

РОЛЬ МИОКАРДИАЛЬНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ФОРМИРОВАНИИ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

А. С. Воробьев^{1,2}, Л. В. Коваленко¹, К. Ю. Николаев^{1,3}, И. А. Урванцева^{1,2},
И. Д. Астраханцева^{1,2}, Р. Ч. Садыков^{1,2}, В. Е. Секисова¹

¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия

² Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Цель – оценить роль миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании постинфарктного ремоделирования миокарда на основании проведенного обзора современной научной литературы, а также собственных данных, полученных в результате исследования уровня сывороточного аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного протеина у постинфарктных пациентов. **Материал и методы.** В обзорной части статьи на основании изучения литературы в базах данных Scopus, PubMed, Lancet, КиберЛенинка рассмотрены ключевые механизмы формирования и биомаркеры миокардиального стресса и воспалительного ответа. В собственное исследование включены 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин) с инфарктом миокарда передней локализации. На 1, 3, 7–10, 30-й дни от начала развития заболевания пациентам проводилось серийное определение сывороточных концентраций ферментов и С-реактивного протеина с учетом референсных значений, а также на 1, 30-е сутки – миокардиальных показателей при эхокардиографии. В зависимости от величины нарастания объема конечно-систолического индекса выделены две группы: 31 пациент (1) с нарастанием объема менее 20 % и 32 пациента (2) со степенью нарастания 20 % и более от исходных. Статистический анализ данных проводили методом параметрической статистики. **Результаты.** Повышенные уровни аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и высокочувствительного С-реактивного протеина тесно ассоциированы со степенями ремоделирования миокарда как в острой фазе инфаркта миокарда, так и в постинфарктном периоде и могут быть использованы для прогноза развития хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: ремоделирование миокарда, инфаркт миокарда, механизмы, биомаркеры.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология;

14.01.05 – Кардиология.

Автор для переписки: Антон Сергеевич Воробьев, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних нескольких лет категория пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), остается одной из наиболее тяжелых среди лиц с высоким и очень высоким кардиоваскулярным риском. При этом факт сосудистого события становится пусковым фактором ремоделирования миокарда, коронарных артерий и сердечно-сосудистой системы в целом.

Термином «ремоделирование миокарда» в международной медицинской литературе принято обозначать патологическое и патоморфологическое состояние сердца, которое развивается вследствие перенесенного ИМ; миокардитов; на фоне хронической перегрузки давлением (стеноз аортального клапана, артериальная гипертензия), объемом (митральная/трикуспидальная регургитация); а также при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. Несмотря на различия в этиологии и патогенезе этих заболеваний, некоторые молекулярные, биохимические и механические процессы, приводящие

к выраженным нарушениям структуры и функции сердца, во многом схожи [1].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В обзорной части статьи на основании изучения литературы в базах данных Scopus, PubMed, Lancet, КиберЛенинка рассмотрены ключевые механизмы формирования постинфарктного ремоделирования миокарда, биомаркеры миокардиального стресса и воспалительного ответа.

В клиническое исследование включены 63 пациента (34 женщины и 29 мужчин, средний возраст $57,3 \pm 6,7$ лет), у которых был диагностирован ИМ передней локализации с подъемом сегмента ST на кардиограмме. Длительность наблюдения составила 1 месяц от момента поступления в стационар Центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии г. Сургута. В процессе наблюдения все пациенты перенесли экстренное чрескожное коронарное вмеша-

тельство (ЧКВ) и стентирование инфаркт-зависимых коронарных артерий и находились на лечебной программе, предусмотренной современными международными рекомендациями (антитромботические препараты, иАПФ/сартаны, бета-блокаторы, статины, антагонисты минералокортикоидных рецепторов) [2].

У всех пациентов на 1, 3, 7–10, 30-й дни от начала развития ИМ проводилось серийное определение сывороточных концентраций мозгового натрийуретического пептида (BNP) и фрагмента его аминоктерминального предшественника (NT-proBNP) с использованием иммуноферментной тест-системы «Roche Cobas» (на анализаторе для лабораторной экспресс-диагностики COBAS E411, производитель Roshe, Швейцария); уровни плазменной активности С-реактивного белка, определяемые современными лабораторными технологиями высокочувствительным методом (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP), устанавливали на иммунохемилюминесцентном анализаторе IMMULITE 1000 (Siemens, Германия). При этом референсными значениями считали: NT-proBNP – до 125 пг/мл; hs-CRP – до 10 мг/л.

У всех пациентов в первые сутки и спустя 1 месяц исследовали миокардиальные показатели на эхокардиографических аппаратах Philips ie33 (Нидерланды) и Vivid E9 XDclear (General Electric, США) в М-, В- и доплер-режимах с использованием ультразвуковых датчиков с частотой 3,5 мГц по общепринятой методике с учетом отечественных и зарубежных рекомендаций по количественной оценке структуры и функции ка-

мер сердца. В ходе динамического наблюдения пациентов были исследованы показатели структурно-функционального ремоделирования миокарда левого желудочка (ЛЖ) с учетом развития дилатации камеры ЛЖ, снижения его систолической функции, нарушения диастолического наполнения. В соответствии с данными F. Flachskampf и соавт. [3], развитием значимой дилатации ЛЖ в процессе наблюдения считали увеличение индекса конечно-систолического объема ЛЖ на 20 % и более от исходной величины этого показателя.

В процессе наблюдения исследуемые были разделены на две группы в зависимости от степени развития дилатации ЛЖ. В первую группу был включен 31 пациент, величина нарастания индекса конечно-систолического объема (Δ-иКДО) ЛЖ у которых составляла менее 20 % от исходных; во вторую группу вошли 32 пациента, у которых степень нарастания Δ-иКДО ЛЖ составила 20 % и более от первоначальной.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в системе Statistica 12.0 (StatSoft, США). В случае нормального распределения непрерывные величины представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD). Средние значения парных групп сравнивали с применением критерия Стьюдента. Степень и направление корреляционной связи между эхокардиографическими показателями и концентрациями NT-proBNP, hs-CRP устанавливали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

MYOCARDIAL STRESS AND INFLAMMATORY RESPONSE IN THE FORMATION OF POST-INFARCTION MYOCARDIAL REMODELING

A. S. Vorobyov^{1,2}, L. V. Kovalenko¹, K. Yu. Nikolaev^{1,3}, I. A. Urvantseva^{1,2},
I. D. Astrakhantseva^{1,2}, R. Ch. Sadykov², V. Ye. Sekisova¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² District Cardiology Dispensary "Center for Diagnostics and Cardiovascular Surgery", Surgut, Russia

³ Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

The aim of the study is to evaluate the role of myocardial stress and inflammatory response in the formation of post-infarction myocardial remodeling based on a review of modern scientific literature and our own data on the investigation of serum concentrations of the amino-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor and highly sensitive C-reactive protein in post-infarction patients. **Material and methods.** Based on a study of the literature in the databases Scopus, PubMed, Lancet, CyberLeninka, key mechanisms of the formation and biomarkers of myocardial stress and inflammatory response are considered. Our own study included 63 patients (34 women and 29 men) with anterior localization of myocardial infarction. On 1st, 3d, 7th–10th, 30th day from the onset of the disease development, patients underwent serial measurement of serum concentrations of enzymes and C-reactive protein, taking into account reference values, as well as on days 1 and 30 myocardial parameters during echocardiography. Depending on the magnitude of the increase in the end-systolic volume index, two groups are distinguished: 31 patients (1) with a volume increase of less than 20% and 32 patients (2) with an increase in the volume of 20% or more from the initial ones. Statistical analysis of the data was carried out by the method of parametric statistics. **Results.** Elevated levels of the amino-terminal fragment of the brain natriuretic peptide precursor and highly sensitive C-reactive protein are closely associated with the severity of myocardial remodeling both in the acute phase of myocardial infarction and in the post-infarction period and can be used to predict the development of chronic heart failure.

Keywords: myocardial remodeling, myocardial infarction, mechanisms, biomarkers.

Code: 14.03.03 – Pathophysiology;

14.01.05 – Cardiology.

Corresponding Author: Anton S. Vorobyov, e-mail: a.s.vorobyov@google.com

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Постинфарктное ремоделирование миокарда представляет собой процесс прогрессирующей структурной и функциональной перестройки миокарда и камер сердца вследствие наличия участка постинфарктного некроза и формирующегося рубца, что приводит к нарушению геометрии сердца, систолической и диастолической дисфункции. Данный механизм затрагивает не только непосредственно зону инфаркта, но и пограничную зону, гибернированный миокард и даже неинфарцированные зоны миокарда. На тканевом и клеточном уровнях в механизмах переустройства участвуют миокардиоциты пограничных зон и интактных отделов миокарда, эндотелиальные и гладкомышечные клетки, мелкие ветви коронарных артерий, фибробласты и внеклеточный матрикс миокарда. В становлении постинфарктного ремоделирования ЛЖ, как правило, выделяют два периода – ранний и поздний [1].

Раннее ремоделирование миокарда. В сроки от 1 суток до 3–4 недель от начала ИМ развивается процесс растяжения зоны некроза. Это понятие отражает феномен искажения геометрической модели ЛЖ. При этом имеют место непропорциональное истончение и дилатация поврежденных сегментов, увеличение площади поверхности ЛЖ непосредственно в области ИМ. Следует отличать данный патофизиологический процесс от распространения зоны некроза вследствие развития нового ИМ, который приводит к дополнительному увеличению площади поврежденного миокарда [4].

Позднее ремоделирование миокарда развивается в сроки более 3–4 недель от начала ИМ и охватывает хронический прогрессирующий процесс глобальной дилатации ЛЖ. Важная роль в развитии позднего ремоделирования ЛЖ отводится рассмотренным выше процессам растяжения зоны ИМ. Таким образом, было обнаружено, что наличие выраженного растяжения зоны некроза в периоде раннего ремоделирования в 4–6 раз чаще приводит к значимой глобальной дилатации миокарда ЛЖ спустя 10–12 месяцев после перенесенного ИМ. Ряд авторов рассматривают растяжение и выпячивание зоны некроза, нарастание асинхронии миокардиоцитов, региональную и локальную деформацию сегментов ЛЖ в качестве ключевых пусковых факторов развития позднего ремоделирования миокарда ЛЖ [1, 4].

Эти процессы ведут к увеличению нагрузки на неповрежденные участки миокарда, что способствует развитию гипертрофии миокарда ЛЖ, увеличению диастолической перегрузки его камеры. Этот механизм служит основой для формирования глобальной дилатации камер сердца, преимущественно ЛЖ, изменения его геометрической модели с изменением формы из близкой к эллипсоидной в подобную сферической или цилиндрической. Все это в совокупности усугубляет ишемию миокарда и замыкает патологический круг. Последние исследования показывают, что локальное воспаление в зоне ИМ играет определенную роль в становлении глобальной дилатации ЛЖ. При этом также имеют значение воспалительные процессы, протекающие в пограничной зоне и неповрежденных участках миокарда. Таким образом, существенное место в развитии позднего ремоделирования миокарда занимают изменения участков «гибернированного» и «оглушенного» миокарда, в частности процессы его фиброобразования и растяжения [3–5].

Постинфарктное ремоделирование миокарда как адаптивный и дезадаптивный процесс. Рассмотренные выше механические и нейрогуморальные

механизмы обеспечивают образование сложного комплекса разнообразных внутриклеточных сигналов, пока недостаточно изученных, которые могут быть условно подразделены на адаптивные и дезадаптивные. Первые из них способствуют выживанию миокардиоцитов и развитию гипертрофии, вторые – стимулируют апоптоз (программированную гибель) клеток сердечной мышцы. В случае преобладания процессов дезадаптивной стимуляции имеет место «дезадаптивный вариант» ремоделирования миокарда, при котором достаточно быстро развиваются глобальная дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ.

К дезадаптивным стимулам ремоделирования могут быть отнесены:

- ангиотензин II, приводящий к активации апоптоза и интрамиокардиального фиброза;
- альдостерон, также связанный с нарастанием фиброза миокарда;

- фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), который в высоких концентрациях приводит к увеличению выработки свободных кислородных радикалов, увеличению оксидативного стресса, что, в свою очередь, стимулирует процессы фиброза;

- эндотелин, наряду с выраженной вазоконстрикцией, с большой вероятностью, также оказывает прямой апоптоз-стимулирующий эффект на миокардиоциты;

- повышенная активность системы матриксных металлопротеиназ (ММП), особенно ММП-9, и нарушение баланса между активностью ММП и их тканевых ингибиторов, особенно TIMP-1 и TIMP-2;

- трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), который является мощным профибротическим медиатором, а также может проявлять выраженные апоптоз-стимулирующие свойства.

Адаптивные факторы при ремоделировании ЛЖ включают в себя:

- TNF- α в низких концентрациях совместно со стимуляцией выработки кардиотрофина-1 и активацией gp-130 рецептора на миокардиоцитах приводит к развитию эксцентрической гипертрофии ЛЖ;

- инсулиноподобный фактор роста (IGF-I) стимулирует протеинкиназу B, что приводит к замедлению процессов апоптоза [5].

Роль нейрогуморальных систем в ремоделировании миокарда. У пациентов с острым, а также с перенесенным ИМ определяется гиперактивность симпатической нервной системы (СНС), которую отражает содержание в сыворотке крови и тканях таких биологически активных веществ, как норадреналин, эндотелин и вазопрессин. Устойчиво высокий уровень адренергической стимуляции оказывает целый ряд негативных воздействий на процессы постинфарктной перестройки миокарда ЛЖ. К основным из них относятся:

- вероятная прямая стимуляция системы ММП с развитием ремоделирования внеклеточного матрикса миокарда и повышением его податливости, что приводит к последующей дилатации ЛЖ;

- снижение плотности β -адренорецепторов на кардиомиоцитах, их гиперфосфорилирование, ингибирование кальциевых каналов сарколеммы, что в последующем приводит к снижению систолической функции ЛЖ;

- перегрузка миокардиоцитов кальцием, что может являться значимым фактором дезадаптации, увеличивающим вероятность апоптоза кардиомиоцитов.

Существенная роль в ремоделировании ЛЖ принадлежит также ренин-ангиотензин-альдостероновой

системе (РААС). Повышенные уровни ангиотензина-11 и альдостерона становятся ключевыми факторами, инициирующими дезадаптивную внутриклеточную стимуляцию, что приводит к увеличению темпов апоптоза миокардиоцитов, повышая темпы формирования дилатации и систолической дисфункции ЛЖ [1, 3, 5].

Постинфарктное ремоделирование миокарда как следствие перегрузки объемом и давлением. Перечисленные процессы, изменяющие геометрию сердца, приводят к устойчивой объемной перегрузке ЛЖ. Описанный феномен характеризуется диастолическим стрессом со стимуляцией роста миокардиоцитов в длину, эксцентрической гипертрофией и дилатацией ЛЖ. Наряду с перегрузкой камеры объемом в патофизиологической взаимосвязи имеет место перегрузка ЛЖ давлением, что выражается в увеличении систолического стресса стенок ЛЖ, росте миокардиоцитов в толщину с развитием концентрической гипертрофии. Поскольку нарастание толщины стенок ЛЖ противодействует повышенному давлению, на стадии компенсаторной гипертрофии миокардиальный стресс не возрастает, но на этапе декомпенсации формируется дилатация камеры ЛЖ, что приводит к увеличению ее радиуса и соответствующему нарастанию миокардиального стресса [1, 5].

В ответ на гемодинамическую нагрузку происходит нейрогуморальная активация ряда факторов, таких как хромогранин А, адреномедуллин, ST2, натрийуретические пептиды, что имеет место также в ходе ремоделирования миокарда [6].

Известно, что сывороточные концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) и фрагмента его аминокотерминального предшественника (NT-proBNP) ассоциированы с функциональными классами ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН), уровнем фракции выброса (ФВ) ЛЖ, степенью активации РААС и СНС [7]. Однако в последние годы все большее значение приобретает оценка уровней BNP и NT-proBNP в качестве маркеров ремоделирования миокарда не только у пациентов с СН, но и при остром ИМ [8].

Роль экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда. Ишемия и некроз миокарда являются мощными стимуляторами тканевых фибровоспалительных процессов в постинфарктном периоде. Так, агрессивная деятельность фибробластов, ММП, ростовых факторов, воспалительных агентов способствует системной продукции и накоплению в тканях сердца и сосудов компонентов ЭЦМ, фибрина, кристаллов холестерина, кальцификатов, модифицированных клеток, что приводит к развитию фиброза миокарда и сосудистой стенки с нарастанием их жесткости, гипертрофии гладкомышечного аппарата, нарушением их эластических характеристик [9].

Регуляция синтеза и расщепления ЭЦМ играет ключевую роль в процессах развития, морфогенеза, репарации и ремоделирования тканей организма. В нормальных физиологических условиях эти процессы протекают согласованно, а нарушение их регуляции приводит к развитию патологии суставов, почек, головного мозга; злокачественных новообразований, хронических эрозий, фиброзов и т. д. В эксперименте установлено, что неконтролируемое ремоделирование ЭЦМ миокарда и сосудов вызвано развитием и прогрессированием атеросклероза, сосудистых стенозов, гипертрофии миокарда, аневризм и СН [10].

Экспериментальное «выключение» генов, кодирующих ММП, продемонстрировало, что уровни ММП-14 повышаются на фоне эпизодов «ишемии-реперфу-

зии» в острую фазу ИМ, а ММП-2 и ММП-9 играют ключевую роль в постинфарктном повреждении миокарда. Обе желатиназы одинаково активны в отношении протеолиза эластина, коллагена IV типа и некоторых других компонентов ЭЦМ; при этом ММП-2 расщепляет интерстициальные коллагены I, II и III типа, а также тропонин I, легкие цепи миозина и рибофосфат-полимераза внутри кардиомиоцитов [9, 10].

В серии работ [11, 12], посвященных изучению влияния селективных ингибиторов ММП-1, ММП-3 и ММП-9 на динамику развития постинфарктного ремоделирования ЛЖ у мышей, были установлены существенно более низкие темпы развития систолической дисфункции ЛЖ, дилатации его полости, активности миокардиального стресса в пользу группы животных, которым были назначены эти агенты. Также было показано, что дефицит тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП)-3 приводит к нарушению структуры ЭЦМ с последующим развитием дилатации камеры ЛЖ, гипертрофии его стенок и снижению сократительной функции миокарда.

В процессах гипертрофии и ремоделирования ЛЖ (в т. ч. постинфарктного) наиболее изучена роль ТИМП-1. Показано повышение уровней этого протеина при ИБС и у постинфарктных больных. По данным Фремингемского исследования [13] и крупного обсервационного исследования AtheroGene [14], высокие концентрации ТИМП-1 ассоциировались с увеличением кардиоваскулярного риска, кардиальной смертности и частоты госпитализаций по поводу ОКС и СН в популяции больных с ИБС. Полагают, что повышенные уровни ТИМП-1 могут отражать увеличенное содержание коллагена в ЭЦМ миокарда; обсуждается возможность его использования в качестве маркера темпа ремоделирования ЛЖ и темпа развития и прогрессирования СН у постинфарктных больных [15].

Роль воспалительного ответа при остром ИМ. В настоящее время активно развивается и совершенствуется воспалительная теория атерогенеза. Уже с начальных этапов формирования атеросклероза артерии и до момента повреждения атеросклеротической бляшки отмечена активность локального воспалительного ответа в сосудистом эндотелии. В данном случае в воспалительный процесс вовлекаются несколько типов иммунокомпетентных клеток, в первую очередь моноциты, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки. Ключевая роль отводится фагоцитам – моноцитам, циркулирующим в крови, и тканевым макрофагам. Следует понимать, что на последующих этапах сердечно-сосудистого континуума, в том числе и на этапе постинфарктного ремоделирования, воспаление продолжает играть значимую роль [16].

Так, гиперактивация СНС у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом способствует увеличению синтеза и секреции ряда цитокинов – высокоактивных медиаторов, синтезируемых лимфоцитами, полиморфноядерными лейкоцитами, моноцитами, фибробластами, клетками эндотелия. Данные медиаторы, в свою очередь, инициируют и поддерживают каскад воспалительных реакций в миокарде и в сосудистой стенке. Таким образом, патологический воспалительный ответ становится важным фактором развития и прогрессирования хронической СН [16, 17].

При формировании некроза миокарда в прилегающих к нему участках развивается асептическое воспаление, одним из проявлений которого является увеличение продукции провоспалительных агентов, таких как ФНО- α , интерлейкина-1-бета (ИЛ-1- β), ин-

терлейкина-6 (ИЛ-6) и некоторых ММП. Их основной функцией в зоне ИМ является инициация деградация и резорбции некротизированных компонентов экстрацеллюлярного матрикса и кардиомиоцитов. При этом вследствие упомянутой выше активации СНС локальные и системные иммунопатологические процессы поддерживаются и персистируют в течение года и более после перенесенного ИМ. По данным серии сообщений, у пациентов с острым ИМ передней локализации в инфарцированном миокарде определялись более высокие уровни ФНО- α , ИЛ-1- β , ИЛ-6 по сравнению с группой пациентов с другой локализацией ИМ [17].

Влияние ФНО- α на изменения структуры и функции миокарда тесно связано с его локальной экспрессией в кардиомиоцитах. Предполагают следующие механизмы этого влияния на структурно-функциональное состояние миокарда:

- активация системы металлопротеиназ;
- синергическая активность ФНО- α и других цитокинов (ИЛ-1- β , ИЛ-6, γ -интерферон) в процессах экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота в кардиомиоцитах и клетках эндотелия, что приводит к образованию пероксинитрита и стимуляции апоптоза кардиомиоцитов в интактных и отдаленных от зоны ИМ участках.

Комплекс этих процессов оказывает неблагоприятное воздействие на инотропную функцию миокарда, способствует развитию эксцентрической гипертрофии, глобальной дилатации и дисфункции ЛЖ [18].

Роль С-реактивного белка в активности воспаления при ИМ. Достоверным маркером воспаления, а также наиболее значимым и изученным предиктором развития ишемической болезни сердца является С-реактивный белок (СРБ). Этот белок относится к семейству неспецифических острофазовых маркеров. Предполагается, что он играет роль активатора фагоцитоза, инициирует запуск системы комплемента, осуществляя таким образом механизмы антибактериальной защиты. Кроме этого, он стимулирует выделение ряда других провоспалительных цитокинов, которые способствуют миграции иммунокомпетентных клеток, в частности моноцитов, в очаг воспаления. Многочисленные данные свидетельствуют, что СРБ оказывает негативное влияние на процессы сосудистого воспаления, способствуя не только прогрессии, но и дестабилизации покрышки бляшек. По данным четырнадцатилетнего североамериканского эпидемиологического наблюдения ок. 15 000 исходно здоровых мужчин, была выявлена ассоциация концентраций СРБ с частотой сосудистых катастроф (ИМ и инсульт). Величины СРБ более 2,0 мг/л тесно коррелировали с риском ИМ в 2,9 раза, а инсульта – в 1,9 [19].

Наблюдение ок. 28 000 женщин в возрасте 45 лет и старше в рамках эпидемиологического проекта Women's Health Study (WHS) за период 8 лет позволило установить ассоциации между величинами СРБ и рисками сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, инсульт, реваскуляризация миокарда).

Матаанализ 22 проспективных исследований (7 068 больных, наблюдавшихся в среднем на протяжении 12 лет) [20] подтвердил клинико-прогностическое значение уровней СРБ в развитии у пациентов с ИБС отдаленных кардиоваскулярных событий.

У пациентов с диагностированным ИМ уровни СРБ повышаются уже на этапе болевого синдрома, через 8 часов возрастают в 2 раза, достигая своего пика на 1–3-й день заболевания. В дальнейшем наблюдается снижение уровня данного маркера. Сохранение высоких кон-

центраций СРБ после разрешения ИМ может служить прогностическим критерием неблагоприятного исхода заболевания: смерти, разрыва миокарда или формирования апикальной аневризмы с тромбом ЛЖ. В случае выявления высоких уровней СРБ у пациентов со стабильной ИБС и минимальными изменениями коронарных артерий по результатам коронарографии следует предполагать такой же высокий риск смерти, как и у пациентов с выраженным стенотическим атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Кроме того, уровень СРБ использовали как предиктор клинических исходов при коронарной ангиопластике. Частота развития осложнений после коронарной ангиопластики увеличивалась в 2 раза при выявлении повышенного уровня СРБ в сравнении с группой лиц с нормальным уровнем данного биомаркера. Другими авторами было показано, что увеличение СРБ после данной процедуры сопровождается увеличением риска возникновения осложнений, таких как острый тромбоз, развитие ИМ, ранней постинфарктной стенокардии и рестеноза при наблюдении в течение одного года (у 67 % пациентов с высокими уровнями СРБ и у 27 % – с нормальной концентрацией СРБ) [19, 20].

В ряде клинических работ также показано, что у пациентов с острым ИМ после проведения первичной коронарной ангиопластики отмечено существенное увеличение плазменной активности С-реактивного белка, определенное высокочувствительным методом (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP). Также у данной группы пациентов отмечается увеличение сывороточной концентрации ИЛ-6 и уровней белков терминальной фазы каскада комплемента. Уровни данных биомаркеров достоверно ассоциированы с размерами зоны ИМ и показателями ремоделирования ЛЖ, установленными по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии через 2 месяца после ангиопластики [21].

У пациентов с нестабильной стенокардией (НС) установлены более высокие сывороточные уровни hs-CRP, чем у лиц со стенокардией напряжения. При этом у лиц с ИБС, у которых развился острый ИМ, уровни hs-CRP существенно повышались относительно исходных концентраций [18–20].

По данным ряда авторов, с целью стратификации риска ранней (до 14 дней) летальности у пациентов с ОКС наиболее информативным представляется сочетанное определение hs-CRP и уровня сердечного тропонина Т [19–21].

Таким образом, можно заключить, что повышенное содержание hs-CRP является достоверным признаком атеросклероза, атеротромбоза и локального воспаления в миокарде как в острой фазе ИМ, так и в постинфарктном периоде. Учитывая вышеизложенное, становится очевидным, что оценка активности миокардиального стресса и воспалительного ответа в формировании и прогрессировании ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ, по данным сывороточных уровней их биомаркеров представляет дополнительный научно-практический интерес [22, 23].

Целью проведенного собственного исследования была оценка активности сывороточных уровней NT-proBNP и hs-CRP на различных этапах ИМ и их сопоставление с эхокардиографическими показателями в процессе наблюдения пациентов в острой фазе ИМ и в раннем постинфарктном периоде (1 месяц).

В таблицах 1 и 2 представлены средние уровни NT-proBNP и hs-CRP на всех этапах лабораторной оценки у пациентов обеих групп соответственно.

Сывороточные уровни аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида у выделенных групп пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и постинфарктном периоде (M ± SD)

Группы больных	NT-proBNP-1 пг/мл	NT-proBNP-2 пг/мл	NT-proBNP-3 пг/мл	NT-proBNP-4 пг/мл	р
Группа 1 (31)	401,5 ± 117,4	1311,5 ± 542,5	1187,1 ± 472,6	930,2 ± 230,9	< 0,05
Группа 2 (32)	185,8 ± 73,5*	357,1 ± 45,9*	254,6 ± 62,2*	172,0 ± 46,6*	

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; NT-proBNP – аминотерминальный фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида; NT-proBNP-1 – определенный в первые сутки; NT-proBNP-2 – определенный на третьи сутки; NT-proBNP-3 – определенный на 7–10 сутки; NT-proBNP-4 – определенный через 1 месяц от начала ИМ; * – различия значимы при сравнении пар соответствующих показателей на уровне $p < 0,05$.

Согласно данным, представленным в таблице 1, пациенты группы 2 в сравнении с группой 1 имели статистически значимо более высокие уровни сывороточного маркера миокардиального стресса NT-proBNP ($< 0,05$).

Таблица 2

Сывороточные уровни высокочувствительного С-реактивного белка у выделенных групп пациентов в острой фазе инфаркта миокарда и постинфарктном периоде (M ± SD)

Группы больных	hs-CRP -1 мг/л	hs-CRP -2 мг/л	hs-CRP -3 мг/л	hs-CRP -4 мг/л	р
Группа 1 (31)	6,2 ± 1,3*	39,7 ± 12,4*	16,8 ± 4,3*	5,3 ± 1,2*	< 0,05
Группа 2 (32)	2,1 ± 1,2	15,5 ± 4,6	8,7 ± 2,4	1,9 ± 0,5	

Примечание: M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; ИМ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; hs-CRP – высокочувствительный С-реактивный белок; hs-CRP-1 – определенный в первые сутки; hs-CRP-2 – определенный на третьи сутки; hs-CRP-3 – определенный на 7–10 сутки; hs-CRP-4 – определенный через 1 месяц от начала ИМ; * – различия значимы при сравнении пар соответствующих показателей на уровне $p < 0,05$.

По данным таблицы 2, больные ИМ группы 2 в сравнении с пациентами группы 1 аналогично демонстрировали статистически значимо более высокие концентрации маркера воспалительного ответа hs-CRP ($< 0,05$).

Для определения корреляционной связи между эхокардиографическими показателями и уровнями биомаркеров был проведен анализ ранговой корреляции Спирмана. Согласно полученным данным, среди всех 63 пациентов величины иКДО ЛЖ статистически значимо коррелировали с уровнями NT-proBNP, определенными через 1 месяц наблюдения ($r = 0,54$, $p < 0,05$), выявлена связь ФИ ЛЖ с концентрациями NT-proBNP, определенными через 1 месяц наблюдения ($r = 0,67$, $p < 0,05$). Значения hs-CRP имели статистически значимую прямую связь средней силы со значениями иКСО ЛЖ на первом месяце наблюдения пациентов после перенесенного ИМ ($r = 0,41$, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Согласно данным интернациональной медицинской литературы, миокардиальный стресс и воспалительный ответ являются ключевыми патофизиологи-

ческими процессами, лежащими в основе формирования и прогрессирования ремоделирования миокарда у лиц, перенесших инфаркт миокарда.

Результаты собственного исследования демонстрируют статистически значимую активность сывороточных концентраций аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, а также уровней плазменной активности С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, в соответствии со степенью выраженности ремоделирования миокарда у больных как в острой фазе инфаркта миокарда, так и на постинфарктном этапе.

Оценка сывороточных уровней аминотерминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и плазменной активности С-реактивного белка, определенного высокочувствительным методом, может быть использована в алгоритмах рискметрии для прогнозирования отдаленного развития хронической сердечной недостаточности у данной категории пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990. Vol. 81, No. 4. P. 1161–1172.
 2. Ibanez B., James S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 7, No. 39 (2). P. 119–177.
 3. Flachskampf F., Schmid M., Rost C. Cardiac imaging after myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32, No. 3. P. 272–283.
 4. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure // *Cardiology research and practice*. 2016. Vol. 1. P. 1–12.
 5. Hendriks T., Minke H., Hartman J. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 33. P. 1415–1423.
 6. Cochet A., Zeller M., Cottin Y. The Extent of Myocardial Damage Assessed by Contrast-enhanced MRI is a Major Determinant of N-BNP Concentration after Myocardial Infarction // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 555–560.
 7. Brunner-La Rocca H. P., Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure // *Cardiac Failure Review*. 2019. Vol. 5, No. 1. P. 44.
 8. Carvalho L. S. F. Change of BNP Between Admission and Discharge after ST-elevation Myocardial Infarction (Killip I) Improves Risk Prediction of Heart Failure, Death, and Recurrent Myocardial Infarction Compared to Single Isolated Measurement in Addition to the GRACE score // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 643–651.
 9. Кухарчик Г. А. Матриксные металлопротеиназы и другие биомаркеры в определении прогноза выживаемости у пациентов, перенесших острый коронарный синдром // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2013. № 3 (47). С. 33–36.
 10. Zannad F., Rossignol F., Iraqi W., Extracellular Matrix Fibrotic Markers in Heart Failure // *Heart Fail. Rev*. 2010. Vol. 15. P. 319–330.
 11. Jorda A., Rolda V., Garci M., Matrix metalloproteinase-1 and its Inhibitor, TIMP-1, in Systolic Heart Failure: Relation to Functional Data and Prognosis // *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 262, No. 3. P. 385–392.
 12. Vanhoutte D., Schellings M., Pinto Y., Relevance of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors after Myocardial Infarction: A Temporal and Spatial Window // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, No. 3. P.604–613.
 13. Sundstrom J., Evans J., Benjamin E. Relations of Plasma Total TIMP-1 Levels to Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Measures: the Framingham Heart Study // *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25, No. 17. P. 1509–1516.
 14. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H. Prognostic Value of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 for Cardiovascular Death among Patients with Cardiovascular Disease: Results from the AtheroGene Study // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 150–156.
 15. Kelly D., Khan S., Thompson M., Plasma Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9: Novel Indicators of Left Ventricular Remodelling and Prognosis
1. Pfeffer M., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications // *Circulation*. 1990. Vol. 81, No. 4. P. 1161–1172.
 2. Ibanez B., James S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 7, No. 39 (2). P. 119–177.
 3. Flachskampf F., Schmid M., Rost C. Cardiac imaging after myocardial infarction // *Eur Heart J*. 2011. Vol. 32, No. 3. P. 272–283.
 4. Galli A., Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure // *Cardiology research and practice*. 2016. Vol. 1. P. 1–12.
 5. Hendriks T., Minke H., Hartman J. Predictors of left ventricular remodeling after ST-elevation myocardial infarction // *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017. Vol. 33. P. 1415–1423.
 6. Cochet A., Zeller M., Cottin Y. The Extent of Myocardial Damage Assessed by Contrast-enhanced MRI is a Major Determinant of N-BNP Concentration after Myocardial Infarction // *Eur J Heart Fail*. 2004. Vol. 6. P. 555–560.
 7. Brunner-La Rocca H. P., Sanders-van Wijk S. Natriuretic Peptides in Chronic Heart Failure // *Cardiac Failure Review*. 2019. Vol. 5, No. 1. P. 44.
 8. Carvalho L. S. F. Change of BNP Between Admission and Discharge after ST-elevation Myocardial Infarction (Killip I) Improves Risk Prediction of Heart Failure, Death, and Recurrent Myocardial Infarction Compared to Single Isolated Measurement in Addition to the GRACE score // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2019. Vol. 8, No. 7. P. 643–651.
 9. Kukharchik G. A. Matrix metalloproteinases and other biomarkers in determining the prediction of survival in patients undergoing acute coronary syndrome // *Preventive and clinical medicine*. 2013. No. 3 (47). P. 33–36 (In Russian).
 10. Zannad F., Rossignol F., Iraqi W., Extracellular Matrix Fibrotic Markers in Heart Failure // *Heart Fail. Rev*. 2010. Vol. 15. P. 319–330.
 11. Jorda A., Rolda V., Garci M., Matrix metalloproteinase-1 and its Inhibitor, TIMP-1, in Systolic Heart Failure: Relation to Functional Data and Prognosis // *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 262, No. 3. P. 385–392.
 12. Vanhoutte D., Schellings M., Pinto Y., Relevance of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors after Myocardial Infarction: A Temporal and Spatial Window // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 69, No. 3. P.604–613.
 13. Sundstrom J., Evans J., Benjamin E. Relations of Plasma Total TIMP-1 Levels to Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Measures: the Framingham Heart Study // *Eur. Heart J*. 2004. Vol. 25, No. 17. P. 1509–1516.
 14. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H. Prognostic Value of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 for Cardiovascular Death among Patients with Cardiovascular Disease: Results from the AtheroGene Study // *Eur. Heart J*. 2006. Vol. 27, No. 2. P. 150–156.
 15. Kelly D., Khan S., Thompson M., Plasma Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-9: Novel Indicators of Left Ventricular Remodelling and Prognosis

- after Acute Myocardial Infarction // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, No. 17. P. 2116–2124.
16. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
17. Хафизов Р. Р., Загидуллин Б. И., Загидуллин Н. Ш. и др. «Новые» биомаркеры при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // *Практическая медицина.* 2014. № 6 (82). С. 48–52.
18. Быкова А. А., Думикян А. Ш., Азизова О. А. и др. Окисляемость липидов в плазме крови у пациентов с острым коронарным синдромом // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2015. № 8 (3). С. 49–52.
19. Королева О. С., Затеищиков Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления // *Фарматека.* 2007. № 8 (9). С. 30–36.
20. Ridker P. M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease // *Clin Chem.* 2009. Vol 1. P. 209–215.
21. Скопец И. С., Везикова Н. Н., Марусенко И. М. и др. Роль биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в прогнозировании риска развития осложнений и отдаленных последствий у пациентов, переносящих острый коронарный синдром // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2014. № 3–4 (50). С. 45–51.
22. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. for the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 7. P. 132–140.
23. Scirica B. M. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55, No. 14. P. 1403–1415.
- after Acute Myocardial Infarction // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, No. 17. P. 2116–2124.
16. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N Engl J Med.* 2005. Vol. 352. P. 1685–1695.
17. Khafizov R. R., Zagidullin B. I., Zagidullin N. Sh. and others. “New” biomarkers in myocardial infarction with ST segment elevation // *Practical medicine.* 2014. No. 6 (82). P. 48–52 (In Russian).
18. Bykova A. A., Dumikyan A. Sh., Azizova O. A. and others. Plasma lipid oxidation in patients with acute coronary syndrome // *Cardiology and cardiovascular surgery.* 2015. No. 8 (3). P. 49–52 (In Russian).
19. Koroleva O. S., Zateyshchikov D. A. Biomarkers in cardiology: registration of intravascular inflammation // *Farmateka.* 2007. No. 8 (9). P. 30–36 (In Russian).
20. Ridker P. M. C-reactive protein: eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease // *Clin Chem.* 2009. Vol 1. P. 209–215.
21. Skopets I. S., Vezikova N. N., Marusenko I. M. The role of biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in predicting the risk of complications and long-term effects in patients suffering from acute coronary syndrome // *Clinical and laboratory consultation.* 2014. No. 3–4 (50). P. 45–51 (In Russian).
22. Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G. for the Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* 2010. Vol. 7. P. 132–140.
23. Scirica B. M. Acute Coronary Syndrome: Emerging Tools for Diagnosis and Risk Assessment // *J Am Coll Cardiol.* 2010. Vol. 55, No. 14. P. 1403–1415.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Воробьев Антон Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; врач-кардиолог отдела госпитализации с телемедицинским центром, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: a.s.vorobyov@google.com

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Николаев Константин Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией неотложной терапии, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» Минздрава РФ, Новосибирск, Россия; профессор кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: nikolaevky@yandex.ru

Урванцева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Сургут, Россия.

E-mail: post@okd.ru

Астраханцева Ирина Дмитриевна – врач-кардиолог, заведующая отделом госпитализации с телемедицинским центром, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; преподаватель кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: astrakirina@yandex.ru

Садыков Рустам Чулпанович – исполняющий обязанности заведующего приемным отделением, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии»; аспирант кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: sadykov989@icloud.com

Секисова Валерия Евгеньевна – ординатор кафедры кардиологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет, Сургут, Россия.

E-mail: valeriyasekissova@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Anton S. Vorobyov – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Department of Cardiology, Leading Researcher, Research and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University; Cardiologist, Hospitalization Unit with Telemedicine Center, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: a.s.vorobyov@google.com

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: lvkhome@yandex.ru

Konstantin Yu. Nikolaev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Emergency Medicine, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia; Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: nikolaevky@yandex.ru

Irina A. Urvantseva – Candidate of Sciences (Medicine), Head of Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery”, Surgut, Russia.

E-mail: post@okd.ru

Irina D. Astrakhantseva – Cardiologist, Hospitalization Unit with Telemedicine Center, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery”; Lecturer, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: astrakirina@yandex.ru

Rustam Ch. Sadykov – Acting Head, Admission Department, District Cardiology Dispensary “Center for Diagnostic and Cardiovascular Surgery”; Postgraduate, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

Email: sadykov989@icloud.com

Valeriya E. Sekissova – Medical Resident, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University, Surgut, Russia.

E-mail: valeriyasekissova@mail.ru