007. – №4. – С.71–79.

40. Капелько, В.И. / Ремоделирование миокарда: роль матриксных металлопротеиназ / В.И. Капелько // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 49–55.

41. Карлина, М.В. Экспериментальная фармакокинетика препарата «Валеокор-Q10» / М.В. Карлина, О.Н. Пожарицкая, В.М. Косман // Фармация. – 2012. – №8. – С. 35-37.

42. Клинические рекомендации ОССН, РКО ХСН / Сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 81, №7. – С. 379–472.

43. Ковалева, М.А. Эффективность убидекаренона при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии в эксперименте / М.А. Ковалева, А.И. Селезнева, М.Н. Макарова [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. – № 4. – С. 81–84.

44. Крыжановский, В.А. Диагностика и лечение сердечной недостаточности / В.А. Крыжановский. – М.: Знание-М, 1998. – 182 с. (60)

45. Крю, Ж. Биохимия. Медицинские и биологические аспекты / Ж. Крю. – М.: Медицина, 1979. – 510 с.

46. Кудевита [Электронный ресурс]. – 2017. – Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_46896.htm

47. Лакомкин, С.В. Галектин-3 – новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности / С.В. Лакомкин, А.А. Скворцов, Т.В. Горюнова // Кардиология. – 2012. – №3. – С. 45–52.

48. Мазур, Н.А. Небилет (Небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения / Н.А. Мазур // 2000. – С. 52.

49. Малинова, Л.И. Натрийуретические пептиды и галектин-3 у пациентов старческого возраста с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса / Л.И. Малинова, Р.А. Подболотов, Т.В. Поварова // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 11, №1. – С. 041–046.

50. Мареев, В.Ю. Кудесан (Капли 3% для приема внутрь) в лечении больных сердечной недостаточностью: эффективность и безопасность в комбинации со стандартной терапией (кудесник). Дизайн и результаты проспективного рандомизированного двойного слепого исследования кудесник / В.Ю. Мареев, Ю.В. Минина, Ю.Л. Беграмбекова // Сердечная недостаточность. – 2016. – Т. 17, № 4. – С. 236–249.

51. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.

52. Матюшин, А.А. Оценка липофильности некоторых антиоксидантов нового поколения / А.А. Матюшин, Д.А. Царев, М.А. Григоренко [и др.] // Фармация. – 2008. –№ 5. – С. 23–29.

53. Медведев, О.С. Коэнзим Q10 в кардиологической практике – теоретические основы и результаты клинических исследований / О.С. Медведев, Е.И. Каленикова, Е.А. Городецкая [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 18. – С. 1177–1181.

54. Михин, В.П. Возможности коррекции состояния эндотелиальной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца / В.П. Михин, А.В. Харченко, В.Г. Шарова [и др.] // Consilium medicum. – 2010. – Т. 12, № 10. – С. 44–48.

55. Михин, В. П. Кардиопротекторы – новое направление клинической медицины / В.П. Михин // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 21–28.

56. Национальные рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (8). – С. 415 – 500.

57. Нечесова, Т.А. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки [Электронный ресурс] / Т.А. Нечесова, И.Ю. Коробко, Н.И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – №11. – Режим доступа: http://www.mednovosti.by/Journal.aspx?Type=1.

58. Никитин, Н.П. Особенности процесса позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, и их прогностическое значение / Н.П. Никитин, А.Л. Алявин, В.Ю. Голоскокова // Кардиология. – 1999. – № 1. – С. 5458.

59. Новик, А.А. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие для вузов. 2-е издание / А.А. Новик, Т.И. Ионова, Ю.Л. Шевченко (ред.). – М.: Олма Медиа Групп, 2007. – 320 с.

60. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002. – №1. – С. 4–8.

61. Пархоменко, А.Н. Диагностическое и прогностическое значение маркера системного воспаления С-реактивного протеина у больных с острыми коронарными синдромами / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Г.В. Пономарева // Украинский кардиологический журнал. – 2002. – №1. – http://www.rql.kiev.ua/cardio_j/2002/1/parkhomenko.htm.

62. Перепеч, Н.Б. Применение лизиноприла с первых суток инфаркта миокарда у больных, получивших системную тромболитическую терапию / Н.Б. Перепеч, И.Е. Михайлова, Е.А. Лясникова // Гедеон Рихтер в СНГ. – 2001. – № 4. – С. 17–19.

63. Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка / Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2011. – Т. 14, № 10. – С. 51– 59.

64. Погосова, Н.В. Операция аортокоронарного шунтирования: влияние на различные аспекты качества жизни больных / Н.В. Погосова // Кардиология. – 1998. – № 1. – С. 81–88.

65. Полунина, Е.А. Дисфункция эндотелия при хронической сердечной недостаточности / Е.А. Полунина // Успехи современной науки и образования. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 34–36.

66. Поскребышева, А.С. Хроническая сердечная недостаточность – нейроиммуноэндокринные взаимодействия / А.С. Поскребышева, Ю.В. Смурова, Е.С. Трофимов // Вестник российского государственного медицинского университета. – 2010. – № 1. – С. 54–59.

67. Рогова, Л.Н. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (Обзор) / Л.Н. Рогова, Н.В. Шестернина, Т.В. Замечник [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.

68. Рябова, Т.Р. Роль раннего ремоделирования ЛЖ в формировании хронической сердечной недостаточности у больных острым передним инфарктом миокарда / Т.Р. Рябова, В.В. Рябов, А.А. Соколов [и др.] // Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 3. – С. 130–134.

69. Свирида, О.Н. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка / О.Н. Свирида, А.Г. Овчинников, Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 61, № 5. – С. 263–275.

70. Сизова, Ж.М. Возможности и перспективы применения убихинона в комбинированной фармакотерапии хронической сердечной недостаточности /

Ж.М. Сизова, К.А. Алибейли, В.Л. Захарова // Медицина и фармакология: современный взгляд на изучение актуальных проблем. – 2016. – С. 52–59.

71. Сироткин, С.А. / Эндотелиальная дисфункция и эндотелин в патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности различной этиологии при циррозе печени и хронической обструктивной болезни легких : дис. … канд. мед. наук: 14.00.05 / Сироткин Сергей Александрович. – 2007. – 23 с.

72. Соломахина, Н.И. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 (TIMP 1) у больных ХСН / Н.И. Соломахина, Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 61, № 5. – С. 281–284.

73. Стаценко, М.Е. / Миокардиальная цитопротекция при ишемической болезни сердца: что мы знаем об этом с позиции доказательной медицины? / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, С.В. Фабрицкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 9–14.

74. Сукоян, Г.В. Рациональная фармакотерапия синдрома системного воспалительного ответа при тяжелой недостаточности сердца в эксперименте / Г.В. Сукоян, Н.А. Антелава // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2009. – №4. – С. 411–414.

75. Татенкулова, С.Н. Роль гуморальных воспалительных факторов в патогенезе ишемической болезни сердца / С.Н. Татенкулова, В.Ю. Мареев, К.А. Зыков [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 1. – С. 4–8.

76. Токарева, О.Г. Кардиопротекторная эффективность убидекаренона на разных стадиях ремоделирования миокарда: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.03.06 / Токарева Ольга Григорьевна. – М., 2016. – 10-21 с.

77. Турна, А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 532–538.

78. Флоря, В.Г. Ремоделирование левого желудочка у пациентов с первичным поражением миокарда ЛЖ / В.Г. Флоря, В.Ю. Мареев, А.Н. Самко // Кардиология. – 1997. – № 2. – С. 11–15.

79. Фомин, И.В. Артериальная гипертония в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? / И.В. Фомин // Сердце. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 1–6.

80. Харченко, А.В. Применение Кудесана у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Харченко, В.Т. Шарова // Кардиология. – 2007. – №1. – С. 15–22.

81. Щербакова, А.Г. Оценка качества жизни при включении коэнзима Q10 в схему лечения больных артериальной гипертонией женщин с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений / А.Г. Щербакова, О.Н. Сигитова // Кардиология. – 2010. – Т.50, №12. – С.19-21.

82. Щукин, Ю. В. О значении галектина-3 как маркера и медиатора эндогенного воспаления и окислительно-нитролизирующего стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью / Ю.В. Щукин, И.И. Березин, Е.А. Медведева // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (100). – С. 45–49.

83. Яровая, Г.А. Биорегулирующие функции и патогенетическая роль протеолиза. Распространение, классификация и основы механизма действия протеиназ / Г.А. Яровая // Лаб. Медицина. — 2001. — Т. 4. — С. 75–80.

84. Abdel Hamid, M. Circulating Endothelial Cells and Endothelial Function Predict Major Adverse Cardiac Events and Early Adverse Left Ventricular Remodeling in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. Abdel Hamid, S.W. Bakhoum, Y. Shafar / J. Interv. Cardiol. – 2016. – Vol. 29 (1). – P. 89–98. doi: 10.1111/joic.12269.

85. Adamopoulos, C., Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHESUS / C. Adamopoulos, Ahmed Ali, R. Fay [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11(11). – P. 1099–1105.

86. Annuk, M. Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure / M. Annuk, M. Zilmer, L. Lind [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 2747–2752.

87. Anversa, P. Left ventricular failure induced by myocardial infarction: Myocyte hypertrophy / P. Anversa, A.V. Loud, V. Levicky [et al.] // Am. J. Physiol. – 1985. – Vol. 248. – P. 876-882.

88. Arnal, J.F. Endotelial-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology / J.F. Arnal, A.T. Dinh-Xuan, M. Pueyo [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. — 1999. — Vol. 55. — P. 1078–1097.

89. Asadi-Lari Patient's needs, satisfaction, and health-releted quality of life: Towards a comprehensive model / Asadi-Lari, M. Tamburini, D. Gray // Health Qual. Life Outcomes. – 2004. – Vol. 2. Art. 32. https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-32

90. Atmaca, Y. The association of elevated white blood cell count and C-reactive protein with endothelial dysfunction in cardiac syndrome X / Y. Atmaca, C. Ozdol, S. Turhan [et al.] // Acta Cardiol. – 2008. – Vol. 63 (6). – P. 723–728.

91. Austin, B.A. Systolic function as a predictor of mortality and quality of life in long-term survivors with heart failure / B.A. Austin, Y. Wang, G.L. Smith [et al.] // Clin. Cardiol. – 2008. – Vol. 31. – P. 119—124.

92. Axtell, A. L. Assessing Endothelial Vasodilator Function with the Endo-PAT 2000 / A.L. Axtell, F.A. Gomari, J.P. Cooke // J. Vis. Exp. – 2010. – Vol. 44. – e2167. DOI: 10.3791/2167.

93. Baggio, E. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. Coq10 Drug Surveillance Investigators / E. Baggio, R. Gandini, A.C. Plancher [et al.] // Mol. Aspects. Med. – 1994. – Vol. 15. – P. 287–294.

94. Baran, L. Prognostic value of viable myocardium in patients with non Q-wave and Q-wave myocardial infarction / L. Baran, B. Ozdemir, S. Gullulu [et al.] // J. Int. Med. Res. – 2005. – Vol. 33 (5). – P. 574–582.

95. Barbone, A. Normalized diastolic properties after left ventricular assist result from reverse remodeling of chamber geometry / A. Barbone, M.C. Oz, D. Burchoff [et al.] // Circulation. –2001. – Vol. 104. – Suppl. 1. – P. 229–232.

96. Beanlands, R.S.B. The effects of beta 1-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction /

R.S.B. Beanlands, C. Nahmias, E. Gordon [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 12. – P. 2070–2075.

97. Belenky, P. NAD+ metabolism in health and disease / P. Belenky, K.L. Bogan, C. Brenner // Trends Biochem. Sci. – 2007. – Vol. 32. – P. 12–19.

98. Berman, M. Coenzyme Q10 in patients with end-stage heart failure awaiting cardiac transplantation: a randomized, placebo-controlled study / M. Berman, A. Erman, T. Ben- Gal [et al.] // Clin. Cardiol. – 2004. – Vol. 27 (5). – P. 295–299.

99. Bayes-Genis, A. Head-to-head comparison of two myocardial fibrosis biomarkers for longterm heart failure risk stratification: ST2 vs. Galectin-3 / A. Bayes-Genis, M. de Antonio, J. Vila [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63 (2). – P. 158–166.

100. Bhagavan, H.N. Coenzyme Q10: absorption, tissue uptake, metabolism and pharmacokinetics / H.N. Bhagavan, R.K. Chopra // Free Radic. Res. – 2006. – Vol. 40 (5). – P. 445–453.

101. Boisot, S. Serial sampling of ST2 predicts 90 – day mortality following destabilized heart failure / S. Boisot, J. Beede, S. Isakson [et al.] // J. Card. Fail. – 2008. – Vol. 14. – P. 732–738.

102. Bolognese, L. Left ventricular remodeling after primary coronary angioplasty: patterns of left ventricular dilation and long-term prognostic implications / L. Bolognese, A.N. Neskovic, G. Parodi [et al.] // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2351–2357.

103. Boos, C.J. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes / C.J. Boos, S.K. Soor, D. Kang // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1092–1101.

104. Braunwald, E. Heart Failure / E. Braunwald // JACC: Heart Failure. – 2013. – Vol. 1 (1). – P. 1–20.

105. Brink, E. Health-related quality of life in women and men one year after acute myocardial infarction / E. Brink, G. Grankvist, B.W. Karlson [et al.] // Qual. Life Res. – 2005. – Vol. 14. – P. 749—757.

106. Britten, M. The role of endothelial function for ischemic manifestations of coronary atherosclerois / M. Britten, V. Schuchinger // Herz. – 1998. – Vol. 23 (2). – P. 97–105.

107. Bohm, M. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study / M. Bohm, J. Borer, I. Ford // Clin. Res. Cardiol. – 2013. – Vol. 102. – P. 11–22.

108. Camelliti, P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts / P. Camelliti, T.K. Borgb, P. Kohl [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 65. – P. 40–51.

109. Charach, G. Antibodies to oxidized LDL as predictors of morbidity and mortality in patients with chronic heart failure / G. Charach, J. George, A. Afek [et al.] // J. Card. Fail. – 2009. – Vol. 15 (9). – P. 770–774.

110. Chini, E.N. CD38 as a regulator of cellular NAD; a novel potential pharmacological target for metabolic condition / E.N. Chini // Curr. Pharmaceutical Design. – 2009. – Vol. 16. – P. 57 – 63.

111. Chrysohoou, C. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study) / C. Chrysohoou, C. Pitsavos, J. Barbetseas [et al.] // Heart Vessels. – 2009. – Vol. 24. – P. 22–26.

112. Cleland, J.G. Relationship between plasma concentrations of N-terminal pro brain natriuretic peptide and the characteristics and outcome of patients with a clinical diagnosis of diastolic heart failure: a report from the PEP-CHF study / J.G. Cleland, J. Taylor, N. Freemantle [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14. – P. 487–94.

113. Cleland, J.G. Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies / J.G. Cleland, P. Pellicori // JAMA. – 2013. – Vol. 309. – P. 825–826.

114. Cocco, G. Evaluation of Quality of Life in asthma / G. Cocco, F. D'Agostino, L. Piotti [et al.] // Eur. Respir. Rev. – 1996. – Vol.14. – Suppl. 3. – P. 369–372.

115. Coenzyme Q10 for heart failure [Электронный ресурс] / M.E. Madmani [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 18 – URL: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24049047.

116. Cohn, J.N. On Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. Cardiac remodelling — concepts and clinical implications. A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 35 — P. 569–582.

117. Collier, P. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / P. Collier, C.J. Watson, V. Voon [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 1087–1095.

118. Cooke, J.P. The endotelium: a new target for therapy / J.P. Cooke // Vase. Med. – 2000. – Vol. 5. – P. 49−53.

119. Damani, S. Characterization of circulating endothelial cells in acute myocardial infarction / S. Damani, A. Bacconi, O. Libiger [et al.] // Sci. Transl. Med. – 2012. – Vol. 126 (4). – P. 33–40.

120. Damman, K. CIBIS-2 Investigators and Committees. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality / K. Damman, A.A. Voors, H.L. Hillege [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 974–982.

121. Dargie, H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial / H.J. Dargie // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 1385–1390.

122. De Boer, R.A. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure / R.A. De Boer, L. Yu, D.J. van Veldhuisen // Curr. Heart Fail. Rep. – 2010. – Vol. 7 (1). – P. 1–8.

123. De Jong, K.A. Complex Energy Metabolic Changes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction / K.A. De Jong, G.D. Lopaschuk // Can. J. Cardiol. 2017. – Vol. 33 (7). – P. 860–870.

124. De Kam, P. J. Prediction of 6 months left ventricular dilatation after myocardial infarction in relation to cardiac morbidity and mortality. Application of a new dilatation model to GISSI 33 data / P. J. De Kam, G. L. Nicolosi, A.A. Voors [et al.] // Eur. Heart J.— 2002. — Vol. 23. — P. 536–542.

125. Dennis, S.C. Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to? / S.C. Dennis, W. Gevers, L.H. Opie // J. Mol. Cell Cardiol. – 1991. – Vol. 23. – P. 1077–1086.

126. Denollet, J. Personality, severity and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction / J. Denollet, D. L. Brustaert // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 167–173.

127. Deswal, A. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: An analysis of the cytokine database from the Vesnarinone Trial (VEST) / A. Deswal, N.J. Petesen, A.M. Feldman [et al.] // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 2055–2059.

128. Dickens, C.M. Contribution of depression and anxiety to impaired health-related quality of life following first myocardial infarction / C.M. Dickens, L. Mcgowan, C. Percival [et al.] // Br. J. Psychiatry. – 2006. – Vol. 189. – P. 367–372.

129. Dignat, George F. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept / F. Dignat George, J. Sampol // Eur. J. Haematol. – 2000. – Vol. 65. – P. 215–220.

130. Doehner, W. Secretory sphingomyelinase is upregulated in chronic heart failure: a second messenger system of immune activation relates to body composition, muscular functional capacity, and peripheral blood flow / W. Doehner, A.C. Bunck, M. Rauchhaus [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 821–828.

131. Doehner, W. Metabolic Impairment in Heart Failure: The Myocardial and Systemic Perspective / W. Doehner, M. Frenneaux, S.D. Anker [et al.] // JACC. – 2014. – Vol. 64 (13). – P. 1388-1400.

132. Durak-Nalbantic, A. A refined use of biomarkers for prognosis in heart failure [Электронный ресурс] / A. Durak-Nalbantic // E-journal of the ESC Council for Cardiology Practice. – 2014. – Vol. 12 (26). – 2014. – Режим доступа: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume 12/A-

refined-use-of-biomarkers-for-prognosis-in-heart-failure (Дата обращения: 04.05.2017).

133. Dzau, V. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data / V. Dzau, K. Bernstein, D. Celermaier [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2001. – Vol. 88 (9A). – Suppl. L. – P. 1–20.

134. Edward, D. Collagenases / D. Edward, J. Harris, M.S. Krane // Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 291. – P. 557–563.

135. Erekowitz, J.A. Trends in heart failure: has the incident diagnosis of heart failure shifted from the hospital to the emergency department and outpatient clinics? / J.A. Erekowitz, P. Kaul, A.J. Bakal // Eur. Heart Failure. – 2011. – Vol. 13. – P. 142–147.

136. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2016 of the European Society of Cardiology. Developed with the special contributions of the Heart Failure Association of the ESC // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.

137. Esmerio, F.G. Constant use of oral anticoagulants: implications in the control of their adequate levels / F.G. Esmerio, E.N. Souza, T.L. Leiria [et al.] // Arq. Bras. Cardiol. – 2009. – Vol. 93 (5). – P. 549–554.

138. Eurlings, L.W. Management of chronic heart failure guided by individual N-terminal pro-B-type natriuretic peptide targets: results of the PRIMA (Can pro-brain natriuretic peptide guided therapy of chronic heart failure improve heart failure morbidity and mortality?) Study / L.W. Eurlings, P.E. van Pol, W.E. Kok [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 2090–2100.

139. Fauerbach, J.A. Post-MI depression predicts poor compliance with risk modifying recommendations / J.A. Fauerbach, D.E. Bush, S.S. Sordo [et al.] // Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 351.

140. Felker, G.M. Rationale and design of the GUIDE-IT study: Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure /

G.M. Felker, T. Ahmad, K.J. Anstrom [et al.] // JACC Heart failure. – 2014. – Vol. 2. – P. 457–465.

141. Ferrari, A. Focus on headache as an adverse reaction to drugs / A. Ferrari, L. Spaccapelo, D. Gallesi [et al.] // J. Headache Pain. – 2009. – Vol. 10 (4). – P. 235–239.

142. Ferrari, R. Effects of angiotensin–converting enzyme inhibition with perindopril on left ventricular remodeling and clinical outcome: results of the randomized Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction (PREAMI) Study / R. Ferrari // Arch. Intern. Med. – 2006. – Vol. 166 (6). – P. 659–666.

143. Fichtlscherer, S. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, S. Breuer, C. Heeschen [et al.] // JACC. – 2004. – Vol. 44. – P. 44–49.

144. Fischer, D. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death / D. Fischer, S. Rossa, U. Landmesser [et al.] // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26 (1). – P. 65–69.

145. Flather, M.D. / Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / M.D. Flather // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 26 (3). – P. 215–225. DOI:10.1093/eurheartj/ehi115.

146. Folmes, C.D. Fatty acid oxidation inhibitor in the management of chronic complication of atherosclerosis / C.D. Folmes, A.S. Clanachan, G.D. Lopaschuk // Curr. Atheroscler. Rep. – 2005. – Vol. 7. – P. 63–70.

147. Fotino, A.D. Effect of coenzyme Q10 supplementation on heart failure: a meta-analysis / A.D. Fotino, Thompson-Paul, L.A. Bazzano // Am. J. Clin. Nutr. – 2013. – Vol. 97, Iss.2. – P. 268–275.

148. Frantz, S. Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and in ammation / S. Frantz, J. Bauersachs, G. Ertl // Cardiovasc. Res. – 2009. – Vol. 81. – P. 474–481.

149. Fujisue, K. Prognostic Significance of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction in Heart failure with Reduced Left Ventricular Ejection Fraction / K. Fujisue , S. Sugiyama, Y. Matsuzawa // Circ. J. – 2015. – Vol. 79 (12). – P. 2623-2631. Doi: 10.1253/circj. CJ-15-0671. Epub 2015 Oct 21.

150. Gall, M. The Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: A Molecular Link between Metabolism, Inflammation, and Cancer / M. Gall, F. Van Gool, A. Rongvaux [et al.] // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70. – P. 8–11.

151. Gallagher, G.L. Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure / G.L. Gallagher, C.J. Jackson, S.N. Hunyor // Front Biosci. – 2007. – Vol. 12 – P. 1410–1419.

152. Gaudron, P. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction / P. Gaudron, C. Eilles, I. Kugler [et al.] // Circulation. – 1993. – Vol. 8. – P. 755–763.

153. Gheorghiade, M. The Effects of Eplerenone on Length of Stay and Total Days of Heart Failure Hospitalization after Myocardial Infarction in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction / M. Gheorghiade, S. Khan, J.E.A. Blair [et al.] // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 158 (3). – P.437–443.

154. Ginnessi, D. Multimarker approach for heart failure management: Perspectives and limitations / D. Ginnessi // Pharmacological Res. – 2011. – Vol. 64. – P. 11–24.

155. Glick, A. Neurohormonal and inflammatory markers as predictors of short-term outcome in patients with heart failure and cardiac resynchronization therapy / A. Glick, Y. Michowitz, G. Keren [et al.] // Isr. Med. Assoc. J. – 2006. – Vol. 8. – P. 391–395.

156. Go, A.S. Heart disease and stroke statistics – 2013. update: a report from the American Heart Association / A.S. Go, D. Mazaffarian, V.L. Roger [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 127 (1). – P. 6-245.

157. Gullestad, L. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) / L. Gpullestad, T. Ueland, J. Kjekshus [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33 (18). – P. 2290–2296.

158. Hayashi, M. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction / M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (20). – P. 2559–2565.

159. Haynes, W.G. Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans / W.G. Haynes, C.E. Ferro, D.J. Webb [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1995. – Vol. 26. – Suppl. 3. – P. 183−185.

160. Hochman, J.S. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study /J.S. Hochman, B.H. Bulkley // Circulation. –1982. – Vol. 65. – P. 1446-1450.

161. Hosoe, K. Study on safety and bioavailability of ubiquinol (Kaneka QH™) after single and 4-week multiple oral administration to healthy volunteers / K. Hosoe, M. Kitano, H. Kishida [et al.] // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 47. – P. 19–28.

162. Houtkooper, R.H. The secret life of NAD: an old metabolite controlling new metabolic signaling pathways / R.H. Houtkooper, C. Canto, R.J. Wanders [et al.] // Endocrine Rev. – 2009. – Vol. 12. – P. 26–40.

163. Human Pro-MMP-1 Quantikine ELISA Kit [Электронный ресурс]. – 2012. – Режим доступа: http://www.rndsystems.com/Products/DMP100.

164. Hunt, S.A. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association 2009. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2009 / S.A. Hunt, W.T. Abraham, M.H. Chin [et al.] // JACC. – 2009. – Vol. 53. – P. 1–90.

165. Hutchins, G.M. Shape of the human cardiac ventricles / G.M. Hutchins, B.H. Bulkley, G.W. Moore [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1978. – Vol. 41. – P. 646–654.

166. Iqbal, N. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management / N. Iqbal, B. Wentworth, R. Choudhary [et al.] // Cardiovasc. Diagn. Ther. – 2012. – Vol. 2 (2). – P. 147–164.

167. Januzzi, J.L. Natriuretic Peptide-Guided Heart Failure Therapy After The GUIDE-IT Study / J.L. Januzzi, A.M. Richards // Circulation. – 2018. – Vol. 137 (20). – P. 2101–2103.

168. Johnson, T.V. EAE/ASE Recommendations Improvement in the Assessment of Diastolic Function in a Clinical Echocardiography Laboratory Following Implementation of a Quality Improvement Initiative / T.V. Johnson, J.D. Symanski, S.R. Patel [et al.] // Journal of the American Society of Echocardiography. – 2011. – № 11 – Vol. 24. – P. 1169–1179.

169. Judy, W.V. Myocardial preservation by therapy with coenzyme Q10 during heart surgery / W.V. Judy, W.W. Stogsdill, K. Folkers // Clin. Investig. – 1993. – Vol. 71. – Suppl. 8. – P. 116–123.

170. Kalogeropoulos, A. Health ABC Study Investigators Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty [et al.] // JACC. – 2010. – Vol. 55. – P. 2129–2137.

171. Khatta, M. The Effect of Coenzyme Q10 in Patients with Congestive Heart Failure / Khatta M., Alexander B.S., Krichten C.M. [et al.] //Ann. Intern. Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 636-640.

172. Kieser, A. Identification of the primary growth response gene, ST2/T1, as a gene whose expression is differentially regulated by different protein kinase C isozymes / A. Kieser, J. Goodnight, W. Kolch [et al.] // FEBS Lett. – 1995. – Vol. 372. - P. 189-193.

173. Kjekshus, J. Rosuvastatin i in older patients with systolic heart failure / J. Kjekshus, E. Apetrei, V. Barrios [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357 (22). – P. 2248–2261.

174. Kramer, F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure / F. Kramer // Reas. Rep. Clin. Cardiol. – 2013. – Vol. 4. – P.13–12.

175. Kuroiwa, K. Identification of human ST2 protein in patients with autoimmune diseases / K. Kuroiwa, T. Arai, H. Okazaki [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 284. – P. 1104– 1108.

176. Ky, B. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure / B. Ky, B. French, K. Mccloskey [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2010. – Vol. 4. – P. 180–187.

177. Lafitte, M. High sensitivity C reactive protein, fibrinogen levels and the onset of major depressive disorder in post-acute coronary syndrome / M. Lafitte, S. Tastet, P. Perez [et al.] // BMC Cardiovas. Disord. – 2015. – Vol. 115 (1). – P. 23.

178. Lalevee, N. Aldosterone increases T-type calcium channel expression and in vitro beating frequency in neonatal rat cardiomyocytes / N. Lalevee, M.C. Rebsamen, Barrere-Lemaire S. [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2005. – Vol. 67. – P. 216-224.

179. Lamblin, N. Highsensitivity C-reactive protein: potential adjunct for risk stratification in patients with stable congestive heart failure / N. Lamblin, F. Mouquet, B. Henn ache [et al.] // European Heart Journal. – 2005. – Vol. 26. – P. 2245–2250.

180. Langsjoen, P. Treatment of essential hypertension with coenzyme Q10 / P. Langsjoen, R. Willis, K. Folkers // Mol. Aspects Med. – 1994. – Suppl. 15. – P. 265–272.

181. Lindsey, M.L. MMP induction and inhibition in myocardial infarction / M.L. Lindsey // Heart Fail. Rev. – 2004. – Vol. 9 (1) – P. 7–19.

182. Logeart, D. Predischarge B type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re admission after decompensated heart failure / D. Logeart, G. Thabut, P. Jourdain [et al.] // JACC. – 2004. – Vol. 43. – P. 635–641.

183. Lok, D.J. Incremental prognostic power of novel biomarkers (growth-differentiation factor-15, high-sensitivity C-reactive protein, galectin-3, and high-sensitivity troponin-T) in patients with advanced chronic heart failure / D.J. Lok, I.T. Klip, S.I. Lok [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 112 (6). – P. 831–837.

184. Lopez, B. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases / B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 1645–1654.

185. Lopez-Andres, N. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial / N. Lopez-Andres, P. Rossignol, W. Iraqi [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14 (1). – P. 74–81.

186. Lori, B.D. Association of ST2 levels with cardiac structure and function and mortality in outpatients / B.D. Lori, P. Clopton, N. Iqbal // American Heart Journal. – 2010. – Vol. 160. – P. 721–728.

187. Mallat, Z. Expression of interleukin-10 in advanced human a therosclerotic plaques: relation to inducible nitric oxide synthase expression and cell death / Z. Mallat, C. Heymes, J. Ohan [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 611–616.

188. Malmberg, K. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study / K. Malmberg, A. Norhammar, H. Webel [et al.] // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2626–2632.

189. Manabe, I. Gene expression in fibroblasts and fibrosis: involvement in cardiac hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // Circ. Res. – 2002. – Vol. 91. – P. 1103–1113.

190. Manes, C. Value of the electrocardiogram in predicting left ventricular enlargement and dysfunction after myocardial infarction / C. Manes, M.A. Pfeffer, J.D. Rutherford [et al.] // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 114. – P. 99–105.

191. Manginas, A. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I / A. Manginas, E. Bei, A. Chaidaroglou [et al.] // Clin. Cardiol. – 2005. – Vol. 28. – P. 182–186.

192. Manish, M Coenzyme Q10: The Cardiac Bio-energizer in Cardiovascular Diseases / M. Manish, P. Shrikant, S. Suvarcha // J Cardiol. And Cardiovasc. Ther. – 2016. – Vol. 1 (2). – P. 555-560.

193. Manzano-Fernandez, S. Complementary Prognostic Value of Cystatin C, N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Cardiac Troponin T in Patients With Acute Heart Failure / S. Manzano-Fernandez, M. Boronat-Garcia, M.D. Albaladejo-Oton [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 1753–1759.

194. Marian, A.J. Pathogenesis of diverse clinical and pathological phenotypes in hypertrophic cardiomyopathy / A.J. Marian // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 58–60.

195. Marti, C.N. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure / C.N. Marti, M. Gheorghiade, A.P. Kalogeropoulos [et al.] // JACC. – 2012. – Vol. 60 (16). – P. 1456.

196. Martin, G.St. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction Pathophysiology and Therapy / G.St. Martin, J. Sutton, N. Sharpe // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2988.

197. Martines-Sales, V. Circulating endothelial cells in patients with heart failure and left ventricular dysfunction / V. Martines-Sales, I. Sanchez-Lazaro, V. Vila // Dis. Markers. – 2011. – Vol. 31 (2). – P. 75–82. doi: 10.3233/DMA-2011-0801.

198. Martos, R. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 11. – P. 191–197.

199. Mattila, P. Coenzymes Q9 and Q10: Contents in foods and dietary intake / P. Mattila, J. Kumpulainen // J. Food Comp. Anal. – 2001. – Vol. 14 (4). – P. 409—417.

200. Matsue, Y Endothelial dysfunction measured by peripheral arterial tonometry predicts prognosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction / Y. Matsue, M. Suzuki, W. Nagahori [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 168 (1). – P. 36-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.021. Epub 2012 Sep 27.

201. Mccullough, P.A. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure / P.A. Mccullough, A. Olobatoke, T.E. Vanhecke // Rev. Cardiovasc. Med. – 2011. – Vol. 12 (4). – P. 200–210.

202. Mccully, J.D. Differential contribution of necrosis and apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury / J.D. Mccully, H. Wakiyama, Y.J. Hsieh // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 268 (5). – P. 1923–1935.

203. Mckay, R.G. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion / R.G. Mckay, M.A. Pfefer, R.C. Pasternak [et al.] // Circulation. – 1986. – Vol. 74 (4). – P. 693–702.

204. Mckee, M.G. Biofeedback in the treatment of heart failure / M.G. Mckee, C.S. Morevec // Cleveland Clinic J. Medicine. – 2010. – Vol. 77 (3). – P. 56–59.

205. McMurray, J.J. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure / J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 993–1004.

206. Mikkelsen, K.V. Tei index and neurohormonal activation in patients with incident heart failure: serial changes and prognostic value / K.V. Mikkelsen, J.E. Moller, P. Bie [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2006. – Vol. 8. – P. 599–608.

207. Miles M.V., Patterson B.J., Schapiro M.B. et al. Coenzyme Q10 absorption and tolerance in children with Down syndrome: a doseranging trial / M.V. Miles, B.J. Patterson, M.B. Schapiro [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2006. – Vol. 35. – P. 30–37.

208. Molyneux, S.L. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure / S.L. Molyneux // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 52 (18). – P. 1435–1441.

209. Morisco, C. Effect of coenzyme Q_{10} therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study / C. Morisco, B. Trimarco, M. Condorelli // Clin. Invest. – 1993. – Vol. 8 (71). – P. 134–136.

210. Mortensen, S.A. Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial / S.A. Mortensen, F. Rosenfeldt, A. Kumar [et al.] //

JACC Heart Fail. – 2014. – Vol. 2 (6). – P. 641–649. Doi: 10.1016/j.jchf.2014.06.008. Epub 2014 Oct 1.

211. Morton, R.A. Ubiquinone / R.A. Morton, J.S. Lowe, W.M.F. Leat // Chem. Ind. – 1957. – P. 1649.

212. Mottram, P.M. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function / P.M. Mottram, R. Leano, T.H. Marwick // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 92. – P. 1434–1438.

213. Moss, A.J. MADIT-CRT Trial Investigators Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events / A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1329–1338.

214. Mueller, T. Diagnostic and prognostic accuracy of galectin-3 and soluble ST2 for acute heart failure / T. Mueller, A. Gegenhuber, I. Leitner [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2016. – Vol. 463. – P. 158–164.

215. Munkholm, H. Coenzyme Q10 treatment in serious heart failure / H. Munkholm, H.H.T. Hansen, K. Rasmussen // Biofactors. – 1999. – Vol. 9. – P. 285–289.

216. Nadal-Ginard, B. Myocyte Death, Growth, and Regeneration in Cardiac Hypertrophy and Failure / B. Nadal-Ginard, J. Kajstura, A. Leri [et al.] // Cir. Res. – 2003. – Vol. 92. – P. 139–150.

217. Neely, J.R. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle / J.R. Neely, H.E. Morgan // Annu. Rev. Physiol. – 1974. – Vol. 36. – P. 413–459.

218. Niklowitz, P. Simultaneous analysis of coenzyme Q10 in plasma, erythrocytes and platelets: comparison of the antioxidant level in blood cells and their environment in healthy children and after oral supplementation in adults / P. Niklowitz, T. Menke, W. Andler // Clinica Chimica Acta. – 2004. – Vol. 342. – P. 219–226.

219. Nilsson, J.S. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-ferminal pro brain natriuretic peptide /

J.S. Nilsson, B.A. Groenning, G. Nielsen // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 143. – P. 697-699.

220. NT-proBNP [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: https://biochemmack.ru/catalog/element/13896/42486.

221. Oshikawa, K. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation / K. Oshikawa, K. Kuroiwa, K. Tago [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 164. – P. 277– 281.

222. Panagopoulou, V. NT-proBNP: an important biomarker in cardiac diseases / V. Panagopoulou, S. Deftereos, C. Kossyvakis [et al.] // Curr. Top Med. Chem. – 2013. – Vol. 13 (2). – P. 82–94.

223. Parissis, J. Abnormal cytokine expression of acute MI / J. Parissis, K. Venetsanou, N. Ziras // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 508.

224. Paulus, W.J. How to diagnose diastolic heart faure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology / W.J. Paulus, C. Tschope, J.E. Sanderson [et al.] // Eur. Heart J. 2007. – Vol. 28. – P. 2539–2550.

225. Pellicori, P. Global longitudinal strain in patients with suspected heart failure and a normal ejection fraction: does it improve diagnosis and risk stratification? / P. Pellicori, A. Kallvikbacka-Bennett, O. Khaleva [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – Vol. 30. – P. 69–79.

226. Pepe, S. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease / S. Pepe, S.F. Marasco, S.J. Haas [et al.] // Mitochondrion. – 2007. – Vol. 7 – P. 154–167.

227. Persson, H. Improved pharmacological therapy of chronic heart failure in primary care: a randomized study of NT-probnp guided management of heart failure–SIGNAL-HF (Swedish Intervention study–Guidelines and NT-proBNP analysis in Heart Failure) / H. Persson, H. Erntell, B. Eriksson [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12. – P. 1300–1308.

228. Pitt, B. The EPHESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction: Eplerenone Post-AMI

Heart Failure Efficacy and Survival Study / B. Pitt, G. Williams, W. Remme [et al.] // Cardiovasc. Drugs Ther. – 2001. – Vol. 15. – P. 79–87.

229. Pfeffer, M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.

230. Pfeffer, M.A. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE) / M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moye [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327 (10). – P. 669–677.

231. Pinderski, H. Interleukin-10 blocks atherosclerotic events in vitro and in vivo / H. Pinderski, L.J. Oslund, C.C. Hendrick // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 2847–2853.

232. Pocock, S.J. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure / S.J. Pocock, D. Wang, M.A. Pfeffer [et al.] // Eur. Heart. – 2006. – Vol. 27. – P. 65–75.

233. Product Information & Manual Human Galectin-3 Platinum ELISA [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/BMS279-4.

234. Product Information & Manual Human MMP-9 Platinum ELISA [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: http://ebioscience.instant.at/bm_products/MAN/2016-2CE.pdf.

235. Product Information & Manual Human TIMP-1 Platinum ELISA [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: http://ebioscience.instant.at/bm_products/MAN/2016.pdf.

236. Riedinger, M.S. Predictor of quality of life in women with heart failure. SOLVD investigators. Studies of Left Ventricular Dysfunction / M.S. Riedinger, K.A. Dracup, M.L. Brecht // J. Heart Lung Tranplant. – 2002. – Vol. 6. – P. 498–508.

237. Ridker, P. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women / P. Ridker, C. Hennekens, J.E. Buring [et al.] // New Eng. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 836—843.

238. Roger, V.L. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population / V.L. Roger, S.A. Weston, M.M. Redfield [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 344–350.

239. Roman, M.J. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure / M.J. Roman, A. Ganau, P.S. Saba [et al.] // Hypertension. – 2000. – Vol. 36. – P. 489–494.

240. Rosamond, W. Heart disease and stroke statistics, 2008 update: a report from American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W. Rosamond, K. Flegal, K. Furie [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 25–146.

241. Rosenfeldt, F. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure / F. Rosenfeldt, D. Hilton, S. Pepe [et al.] // Biofactors. – 2003. – Vol. 18(1-4). – P. 91-100.

242. Sadoshima, J. The cellular and molecular response of cardiac myocytes to mechanical stress / J. Sadoshima, S. Izumo // Annu. Rev. Physiol. – 1997. – Vol. 59. – P. 551–571.

243. Sanada, S. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system / S. Sanada, D. Hakuno, L.J. Higgins [et al.] // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1538–1549.

244. Sanchez-Lazaro, I.J. Inflammatory markers in stable heart failure and their relationship with function al class / I.J. Sanchez-Lazaro, ar L. Almen, E. Reganon // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 129. – P. 388–393.

245. Sartipy, U. Improved health-releted quality of life and functional status after surgical ventricular restoration / U. Sartipy, A. Albage, D. Lindblom // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 4. – P. 1381–1387.

246. Schmitz, J. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines / J. Schmitz, A. Owyang, E. Oldham [et al.] // Immunity. – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490.

247. Schroen, B. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy / B. Schroen, S. Heymans, U. Sharma [et al.] // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95 (5). – P. 515–522.

248. Segev, F. Pre-procedural plasma levels C-reactive protein and interleukine-6 do not predict late coronary angiographyc restenosis after elective stenting / F. Segev, S. Kassam, C.E. Buller // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25. – P. 1029–1035.

249. Shah, R.V. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure / R.V. Shah, A.A. Chen-Tournoux, M.H. Picard [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (8). – P. 826–832.

250. Shah, S.J. High-sensitivity C-reactive protein and parameters of left ventricular dysfunction / S.J. Shah, G.M. Marcus, I.L. Gerber [et al.] // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 61–65.

251. Sharma, U.C. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction / U.C. Sharma, S. Pokharel, van T.J. Brakel [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (19). – P. 3121–3128.

252. Sharpe, N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy / N. Sharpe // Circulation. — 2000. — Vol. 101. — P. 2981–2988.

253. Shimpo, M. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction / M. Shimpo, D.A. Morrow, E.O. Weinberg [et al.] // Circulation. – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.

254. Shuai, X.X. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: which parameters and diagnostic strategies are more valuable? / X.X. Shuai, Y.Y. Chen, Y.X. Lu // Eur. J. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 737–745.

255. Singh, R.B. Effect of taurine and coenzyme Q_{10} in patients with acute myocardial infarction / R.B. Singh, K. Kartikey, A.S. Charu [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. – 2003. – Vol. 526. – P. 41–48.

256. Skarlovnik, A. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study / A. Skarlovnik, M. Janic, M. Lunder [et al] // Med. Sci. Monit. – 2014. – Vol. 20. – P. 2183-2188.

257. Solomon, S.D. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction / S.D. Solomon, H. Skali, N.S. Anavekar [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 3411–3419.

258. Spertus, J.A. Monitoring the quality of life in patients with coronary artery disease / J.A. Spertus, J.A. Winder, T.A. Dewhurst [et al.] // Am. J. Cardiol. – 1994. – Vol. 74. – P. 1240–1244.

259. Spinale, F.G. Myocardial Matrix Remodeling and the Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 1285–1342.

260. ST2 [Электронный ресурс]. – 2016. – Режим доступа: http://www.biochemmack.ru/catalog/element/14004/4052/; http://st2online.ru/.

261. Stanley, W.C. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart / W.C. Stanley, F.A. Recchia, G.D. Lopaschuk // Physiol. Rev. – 2005. – Vol. 85. – P. 1093–1129.

262. Sun, Y. Infarct scar as living tissue / Y. Sun, M.F. Kiani, A.E. Postlethwaite // Basic. Res. Cardiol. – 2002. – Vol. 97. – P. 343 – 347.

263. Sutton, M.J. A prediction rule for left ventricular dilatation post-MI? / M.J. Sutton, C.H. Scott // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23. – P. 509–511.

264. Svete, A.N. Plasma coenzyme Q10 concentration, antioxidant status, and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration in dogs with various cardiovascular diseases and the effect of cardiac treatment on measured variables / A.N. Svete, B. Verk, A. Seliscar [et al.] // Am. J. Res. – 2017. – Vol. 78 (4). – P. 447–457. Doi: 10.2460/ajvr.78.4.447.

265. Swedberg, K. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study / K. Swedberg, M. Komajda, M. Bohm // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 875–885.

266. Tiano, L. Effect of coenzyme Q_{10} administration on endothelial function and extracellular superoxide dismutase in patients with ischaemic heart disease: a double-blind, randomized controlled study / L. Tiano, R. Belardinelli, P. Carnevali [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2249–2255.

267. The SOLVD in investigators: effect enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure // N. Eng. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.

268. Troughton, R.W. Biomarker-guided treatment of heart failure: still waiting for a definitive answer / R.W. Troughton, C.M. Frampton, M.G. Nicholls // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 2101–2104.

269. Tsutamoto, T. Plasma concentration of interleukin-6 as amarker of prognosis in patients with chronic heart failure / Tsutamoto T. [et al.] // Circulation. – 1994. – Vol. 90 (Suppl. I) – P. 381.

270. Tziakas, D.N. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and matrix metalloproteinases in early and late left ventricular remodeling after acute myocardial infarction / D.N. Tziakas, G.K. Chalikias, E.I. Hatzinikol [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 96. – P. 31–34.

271. Van Bilsen, M. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac bum-out syndrome? / M. Van Bilsen, P.J. Smeets, A.J. Gilde [et. al.] // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61 (2). – P. 218–226.

272. Van Kimmenade, R.R.J. Usefulness of intermediate aminoterminal pro-brain natriuretic peptide concentration for diagnosis and prognosis of acute heart failure / R.R.J. Van Kimmenade, Y.M. Pinto, A. Bayes-Genis [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 386–390.

273. Verma, A. Incremental value of echocardiographic assessment beyond clinical evaluation for prediction of death and development of heart failure after high-risk myocardial infarction / A. Verma, M.A. Pfeffer, H. Skali [et al.] // Am. Heart J. – 2011. – Vol. 161 (6). – P. 1156-1162.

274. Wajda, R. Increase of bioavailability of coenzyme Q10 and vitamin E / R. Wajda, J. Zirkel, T. Schaffer // J. Med. Food. – 2007. – Vol. 10 (4). – P. 731–734.

275. Watts, G.F. Coenzyme Q (10) improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus / G.F. Watts, D.A. Playford, K.D. Croft // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45 (3). – P. 420–426.

276. Wei, S. Left and right ventricular collagen type I/III rations and remodeling post-myocardial infarction/ S. Wei, L.T. Chow, I.O. Shum [et al.] // J. Card. Fail. – 1999. – Vol. 5. – P. 117–126.

277. Weinberg, E.O. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker / E.O. Weinberg, M. Shimpo, S. Hurwitz [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 721–726.

278. Wellings, J. Risk Factors and Trends in Incidence of Heart Failure Following Acute Myocardial Infarction [Электронный ресурс] / J. Wellings, J.B. Kostis, D. Sargsyan [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2018. – URL: https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.03.005 (Дата обращения: 30.04.2018).

279. Westermann, D., Lindner D., Kasner M. [et al.] Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction / D. Westermann, D. Lindner, M. Kasner [et al.] // Circ. Heart Fail. – 2011. – Vol. 4. – P. 44–52.

280. Williams, J.H. Assesing patients wellness: new perspectives on quality of life and compliance / J.H. Williams // Am. Heart J. – 1998. – Vol. 11. – P. 186–191.

281. Windram, J.D. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein to prognosis and other prognostic markers in outpatients with heart failure / J.D. Windram, P.H. Loh, A.S. Rigby // Am. Heart J. – 2007. – Vol. 153. – P. 1048–1055.

282. Wright, R.S. ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / R.S. Wright, J.L. Anderson, C.D. Adams [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57 (19). – P. 215–367.

283. Yan-Kun, Yang Coenzyme Q10 treatment of cardiovascular disorders of ageing including heart failure, hypertension and endothelial dysfunction / Yan-Kun Yang, Lin-Ping Wang, Lei Chen // Clin. Chimica Acta. – 2015. – Vol. 450. – P. 83–89.

284. Yanagisawa, K. Murine ST2 gene is a member of the primary response gene family induced by growth factors / K. Yanagisawa, T. Tsukamoto, T. Takagi [et al.] // FEBS. – 1992. – Vol. 302. – P. 51–53.

285. Yancy, C.W. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol.128. – P.1810-1852.

286. Yndestad, A. Systemic inflammation in heart failure — the whys and wherefores / A. Yndestad, J.K. Damas, E. Oie // Heart Fail. Rev. – 2006. – Vol. 11. – P. 83–92.

287. Zaghloul, A.A. Bioavailability assessment of oral Coenzyme Q10 formulations in dogs / A.A. Zaghloul, B. Gurley, M. Khan [et al.] // Drug Dev. Ind. Pharmacy. – 2002. – Vol. 28 (10). – P. 1195–1200.

288. Zile, M.R. Adverse Left Ventricular Remodeling in Community-Dwelling Older Adults Predicts Incident Heart Failure and Mortality / M. R. Zile, W. H. Gaasch, K. Patel [et al.] // JACC: heart failure. – 2014. – Vol. 2 (5). – P. 512–522.