

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОХРАНЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Т.Б. Печерина, Н.В. Федорова, А.И. Герман, А.Г. Чернобай, Т.П. Солодилова, В.Н. Каретникова, О.В. Груздева, О.М. Поликутина, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

*ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6*

Цель: определить клиническую значимость маркеров ремоделирования миокарда (NT-proBNP, галектина-3, sST2, ММП-1, 2, 3 и ТИМП-1) у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохранной функцией левого желудочка. **Материал и методы.** В исследование последовательно включены 100 пациентов с диагнозом инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) с фракцией выброса левого желудочка $\geq 40\%$. Всем пациентам проведена реваскуляризация симптомозависимой артерии. Эхокардиографическое исследование проводилось на первые, 10–12-е сутки госпитализации и через год. В эти же сроки оценивали концентрацию в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ-1, 2 и 3 (ММП), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), галектина-3, N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP), стимулирующего фактора роста – растворимого белка семейства рецепторов ИЛ-1 (sST2). **Результаты.** Концентрация ММП-3, определенная на 10–12-е сутки инфаркта миокарда (ИМ), в 1,62 раза превышала значения, измеренные на первые сутки. В то время как концентрация растворимого ST2-рецептора, напротив, на 10–12-е сутки почти в 2 раза оказалась меньше значений, измеренных на первые сутки. В период госпитализации определена также статистически значимая динамика для маркеров: галектина-3 ($p = 0,0001$) и NT-proBNP ($p = 0,0361$) – уменьшение к 10–12-м суткам, ММП-2 – увеличение значений к 10–12-м суткам ($p = 0,0003$). Анализируя различия в концентрациях изучаемых маркеров с учетом наличия/отсутствия признаков ДД, обращает внимание факт больших медианных значений в группе пациентов с ДД ($n = 38$): галектина-3 – в каждой из точек наблюдения, NT-proBNP – на 10–12-е сутки и через год, ММП-1 – на первые и 10–12-е сутки наблюдения, ММП-2 – на годовом этапе наблюдения, ММП-3 – на первые и 10–12-е сутки от ИМ, ТИМП-1 – напротив, в группе пациентов с ДД значения концентраций были ниже в сравнении с пациентами без ДД ($n = 62$) как на первые сутки, так и через год. Для sST2 достоверных различий не получено. **Выводы.** Определены достоверные различия в уровнях изучаемых биомаркеров между группами с учетом наличия/отсутствия диастолической дисфункции у пациентов с сохраненной и средней фракцией выброса левого желудочка.

Ключевые слова: биологические маркеры, инфаркт миокарда, сохранная функция левого желудочка, диастолическая дисфункция.

Печерина Тамара Борзалиевна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза, e-mail: tb.pechorina@gmail.com

Федорова Наталья Васильевна – канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза

Герман Альбина Ильгизаровна – очный аспирант

Чернобай Анна Георгиевна – научный сотрудник

Солодилова Татьяна Петровна – аспирант

Каретникова Виктория Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией патологии кровообращения

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией исследований гомеостаза

Поликутина Ольга Михайловна – д-р мед. наук, зав. лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики

Кашталап Василий Васильевич – д-р мед. наук, зав. лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза

Барбараш Ольга Леонидовна – член-кор. РАН, директор

© Печерина Т.Б., Федорова Н.В., Герман А.И., Чернобай А.Г., Солодилова Т.П., Каретникова В.Н., Груздева О.В., Поликутина О.М., Кашталап В.В., Барбараш О.Л., 2018

Сердечная недостаточность является одной из основных причин инвалидизации и смертности во всем мире [1, 2]. Доказано, что в группе пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (<40 %) наблюдается наибольшая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Пациенты после инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ ЛЖ ≥ 50 % (СНсФВ) или средней ФВ ЛЖ 40–49 % (СНсрФВ) являются потенциально более благоприятными с позиции риска развития возможных осложнений [3]. Тем не менее в отдаленном периоде наблюдения у большинства из них наблюдается неблагоприятное течение ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Существующие модели стратификации риска сосредоточены на прогнозировании жестких и комбинированных конечных точек среди пациентов с СНнФВ, при этом данные модели не имеют высокой чувствительности и специфичности в оценке прогноза в группе пациентов с СНсФВ или СНсрФВ [4, 5].

Относительно благоприятное течение СНсФВ или СНсрФВ у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) может усугубляться в отдаленном периоде наблюдения [3]. Использование биомаркеров, отражающих степень миокардиального стресса, ремоделирования и фиброза миокарда, для оценки риска возможных осложнений в данной группе пациентов может улучшить существующие подходы к стратификации риска [6]. По данным многочисленных исследований, определен ряд маркеров в качестве инструментов для оценки прогноза пациентов с СНнФВ: натрийуретические пептиды (NT-proBNP и BNP), галектин-3 и растворимые белки семейства рецепторов ИЛ-1 (sST2) [7, 8]. В ранее проведенных исследованиях в группе пациентов СНнФВ показано, что высокие концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) ассоциируются с прогрессированием сердечной недостаточности. Кроме того, развитие ИМ, опосредованное через локальную активацию цитокинов, приводит к повышению концентраций отдельных ММП, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию сердечной недостаточности (СН) [9]. Однако использование данных биомаркеров с диагностической или прогностической целью в группе пациентов с СНсрФВ и СНсФВ не имеет однозначных результатов и требует дальнейшего исследования.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической значимости маркеров ремоделирования миокарда (NT-proBNP, галектина-3, sST2, ММП-1, 2, 3 и ТИМП-1) у больных

инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сохраненной функцией левого желудочка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках проспективного когортного исследования, организованного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», последовательно в течение 2015 г. включены 100 пациентов с диагнозом ИМпСТ. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. Критериями включения в данное исследование явились: подписание пациентом информированное согласие; возраст >18 лет и <75 лет; установленный (согласно критериям Российского и Европейского общества кардиологов 2015 г.) диагноз ИМпСТ, успешное чрескожное коронарное вмешательство; фракция выброса ≥ 40 %, острая сердечная недостаточность по Killip – I. Критерии исключения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (печеночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), острого инфекционного заболевания или обострения хронических, психических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы); ИМпСТ, возникший как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ); возраст ≥ 75 лет; тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip – II–IV, фракция выброса <40 %, смерть больного в первые сутки госпитализации.

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпСТ составил 57,5 (52; 63) года; из 100 больных – 74 (74 %) мужчины. Превалирующими анамнестическими факторами сердечно-сосудистого риска явились: АГ – у 70 (70 %) пациентов, курение – у 56 (56 %) больных, СД 2-го типа – у 11 (11 %) больных. По результатам анамнестических данных около половины пациентов имели клинические проявления ИБС: стенокардию – 31 (31 %) больной, ИМ – 5 (5 %) пациентов, при этом ЧКВ в анамнезе проводилось лишь трем (3 %) пациентам. Хроническая сердечная недостаточность ранее диагностирована у 12 (12 %) больных. У 22 (22 %) пациентов имела ранее диагностированная гиперхолестеринемия. Большая часть пациентов имела избыточную массу тела

(ИМТ > 25 кг/м²) — 71 (71 %) случай. Средняя продолжительность госпитального периода у обследованных больных составила 14 (12; 18) дней. Анализ качества медикаментозной терапии у пациентов на догоспитальном этапе продемонстрировал, что аспирин принимали 9 (9 %) пациентов, β -адреноблокаторы — 11 (11 %), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) — 11 (11 %) пациентов и статины — 4 (4 %) пациента. Во время госпитализации все больные получали терапию с учетом рекомендаций по диагностике и лечению больных острым ИМпСТ (ESC 2015), включавшую: β -адреноблокаторы, дезагреганты, иАПФ, статины, по показаниям также назначались диуретические препараты, блокаторы кальциевых каналов. Так, ацетилсалициловая кислота была назначена 99 (99 %) пациентам, клопидогрель — 83 (83 %), тикагрелор — 25 (25 %), β -адреноблокаторы — 97 (97 %), иАПФ — 77 (77 %) пациентам, статины принимали 94 (94 %) пациента.

Системная тромболитическая терапия в 11 (11 %) случаях была проведена на догоспитальном этапе. Согласно данным коронарографии большинство пациентов имело гемодинамически значимое поражение (стеноз коронарной артерии > 50 %) одного сосудистого бассейна — 41 (41 %), поражение двух коронарных сосудистых бассейнов выявлено у 33 (33 %) пациентов и в 26 (26 %) случаях диагностировано многососудистое поражение коронарных артерий. Всем пациентам проведена реваскуляризация симптомозависимой артерии.

В период госпитализации у больных ИМпСТ были оценены неблагоприятные сердечно-сосудистые события: жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, атриовентрикулярная блокада II–III степени, синоатриальная блокада) — у 8 (8 %) больных, отек легких — у 2 (2 %) пациентов, кровотечения из места пункции лучевой артерии — у 2 (2 %) пациентов, в 2 (2 %) случаях диагностирована перфорация коронарной артерии, ранняя постинфарктная стенокардия развилась у одного (1 %) пациента, рецидив ИМ — у одного (1 %) пациента, кардиогенный шок — у одного пациента. Смертельных исходов не зарегистрировано.

Через год после индексного события из 100 пациентов, включенных в данное исследование, информация была известна о 87 пациентах, из них 3 (3 %) пациента умерли, повторные ИМ и ОНМК развились у 7 (8 %) и у двух (2 %) человек соответственно, четверо пациентов (5 %) были госпитализированы с клиникой нестабиль-

ной стенокардии, в одном случае (1 %) проведено экстренное ЧКВ. В последующие расчеты вошли 84 пациента. Анализируя принимаемую терапию через год, обращает на себя внимание, что большинство пациентов соблюдают назначенные рекомендации: ацетилсалициловую кислоту принимал 81 (97 %) пациент, клопидогрель — 55 (65 %) пациентов, тикагрелор — 38 (45 %) пациентов (в течение года наблюдения), β -адреноблокаторы и иАПФ или сартаны — по 83 (99 %) пациента, статины — 81 (96 %) пациент.

У всех больных проводили сбор демографических, клинических, анамнестических данных, а также оценивали стандартные лабораторно-инструментальные исследования. Коронарография (КГ) пациентам выполнена на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Оценка морфометрических показателей, систолической и диастолической функции миокарда ЛЖ проводилась в левой боковой проекции методом двухмерной ЭхоКГ, доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме и в режиме непрерывной волны. Эхокардиографическое исследование выполнялось всем пациентам на первые, 10–12-е сутки госпитализации и через один год на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США).

У всех пациентов при поступлении в стационар, в динамике на 10–12-е сутки от начала заболевания и через год проводилось определение концентраций в сыворотке крови маркеров, связанных с изменениями внеклеточного матрикса, ремоделирования и фиброза — sST₂, ММП-1, 2 и 3, ТИМП-1, галектин-3; а также с нейрогормональной активацией (NT-proBNP) в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 8.0 (StatSoft, Inc, США). Применяли стандартные методы описательной статистики. С помощью критерия Шапиро–Уилка определено распределение выборки, отличное от нормального. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями (Me [Q₂₅; Q₇₅]). Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Оценку значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Качественные параметры были оценены с помощью метода χ^2 . Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе концентраций изучаемых маркеров выявлено, что концентрации ММП-1, ММП-2, ММП-3 на протяжении всего периода наблюдения находились в пределах референсных значений, в то время как ТИМП-1 и галектин-3 — во всех точках наблюдения, а NT-proBNP и sST2 — на первые сутки ИМпСТ превышали референсные значения (табл. 1).

При анализе концентраций изучаемых маркеров определена статистически значимая ($p < 0,05$) динамика большинства изучаемых маркеров в течение периода госпитализации. Концентрация ММП-3, определенная на 10–12-е сутки ИМ, в 1,62 раза превышала значения, измеренные на первые сутки. В то время как концентрация растворимого ST2-рецептора, напротив, на 10–12-е сутки оказалась почти в 2 раза меньше значений, измеренных на первые сутки. Также статистически значимая динамика в периоде госпитализации определена для галектина-3, ММП-2, NT-proBNP. Не получены достоверные различия в динамике концентраций в течение госпитального периода наблюдения для ММП-1 и ТИМП-1 (см. табл. 1).

Анализируя значения концентраций изучаемых маркеров в динамике через год от индексного ИМ, обращает на себя внимание уменьшение медиан концентраций: NT-proBNP — в 9,9 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ и в 2,54 раза по сравнению с 12-ми сутками от ИМ; sST2 — в 1,9 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ; галектин-3 — в 1,76 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ и в 1,4 раза по сравнению с 12-ми сутками от ИМ; ММП-1 — недостаточное количество определений для статистического анали-

за на годовом этапе наблюдения; ММП-2 — в 1,3 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ и в 1,5 раза по сравнению с 12-ми сутками от ИМ. Значения ММП-3 и ТИМП-1 через год от индексного события, наоборот, увеличивались: ММП-3 — в 1,7 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ; ТИМП-1 — в 1,94 раза по сравнению со значениями первых суток ИМ и в 2,04 раза по сравнению с 12-ми сутками от ИМ (см. табл. 1).

Оценивая динамику эхокардиографических показателей на первые и 10–12-е сутки госпитального периода у больных ИМпСТ определены достоверные различия по ряду показателей (табл. 2). Так, выявлено увеличение к 10–12-м суткам ИМ значений ФВ ЛЖ, УО, E/e', СРМП, а показатели КДО, КСО, КСР, DT, ET, Em, Em/СРМП — напротив, снижаются. Оценивая динамику ФВ (по Тейхольц) через год в сравнении с первыми сутками, достоверных различий не выявлено. Увеличение медианных значений к 12-му месяцу наблюдения ($p < 0,05$) определено для массы миокарда и индекса массы миокарда, ET, скорости кровотока в легочных венах (S и D), Am, СРМП; уменьшение медианных значений ($p < 0,05$) — для КСР, КСО, КСИ, КДД, VpV, индекса Теи, Em/Am.

Пациентов с сохранной фракцией выброса ЛЖ традиционно рассматривают с позиции развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ. Согласно современным клиническим руководствам выделяют три степени тяжести (grade) ДД ЛЖ: grade I — E/A < 0,8, DT ≥ 200 мс, E/e < 8 (септальное и боковое); grade II — E/A 0,8–1,5 (псевдонормальное), E/e' (среднее) — 9–12, DT ≥ 200 мс, E/e < 8; grade III — E/A ≥ 2, DT < 160 мс, E/e ≥ 13 [10–12].

Таблица 1

Концентрации биологических маркеров в сыворотке крови у больных ИМпСТ

Параметр	Референсные значения	Первые сутки (1)	10–12-е сутки (2)	Год (3)	$p_{1,2}$	$p_{1,2,3}$
NT-proBNP, фмоль/мл	5,0–12,0	17,8 [6,4; 60,4]	4,7 [2,5; 8,4]	1,8 [1,2; 2,4]	0,0361	0,0001
sST2, нг/мл	14,0–22,5	40,8 [26,9; 64,6]	22,2 [18,1; 25,3]	21,4 [17,2; 27,3]	0,0001	0,002
Галектин-3, нг/мл	0,62–6,25	11,4 [9,5; 14,0]	9,1 [6,0; 10,4]	6,5 [5,2; 7,5]	0,0001	0,0001
ММП-1, нг/мл	0,91–9,34	2,1 [1,4; 5,4]	2,6 [1,7; 4,0]	2,8 [1,7; 4,4]	0,2372	0,467
ММП-2, нг/мл	139,0–356,0	254,9 [217,2; 283,8]	295,2 [267,3; 326,7]	200,1 [168,8; 241,9]	0,0003	0,0001
ММП-3, нг/мл	2,0–36,6	7,2 [5,3; 10,6]	11,9 [8,9; 13,6]	12,8 [8,6; 16,9]	0,0001	0,0031
ТИМП-1, нг/мл	11,0–743,0	899,4 [592,5; 1080,0]	853,5 [559,8; 1017,5]	1743,1 [1265,4; 2716,9]	0,7332	0,0001

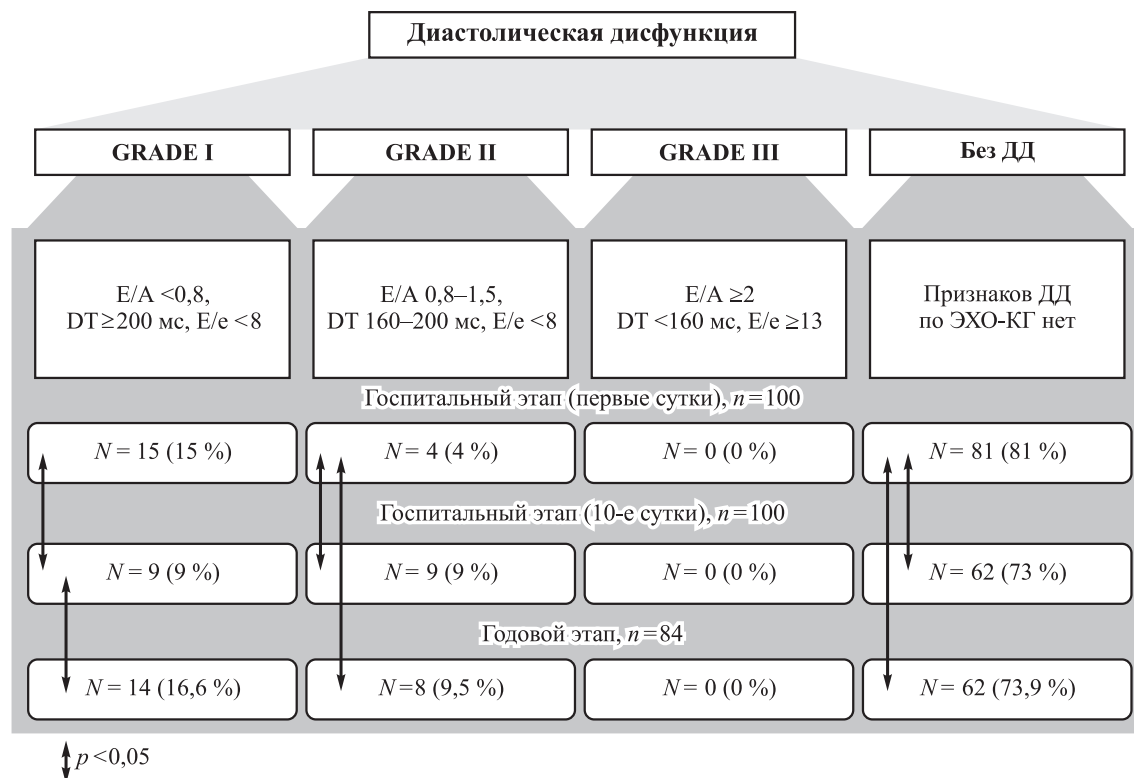
Примечание. NT-proBNP — N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; sST2 — стимулирующий фактор роста; ММП — матриксная металлопротеиназа; ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1.

Таблица 2

Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с ИМ на первые, 10–12-е сутки и через год

Параметр	Первые сутки (1)	10-е сутки (2)	Год (3)	$P_{1,2}$	$P_{1,3}$
ФВ по Симпсону, %	42,5 (39,25; 48,0)	46,0 (43,0; 50,0)	48,5 (43,0; 55,0)	0,4939	0,0163
ФВ по Тейхольцу, %	56 (48,5; 61,0)	60,0 (52,0; 64,0)	61,0 (53,0; 65,0)	0,0001	0,0546
КДР, см	5,5 (5,2; 5,7)	5,4 (5,3; 5,7)	5,5 (5,1; 5,8)	0,9878	0,1149
КСР, см	3,9 (3,6; 4,3)	3,8 (3,5; 4,1)	3,8 (3,3; 4,1)	0,0001	0,0081
КДО, мл	141,0 (124,0; 160,0)	141,0 (130,0; 160,0)	147,0 (124,0; 167,0)	0,9785	0,0689
КСО, мл	66,0 (54,0; 83,0)	62 (51,0; 74,0)	62,0 (44,0; 74,0)	0,0001	0,0071
ЛП, см	4,1 (3,9; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)	4,1 (3,9; 4,3)	0,7655	0,8421
ПЖ, см	1,8 (1,8; 1,8)	1,8 (1,8; 1,8)	1,8 (1,8; 1,9)	0,8551	0,9383
МЖП, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,5971	0,3020
ЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,2)	0,8231	0,3814
КДИ, мл/м ²	76,0 (68,0; 85,5)	75,0 (68,0; 86,0)	75,72 (66,3; 86,7)	0,7989	0,0689
КСИ, мл/м ²	37,0 (28,0; 42,8)	32,0 (26,0; 39,0)	30,9 (22,6; 40,4)	0,1118	0,0071
ММ, г	241,0 (217,5; 271,0)	234,0 (213,0; 271,0)	299,1 (257,7; 339,1)	1,141	0,0057
ИММ, г/м ²	130,0 (122,0; 140,8)	124,0 (116,0; 142,0)	155,1 (134,9; 170,9)	0,5147	0,0057
Е, см/с	57,0 (49,4; 70,0)	60,0 (47,0; 71,5)	55,0 (43,0; 68,0)	0,6898	0,1757
А, см/с	68,5 (59,0; 78,0)	69,0 (53,5; 78,5)	66,5 (57,0; 76,0)	0,8858	0,1822
Е/А	0,78 (0,7; 1,2)	0,79 (0,7; 1,3)	0,8 (0,7; 1,2)	0,3764	0,2820
ВИР, мс	111,0 (104,0; 118,0)	110,0 (104,0; 118,0)	118,0 (111; 131)	0,1904	<0,001
DT, м/с	202,0 (170,0; 222,0)	196,0 (170,0; 221,5)	215,0 (183; 242)	0,0363	0,1041
AT, м/с	131,0 (116,25; 141,75)	131,0 (111,0; 137,0)	124,0 (111; 137)	0,3312	0,7655
ET, м/с	294,0 (279,75; 307,0)	287,0 (268,0; 300,0)	529,0 (437; 614)	0,0719	<0,001
dE, м/с	242,0 (228,0; 281,0)	242,0 (209,7; 275,7)	242,0 (212; 274)	0,0378	1,0
dA, м/с	157,0 (137,0; 176,0)	157,0 (137,0; 176,2)	155,0 (140,5; 170)	0,7838	0,7835
Кровоток в легочных венах, см/с, S	40,0 (35,0; 46,4)	40,5 (37,0; 47,0)	49,0 (43,0; 57,0)	0,3269	0,0084
Кровоток в легочных венах, см/с, D	31,5 (28,75; 37,0)	33,0 (29,0; 38,0)	35,5 (31,0; 39,0)	0,9718	0,0375
VpвA	26,0 (24,0; 28,0)	25,0 (23,0; 28,0)	22,0 (21,0; 23,0)	0,1186	<0,001
КДД ЛЖ, мм рт. ст	10,9 (9,9; 11,8)	10,4 (9,4; 11,8)	9,0 (8,0; 9,0)	0,0962	<0,001
Индекс Теи	0,7 (0,64; 0,76)	0,7 (0,65; 0,77)	0,4 (0,3; 0,5)	0,7759	<0,001
Диастолическая жесткость	0,1 (0,06; 0,08)	0,07 (0,06; 0,08)	0,05 (0,05; 0,055)	0,0772	<0,001
S _{фкмк} , см/с	7,0 (6,0; 8,0)	7 (6,0; 8,0)	7,0 (6,0; 8,0)	0,5257	0,5509
Em	7,0 (6,0; 8,0)	6 (5,0; 8,0)	6,0 (5,0; 8,0)	0,0535	0,8897
Am	8,0 (6,9; 9,0)	7,9 (7,0; 9,0)	9,0 (7,0; 10,0)	0,6675	0,0048
Em/Am	0,83 (0,7; 1,1)	0,75 (0,7; 1,1)	0,8 (0,6; 0,9)	0,024	0,0108
Е/е'	8,6 (7,4; 10,2)	9 (7,6; 10,4)	8,2 (6,9; 10,4)	0,067	0,4635
СРМП, см/с	36,9 (29,0; 45,0)	40 (31,0; 48,0)	48,0 (36,0; 56,0)	0,0001	<0,001

Примечание. ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный систолический индекс; ДЛА – среднее давление в легочной артерии; КДД – конечное диастолическое давление; УО – ударный объем; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс массы миокарда; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ВИР – время изоволюмической релаксации; Е – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; А – скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка; Е/А – отношение раннего и позднего трансмитрального потока; DT – время замедления раннего диастолического наполнения; AT – время ускорения раннего диастолического наполнения; ET – период изгнания; Em – скорость раннего диастолического движения миокарда; Am – скорость позднего диастолического движения миокарда; Em/Am – отношение скоростей раннего и позднего диастолического движения миокарда; Е/е' – соотношение Е-волны кровотока на митральном клапане к е'-волне (отношение раннего движения кольца митрального клапана); СРМП – скорость распространения раннего митрального потока.



Распределение диастолической дисфункции по степени тяжести в периоде наблюдения у пациентов с ИМпСТ

При анализе тяжести ДД и суммарной оценки процента ее распределения в каждой из временных точек контроля определено, что в первые сутки признаки диастолической дисфункции наблюдались у 19 % пациентов. В то время как к 10–12-м суткам процент выявления ДД составил 18 %. Однако при детальном изучении степени тяжести ДД на первые сутки у 15 % пациентов выявлена ДД grade I, в то время как распространенность grade II составила 4 %, ДД grade III – не зарегистрирована. Обращает внимание, что к 10–12-м суткам статистически значимо увеличивается частота выявления ДД grade II (9 % vs 4 %, $p < 0,05$), что связано с утяжелением ДД у части пациентов, находившихся в группе grade I в первые сутки оценки.

Через год от момента развития ИМпСТ статистически значимо увеличилась частота выявленной ДД миокарда ЛЖ – 26,1 % (преимущественно за счет grade I) (рисунок). В последующем представлен анализ данных с учетом деления пациентов на две группы (по данных ЭХО-КГ через год): с ДД ($n = 22$) и без ДД ($n = 62$). Эти группы были сопоставимы по сопутствующей терапии на госпитальном и годовом этапах наблюдения.

Для последующего анализа маркерного статуса (оцененного на первые, 10–12-е сутки и

через год) пациентов с учетом признаков ДД были использованы данные ЭХО-КГ через год от ИМ. Анализируя различия в концентрациях изучаемых маркеров с учетом наличия/отсутствия признаков ДД, обращает внимание факт их больших медианных значений в группе больных с ДД ($n = 38$): галектина-3 – в каждой из точек наблюдения, NT-proBNP – на 10–12-е сутки и через год, ММП-1 – на первые и 10–12-е сутки наблюдения, ММП-2 – на годовом этапе наблюдения, ММП-3 – на первые и 10–12-е сутки от ИМ, ТИМП-1 – напротив, в группе пациентов с ДД значения концентраций были ниже в сравнении с пациентами без ДД ($n = 62$) как на первые сутки, так и через год (табл. 3). Для sST2 достоверных различий не получено.

Таким образом, выявлены различия концентраций ряда биомаркеров (галектина-3, ММП-1, ММП-3), оцененных на этапе стационарного лечения и через год у пациентов с ИМпСТ и сохраненной функцией ЛЖ в зависимости от наличия ДД (оцененной на первые, 10–12-е сутки и через год), что может ассоциироваться с большей тяжестью СН в группе с пациентами с ДД и, потенциально, с неблагоприятным прогнозом в отдаленном периоде наблюдения за пациентами.

Таблица 3

**Концентрации биологических маркеров в сыворотке крови у пациентов с ИМ
и признаками диастолической дисфункции в течение года наблюдения**

Показатель	С ДД (n = 22)			Без ДД (n = 62)			p
	Me	25-й процентиль	75-й процентиль	Me	25-й процентиль	75-й процентиль	
sST2, первые сутки	28,7	26,6	46,1	43,5	29,5	90,7	>0,05
sST2, 12-е сутки	21,7	19,0	27,4	22,5	17,7	25,2	>0,05
sST-2, год	21,4	17,0	31,4	21,6	18,0	26,7	>0,05
Галектин-3, первые сутки	12,1	10,4	15,2	10,9	9,5	13,3	<0,05
Галектин-3, 12-е сутки	9,5	8,4	11,4	8,6	5,8	10,4	<0,05
Галектин-3, год	7,3	6,0	9,6	6,1	5,0	7,4	<0,05
NT-proBNP, первые сутки	13,5	8,4	48,3	20,2	6,3	60,4	>0,05
NT-proBNP, 12-е сутки	8,1	2,4	30,7	4,2	2,7	7,2	<0,05
NT-proBNP, год	2,3	2,1	2,6	1,2	1,2	2,1	<0,05
ММП-1, первые сутки	3,0	1,9	5,1	2,0	1,4	5,2	<0,05
ММП-1, 12-е сутки	3,1	1,7	3,8	2,4	1,7	4,5	<0,05
ММП-1, год	3,1	1,7	4,2	2,5	1,8	4,6	>0,05
ММП-2, первые сутки	225,5	213,1	254,7	260,3	222,6	289,2	>0,05
ММП-2, 12-е сутки	287,0	271,4	300,8	304,7	266,7	328,4	>0,05
ММП-2, год	207,1	193,2	255,2	196,6	157,4	238,7	<0,05
ММП-3, первые сутки	8,4	4,3	11,1	7,2	5,5	10,6	<0,05
ММП-3, 12-е сутки	12,7	10,2	13,7	11,8	8,9	13,2	<0,05
ММП-3, год	11,9	7,3	13,8	12,9	8,9	18,6	>0,05
ТИМП-1, первые сутки	726,0	559,3	1026,3	934,8	578,6	1080,0	<0,05
ТИМП-1, 12-е сутки	916,3	587,0	1004,8	765,3	572,5	988,6	<0,05
ТИМП-1, год	1606,2	1203,5	2681,5	1978,5	1467,3	2898,7	<0,05

Примечание. sST2 – стимулирующий фактор роста; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМП – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

ОБСУЖДЕНИЕ

До недавнего времени сердечная недостаточность была синонимом сниженной ФВ ЛЖ (так называемая «систолическая сердечная недостаточность»). Теперь известно, что сердечная недостаточность может возникать при наличии нормальной насосной функции ЛЖ – так называемой «сердечной недостаточности с сохраненной или средней фракцией выброса ЛЖ», также широко называемой «диастолической сердечной недостаточностью». Эпидемиологические исследования показали, что диастолическая СН встречается в половине всех случаев сердечной недостаточности [13]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении пациентов с СНФВ, группа пациентов с СНсрФВ и СНсФВ остается малоизученной. По сравнению с пациентами с систолической дисфункцией левого желудочка пациенты с ДД имеют чуть лучшие показатели выживаемости (смертность 68 % против 65 %). Однако отсутствуют убедительные данные о стратификации риска в

группах пациентов с СНсрФВ и СНсФВ. Так, в отличие от пациентов СНнФВ, для пациентов СНсрФВ и СНсФВ помимо управления основными модифицируемыми факторами риска нет биомаркеров, используемых для диагностики и прогноза, а также конкретных фармакотерапевтических рекомендаций для управления самой болезнью и улучшению отдаленной выживаемости [13, 14].

В настоящем исследовании почти у 19 % пациентов общей группы выявлялись признаки ДД как на первые, так и на 12-е сутки ИМ, а также у 26,1 % – через год наблюдения. Определено закономерное улучшение систолической функции ЛЖ в подостром периоде ИМ, а именно достоверное увеличение ФВ ЛЖ, УО, КСО, КСР. Однако при изучении диастолической функции ЛЖ обращает на себя внимание ухудшение ее оценочных показателей (КДО, КСО, ДТ, ЕТ, Em, Em/СРМП) к концу периода госпитализации, что отражает нарастание ДД. Аналогичные тенденции просматриваются при

оценке систолической и диастолической функции ЛЖ через год наблюдения.

Биомаркеры широко используются и изучаются при сердечной недостаточности. В большинстве ранее проведенных исследований была описана высокая клиническая и прогностическая эффективность использования различных биологических маркеров в группе пациентов с СНнФВ. Ввиду чего имеется дефицит данных, описывающих уровни, динамику, клинические и биохимические корреляты, а также их прогностическую значимость в когортах пациентов СНсрФВ и СНсФВ [15]. Более глубокое понимание отдельных патофизиологических процессов (на уровне биомаркеров) в группе пациентов с СНсрФВ и СНсФВ является ключом к разработке новых терапевтических подходов. В проведенном нами исследовании оценены биологические маркеры, отражающие нейрогуморальную активацию (NT-proBNP) и деградацию внеклеточного матрикса, структурно-функциональной перестройкой миокарда и фиброзом (галектина-3, sST2, ММП-1, 2, 3 и ТИМП-1). Так, определено, что значения NT-proBNP на 10–12-е сутки и через год в группе пациентов с ДД превышали таковые в группе пациентов без ДД. Натрийуретические пептиды являются, безусловно, наиболее широко применяемыми биомаркерами у больных с СН как в группе СНнФВ, так и в СНсрФВ и СНсФВ.

Наиболее изученными являются предсердный (ANP) и мозговой (BNP) натрийуретические пептиды. Механически транскрипция и высвобождение обоих натрийуретических пептидов происходят в ответ на растяжение миокарда [16]. Помимо BNP, клиницисты могут также измерять натрийуретический пептид NT-pro B-типа (NT-proBNP), который является биологически неактивным фрагментом, который образуется после расщепления proBNP в активный гормон BNP (соотношение 1: 1) [16]. В ранее проведенных исследованиях определено, что натрийуретические пептиды умеренно повышены у пациентов с СНсрФВ и СНсФВ [17–21], а при активном лечении СН значения NT-proBNP и BNP могут снижаться до нормальных значений. Это можно объяснить тем, что натрийуретические пептиды высвобождаются и продуцируются в ответ на повышение давления на стенки миокарда, а влияние проводимого лечения СН приводит к уменьшению давления в полостях сердца и в совокупности — к уменьшению продукции натрийуретических пептидов. Однако в данных исследованиях продемонстрировано, что несмотря на то что уровни натрийуретических пептидов не проявляют значительного увеличе-

ния среди пациентов с СНсрФВ и СНсФВ, тем не менее они постепенно повышаются параллельно с ухудшением диастолической функции ЛЖ, оцененной эхокардиографически [17–21]. Так, в проведенном нами исследовании определено, что через год в обеих группах наблюдения (с ДД и без ДД) регистрируются значительно более низкие значения NT-proBNP в сравнении с первыми и 10–12-ми сутками ИМ.

Кроме того, в настоящем исследовании получены достоверные различия для концентраций галектина-3. Так, в группе пациентов с ДД (оцененной на годовом этапе наблюдения) регистрировались достоверно более высокие значения галектина-3 в госпитальном периоде и через год. Галектин-3 представляют собой новый биомаркер, который имеет высокую прогностическую ценность в госпитальном и отдаленном периодах наблюдения, которая по некоторым данным превосходит таковую у натрийуретических пептидов. Ввиду чего данный маркер получил уровень доказательности класса IIB и вошел в современные рекомендации для стратификации риска больных СН [22]. Одно из первых исследований, в которых сравнивались уровни галектина-3 между пациентами СНнФВ и СНсрФВ/СНсФВ, проведено R.A. de Voeg, в котором оценивались результаты возможной прогностической значимости галектина-3 в каждой из когорт [23]. В исследовании получены данные о высокой прогностической значимости галектина-3 еще в доклинической стадии ДД у пациентов с СНсФВ/СНсрФВ в сравнении с группой СНнФВ. Эти результаты определили вероятность наличия различных патофизиологических механизмов в каждом из подтипов сердечной недостаточности. В работе F.J. Carrasco-Sánchez продемонстрирована прогностическая ценность галектина-3 у 419 пациентов с ФВЛЖ > 45 %, которые были госпитализированы с острой декомпенсацией СН [24]. Определено, что галектин-3 независимо предсказывал смертность от всех причин и повторную госпитализацию сердечной недостаточности [24]. Еще одно исследование ALDO-HF, в которое были включены пациенты с ФВЛЖ ≥ 50 % и с ДД, продемонстрировало, что увеличение галектина-3 (независимо от уровней NT-proBNP) ассоциировалось с повторными госпитализациями с декомпенсацией СН и со смертельными исходами от всех причин [25, 26].

Одним из маркеров, который активно изучается в группе пациентов с СН, рассматривается растворимый ST2. Данный маркер является представителем семейства рецепторов интерлейкина-1, имеет высокий прогностический по-

тенциал и используется в качестве предикторов для стратификации риска пациентов с высоким риском смерти и повторной госпитализации по поводу декомпенсации сердечной недостаточности [27]. В нашем исследовании определено, что концентрация растворимого ST2-рецептора почти в 2 раза уменьшалась к 10–12-м суткам в сравнении с первыми сутками ИМ. Однако при анализе концентраций sST2 с учетом наличия ДД во всех точках оценки (первые и 10–12-е сутки, через год) не получено достоверных различий. Данный факт может быть объясним малой специфичностью для пациентов с СНсрФВ/СНсФВ, однородностью представленной группы исследования или малым количеством наблюдений. Аналогичные закономерности показаны в исследовании F. Frider, где значимость sST2 доказана в группе пациентов с СНнФВ, но не с СНсрФВ/СНсФВ, а также показано отсутствие закономерных связей с эхокардиографическими параметрами [28]. Тем не менее S. Manzano-Fernandez показал отличие от вышеупомянутых выводов и продемонстрировал сопоставимое клиническое и прогностическое значение sST2 как в группе больных с СНнФВ, так и с СНсрФВ/СНсФВ [29].

В настоящее время активно дискутируется роль ММП как непосредственных участников ремоделирования миокарда и независимых предикторов повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильными формами ИБС, а также с острым коронарным синдромом и у пациентов с ХСН [30]. Наиболее изученными ММП с позиции ремоделирования являются ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9. При проведении экспериментальных и клинических исследований установлено, что после ИМ экспрессия ММП начинает повышаться уже через несколько часов и хорошо коррелирует с тяжестью регионарного вентрикулярного ремоделирования [30]. В нашем исследовании большие медианные концентрации ММП, как правило, наблюдались в группе пациентов с ДД. Так, концентрации ММП-1 превалировали в группе ДД на первые и 10–12-е сутки наблюдения, ММП-2 — на годовом этапе наблюдения, ММП-3 — на первые и 10–12-е сутки от ИМ, ТИМП-1 — напротив, в группе пациентов с ДД значения концентраций были ниже в сравнении с пациентами без ДД как на первые сутки, так и через год. В ряде исследований, в том числе и на животных моделях, показано, что повышенные значения ММП-1, ММП-2, ММП-3 ассоциированы с диастолической жесткостью миокарда ЛЖ, что, в свою очередь, приводит к повышению давления наполнения ЛЖ и игра-

ет непосредственное значение в патофизиологии систолической и диастолической СН [30]. ТИМП-1 имеет регуляторную функцию в активности ММП и высокоспецифично для ММП в целом, но низкоспецифично для какой-то конкретной ММП [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании определено, что в группе пациентов с ИМпСТ с сохранной функцией ЛЖ в госпитальном периоде и через год регистрируется статистически значимая динамика большинства изученных маркеров: галектина-3, ММП-2, ММП-3, sST2, Nt-proBNP, ТИМП-1, что может свидетельствовать о закономерных процессах структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ на разных этапах наблюдения. Определены достоверные различия в их уровнях между группами с учетом наличия диастолической дисфункции у пациентов с сохраненной и средней фракцией выброса левого желудочка.

ВЫВОДЫ

Изучение биологических маркеров (галектина-3, ММП-2, ММП-3, sST2, Nt-proBNP, ТИМП-1) оценки миокардиальной функции и ремоделирования может иметь дополнительное клиническое значение для пациентов с СНсрФВ и СНсФВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lloyd-Jones D., Adams R., Carnethon M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*. 2009 Jan 27. Vol. 119, N 3. P. 21–181.
2. Roger V.L., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population // *JAMA*. 2004 Jul 21. Vol. 292, N 3. P. 344–350.
3. **Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016** // *Рос. кардиол. журн.* 2017. Т. 1 (141). С. 7–81. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-1-7-81>
4. Gazewood J.D., Turner P.L. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Diagnosis and Management // *Am. Fam. Phys.* 2017. Nov 1. Vol. 96, N 9. P. 582–588.
5. Tromp J., Mohsin A.F.K., IJssbrand T.K. et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction // *J. Am. Heart Assoc.* 2017. N 6. P. e003989
6. Havmøller R., Chugh S.S. Plasma biomarkers for prediction of sudden cardiac death: another piece of the risk stratification puzzle? // *Circ. Arrhythm. Electrophys.* 2012 Feb. Vol. 5, N 1. P. 237–243.
7. Van Kimmenade R.R., Januzzi J.L.Jr. Emerging biomarkers in heart failure // *Clin. Chem.* 2012 Jan. Vol. 58, N 1. P. 127–138.

8. **Ahmad T., Fiuzat M., Neely B. et al.** Biomarkers of Myocardial Stress and Fibrosis as Predictors of Mode of Death in Patients with Chronic Heart Failure // *JACC Heart Fail.* 2014 Jun. Vol. 2, N 3. P. 260–268.
9. **Xie P., Cao Y.S., Su P. et al.** Expression of toll-like receptor 4, tumor necrosis factor- α , matrix metalloproteinase-9 and effects of benazepril in patients with acute coronary syndromes // *Clin. Med. Insights Cardiol.* 2010. Vol. 4. P. 89–93.
10. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2129–2200.
11. **Huttin O., Coiro S., Selton-Suty Ch. et al.** Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 12: e0168349.
12. **Huang D., Cheng J.W.M.** Pharmacologic Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *The Annals of Pharmacotherapy.* 2010. Vol. 44, N 12. P. 1933–1945.
13. **Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.** 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) – Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // *Eur. Heart J.* 2016. Vol. 37. P. 2129–2200.
14. **Sunil Nadar.** New Classification for Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2017 Feb. Vol. 17, N 1. P. 23–26.
15. **Meijers W.C., van der Velde A.R., de Boer R.A.** Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction // *Neth Heart J.* 2016 Apr. Vol. 24, N 4. P. 252–258.
16. **Martinez-Rumayor A., Richards A.M., Burnett J.C., Januzzi J.L. Jr.** Biology of the natriuretic peptides // *Am. J. Cardiol.* 2008 Feb 4. Vol. 101, N 3A. P. 3–8.
17. **Lubien E., DeMaria A., Krishnaswamy P. et al.** Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings // *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 595–601.
18. **Maisel A.S., McCord J., Nowak R.M. et al.** Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 2010–2017.
19. **Mak G.S., DeMaria A., Clopton P., Maisel A.S.** Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings // *Am. Heart J.* Vol. 2004, N 148. P. 895–902.
20. **Tschope C., Kasner M., Westermann D. et al.** The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements // *Eur. Heart J.* 2005. Vol. 26. P. 2277–2284.
21. **Iwanaga Y., Nishi I., Furuichi S. et al.** B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47. P. 742–748.
22. **Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al.** ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.* 2013. Vol. 128: e240–e327.
23. **de Boer R.A., Lok D.J., Jaarsma T. et al.** Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction // *Ann. Med.* 2011. Vol. 43. P. 60–68.
24. **Carrasco-Sanchez F.J., Aramburu-Bodas O., Salamanca-Bautista P. et al.** Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 169. P. 177–182.
25. **Edelmann F., Wachter R., Schmidt A.G. et al.** Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial // *JAMA.* 2013. Vol. 309. P. 781–791.
26. **Edelmann F., Holzendorf V., Wachter R. et al.** Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial // *Eur. J. Heart Fail.* 2015. Vol. 17. P. 214–223.
27. **Bayes-Genis A., Pascual-Figal D., Januzzi J.L. et al.** Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure // *Rev. Esp. Cardiol.* Vol. 63, N 10. P. 1171–1178.
28. **Frioes F., Lourenco P., Laszczynska O. et al.** Prognostic value of sST2 added to BNP in acute heart failure with preserved or reduced ejection fraction // *Clin. Res. Cardiol.* 2015. Vol. 104. P. 491–499.
29. **Manzano-Fernandez S., Mueller T., Pascual-Figal D. et al.** Usefulness of soluble concentrations of interleukin family member ST2 as predictor of mortality in patients with acutely decompensated heart failure relative to left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107. P. 259–267.
30. **Johnson J.L.** Matrix metalloproteinases and their inhibitors in cardiovascular pathologies: current knowledge and clinical potential. Metalloproteinases // *In Medicine.* 2014. Vol. 1. P. 21–36.

CLINICAL SIGNIFICANCE AND DYNAMICS OF BIOMARKERS OF MYOCARDIAL REMODELING
IN PATIENTS WITH ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION
AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR FUNCTION

T.B. Pecherina, N.V. Fedorova, A.I. German, A.G. Chernobay, T.P. Solodilova,
V.N. Karetnikova, O.V. Gruzdeva, O.M. Polikutina, V.V. Kashtalap, O.L. Barbarash

*Federal State Budgetary Research Institution
«Scientific-research Institute for Complex Problems of cardiovascular disease»
650002, Kemerovo, Sosnovy boul., 6*

Objective: to determine the clinical significance of markers of myocardial remodeling (NT-proBNP, galectin-3, sST2, MMP-1, 2, 3 and TIMP-1) in patients with ST segment elevation myocardial infarction and preserved left ventricular function. **Materials and methods.** 100 consecutive patients diagnosed with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and LV ejection fraction $\geq 40\%$ were included. All patients underwent revascularization of the culprit artery. Echocardiography was performed in all the patients on days 1 day, 10–12 and in a year after hospitalization. In all the patients on admission, days 10–12 and in a year after STEMI serum concentrations of the following markers were assessed: matrix metalloproteinases-1, 2 and 3 (MMP), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1), galectin-3; N-terminal brain natriuretic propeptide (NT-proBNP); soluble protein of the IL-1 receptor family (sST2). **Results.** The concentration of MMP-3, determined on days 10–12 of the MI, was 1.62 times higher than the values measured on the first day. While the concentration of soluble ST2 receptor, on the contrary, is almost twice as low on days 10–12 as measured on the 1st day. Also statistically significant dynamics in the period of hospitalization was determined for galectin-3 ($p = 0.0001$), MMP-2 ($p = 0.0003$), NT-proBNP ($p = 0.0361$). Analyzing the differences in the concentrations of the markers under study, taking into account the presence / absence of signs of DD, draws attention to the fact of large median values in the group of patients with DD ($n = 38$): galectin-3 at each of the observation points, NT-proBNP by the 10–12th day and in a year, MMP-1 – on the 1st and 10–12th day of observation, MMP-2 – at the annual observation stage, MMP-3 – on the 1st and 10–12th days from the MI, TIMP-1 – on the contrary, in the group of patients with DD the concentrations were lower in comparison with patients without DD ($n = 62$) both on the 1st day and a year later. For sST2 no significant differences were found. **Conclusions.** It was determined that in the group of patients with ST segment elevation myocardial infarction and preserved LV function in the hospital period and a year later, a statistically significant dynamics of the majority of studied markers was registered, which indicates the regular processes of structural and functional remodeling of myocardium of the LV at different stages of observation. Significant differences in the levels of studied markers were determined between the groups, taking into account the presence / absence of diastolic dysfunction in patients with preserved and middle fraction of LV ejection.

Keywords: biological markers, myocardial infarction, preserved left ventricular function, diastolic dysfunction.

*Статья поступила 20 февраля 2018 г.,
принята в печать 16 марта 2018 г.*