

Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение

Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С.

Цель. Оценить влияние биомаркеров воспаления на отдаленный прогноз у перенесших инфаркт миокарда (ИМ) пациентов с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) по данным регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. Обследовано 135 пациентов с ИМ, вошедших в регистр ЧКВ. 1 группа — 89 пациентов с сердечной недостаточностью с пограничными значениями ФВ ЛЖ 40-49% (СН-срФВ); 2 группа — 46 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ (СН-сФВ). Определялись биомаркеры воспаления при поступлении в стационар, через 12 и 60 мес.

Результаты. Всего за время наблюдения умерло 18 человек. Выживаемость пациентов в сравниваемых группах через 60 мес. не различалась (в 1 группе — 85,0%; во 2 группе — 89,1%; $p=0,492$). Предикторами, ассоциированными со смертностью через 5 лет наблюдения, в общей группе явились лабораторные показатели: количество тромбоцитов (отношение рисков (ОР) 1,011, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,003-1,019; $p=0,010$), уровень гомоцистеина (ОР 1,172, 95% ДИ 1,008-1,364; $p=0,040$), увеличение матриксных металлопротеиназ 9 типа (ММП-9) >249 нг/мл (ОР 7,052; 95% ДИ 1,346-36,950; $p=0,021$). В обеих группах зарегистрировано снижение выживаемости у пациентов с высоким уровнем ММП-9 (>249 нг/мл). В 1 группе смертность была выше среди пациентов с уровнем тромбоцитов $>245 \times 10^9$ /л. В обеих группах за весь период наблюдения уровни маркеров воспаления превышали нормативные значения. Через 12 и 60 мес. динамика NT-проBNP, вч-СРБ, ФНО- α и гомоцистеина имела односторонний характер изменений в обеих группах, в частности, снижение показателей через 12 мес. с последующим их повышением через 60 мес. **Заключение.** Факторами, оказавшими влияние на пятилетнюю выживаемость в общей группе пациентов после ИМ и ЧКВ явились биомаркеры: ММП-9, гомоцистеин и тромбоциты. В группе с СН-срФВ оказали негативное влияние на прогноз ММП-9 и тромбоциты. У пациентов с СН-сФВ снижение выживаемости было ассоциировано только с высоким уровнем ММП-9. Динамика маркеров воспаления и NT-проBNP указывает на наличие пролонгированного воспалительного ответа в обеих группах пациентов, сохраняющегося в течение 5 лет после ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, маркеры воспаления, 5-летнее наблюдение.

Отношения и деятельность: нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Мусихина Н. А.* — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028, Петелина Т. И. — д.м.н., зам. директора по научной работе, в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179, Костоусова А. И. — врач-кардиолог кардиологического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7268-3467, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-3620-0659, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования (эксперт-статистик), ORCID: 0000-0003-3675-1503, Бессонов И. С. — к.м.н., зав. лабораторией рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
musihina@infarkta.net

вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИЛ — интерлейкин, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа 9 типа, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, СН-сФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СН-срФВ — хроническая сердечная недостаточность с пограничными значениями фракцией выброса левого желудочка, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФВ — фракция выброса, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-проBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 24.01.2020

Рецензия получена 26.04.2020

Принята к публикации 30.04.2020



Для цитирования: Мусихина Н. А., Петелина Т. И., Костоусова А. И., Гапон Л. И., Горбатенко Е. А., Бессонов И. С. Биомаркеры воспаления у перенесших инфаркт миокарда пациентов с сохраненной и незначительно сниженной фракцией выброса левого желудочка, пятилетнее проспективное наблюдение. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3726. doi:10.15829/1560-4071-2020-3726

Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up

Musikhina N. A., Petelina T. I., Kostousova A. I., Gapon L. I., Gorbatenko E. A., Bessonov I. S.

Aim. To evaluate the effect of biomarkers of inflammation on the long-term prognosis in patients with myocardial infarction (MI) and heart failure (HF) with preserved and mid-range ejection fraction according to a registry of percutaneous coronary interventions (PCI).

Material and methods. A total of 135 patients with MI included in the PCI registry in 2012-2013 were examined. Group 1 included 89 patients with HF with mid-range

ejection fraction (HFmrEF) — 40-49%; group 2 included 46 patients with HF with preserved ejection fraction (HFpEF) — $\geq 50\%$. Biomarkers of inflammation were determined at admission to the hospital, after 12 and 60 months.

Results. Eighteen people died during the follow-up period. The survival rate of patients in the compared groups after 60 months did not differ (group 1 — 85,0%; group 2 — 89,1%, $p=0,492$). Mortality predictors were the platelet count (HR,

1,011; 95% CI, 1,003-1,019; $p=0,010$), homocysteine level (HR 1,172; 95% CI, 1,008-1,364; $p=0,040$), MMP-9 >249 ng/ml (HR, 7,052; 95% CI, 1,346-36,950; $p=0,021$). In both groups there was a decrease in survival in patients with high levels of MMP-9 (>249 ng/ml). In group 1, mortality was higher among patients with platelet count $>245 \times 10^9/l$. In both groups the levels of inflammatory markers exceeded the standard values for the entire period of follow-up. The dynamics of NT-proBNP, hs-CRP, TNF- α and homocysteine had a unidirectional pattern, in particular, a decrease in parameters after 12 months, followed by their increase after 60 months.

Conclusion. Levels of MMP-9, homocysteine, and platelets were the factors that influenced 5-year survival in the general group of patients after MI and PCI. In the group with HFmrEF, MMP-9 and platelets had a negative impact on the prognosis. In patients with HFpEF, reduced survival was associated only with high levels of MMP-9. The dynamics of markers of systemic inflammatory response and NT-proBNP indicates the prolonged inflammatory process in both groups of patients, persisting for 5 years after MI.

Key words: myocardial infarction, heart failure, markers of inflammation, 5-year follow-up.

Relationships and Activities: none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Musikhina N. A.* ORCID: 0000-0002-8280-2028, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179, Kostousova A. I. ORCID: 0000-0002-7268-3467, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-3675-1503, Bessonov I. S. ORCID: 0000-0003-0578-5962.

*Corresponding author: musikhina@infarkta.net

Received: 24.01.2020 **Revision Received:** 26.04.2020 **Accepted:** 30.04.2020

For citation: Musikhina N. A., Petelina T. I., Kostousova A. I., Gapon L. I., Gorbatenko E. A., Bessonov I. S. Biomarkers of inflammation in patients with myocardial infarction and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: 5-year prospective follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3726. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3726

Риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО), особенно, смерти, остается высоким не только в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ), но и в более поздние сроки. В оценке прогноза при остром коронарном синдроме (ОКС) в последнее время широко используются биохимические маркеры системного воспаления, имеющие важное значение в патофизиологии острого периода ИМ.

Успехи в лечении острой стадии ИМ привели к увеличению числа пациентов с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), т.к. ИМ является у многих из них стартовой точкой в развитии ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$ (СН-сФВ) и сниженной $\leq 40\%$ ФВ ЛЖ, которая сопряжена с высокой частотой повторных госпитализаций и высокой смертностью. В последнее время помимо разделения СН-сФВ и сниженной $\leq 40\%$ ФВ ЛЖ выделяют пациентов с пограничными (41-49%) значениями ФВ ЛЖ (СН-срФВ). Пациенты со значениями ФВ ЛЖ от 41 до 49% (СН-срФВ) представляют собой так называемую “серую” зону, которая до конца не изучена. В настоящее время пока не существует надежного способа стратификации рисков неблагоприятных событий при СН-сФВ и СН-срФВ [1]. Формирование дисфункции ЛЖ происходит не только за счет вовлечения нейрогуморальных систем, но и с участием иммунного воспаления. Предполагается, что повреждение миокарда с последующим его ремоделированием, дилатацией полостей в сочетании с гипоксией приводит к активации всех основных источников цитокинов — кардиомиоцитов, скелетной мускулатуры и иммунокомпетентных клеток. Возможно, что начальное повышение системной секреции цитокинов может быть связано непосред-

ственно с патогенезом заболеваний, обуславливающих ХСН, на последующих этапах течения которого включается один или несколько перечисленных механизмов [2-4]. В связи с этим достаточно большое значение приобретает определение биомаркеров у данной категории пациентов с прогностической целью.

Цель — оценить влияние биохимических маркеров воспаления на отдаленный прогноз у перенесших ИМ пациентов с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ по данным регистра чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы

В работе представлены данные, полученные в регистровом исследовании (“Регистр чрескожных коронарных вмешательств”), проведенном в период 2012-2013гг на базе Тюменского кардиологического центра — филиала Томского НИИ кардиологии РАМН. Исследование выполнено в соответствии со стандартами клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом учреждения. Перед включением в исследование у каждого из участников исследования было получено письменное информированное согласие об использовании результатов обследования в научных целях. У 359 человек, включенных в регистр, был диагностирован ОКС на основании рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2007г, и Европейского общества кардиологов (ЕОК)/Американской ассоциации кардиологов (АКК) 2011г. Всем пациентам после коронароангиографии выполнялось ЧКВ со стентированием с использованием ангиографического комплекса

Phillips Integris Allura (Голландия). В группу наблюдения вошло 135 человек с ИМ с подъемом сегмента ST (45,9%) и без подъема сегмента ST (54,1%), из них 89 пациентов с СН-срФВ — 1 группа и 46 пациентов с СН-сФВ — 2 группа. Пациенты в группах не различались по возрасту ($60,8 \pm 9,8$ лет и $59,2 \pm 9,3$, $p=0,468$, соответственно), полу и наличию таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, ожирение. Оптимальная медикаментозная терапия включала назначение дезагрегантов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов, а также нитратов и диуретиков при необходимости. Спустя $12 \pm 3,1$ мес., а затем через $60 \pm 4,3$ мес. с пациентами устанавливался контакт, проводилось обследование.

Сбор венозной крови проводили при поступлении в стационар, через 12 и 60 мес. Нейтрофилы, лимфоциты, тромбоциты определяли импедансным методом с технологиями проточной цитометрии на аппарате 5Diff анализатор “Mindrey BC 5800” (Китай). В качестве биохимических маркеров воспаления определяли: высокочувствительный С-реактивный белок (вч-СРБ, референсные значения 0–3,0 мг/л) — иммунотурбидиметрическим методом аналитическим набором “C-reactive protein hs” (BioSystem, Испания) на полуавтоматическом анализаторе открытого типа Clima MC-15 (Испания); интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β , референсные значения 0–5,0 пг/мл), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α , референсные значения 0–8,11 пг/мл) — “сэндвич” и гомоцистеин (НУС, референсные значения 5,0–15,0 мкмоль/л), терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) — конкурентным методом (твердофазного хемилюминисцентного иммуноферментного анализа) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США); матриксную металлопротеиназу-9 (ММП-9, референсные значения 20,3–77,2 нг/мл) — Bender MedSystems an eBioscience company, Австрия; тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (ТИМП-1, референсные значения 92–116 нг/мл) — Human TIMP-1 Elisa K.t Invitrogen, США на анализаторе Personal Lab, Италия.

Распределение непрерывных данных проверяли критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического и среднеквадратического отклонения ($M \pm SD$), при распределении отличном от нормального — в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [25\%; 75\%]$). В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента или критерий Манна-Уитни при сравнении 2 независимых групп и критерий Фридмана с поправкой на множественные сравне-

ния для оценки значимости различий показателей в трех точках наблюдения. Качественные переменные представлены в виде относительных частот объектов исследования (n, %). Сравнение этих переменных в 2 группах проводили критерием χ^2 или точным критерием Фишера. Для оценки выживаемости в течение 5 лет среди пациентов, перенесших ИМ и ЧКВ, применяли анализ выживаемости Каплана-Майера. Для сравнения выживаемости за весь период наблюдения в двух группах использовали лог-ранк тест. Для оценки влияния независимых факторов на выживание и для прогнозирования риска наступления события применяли регрессионную модель Кокса.

Результаты

При выписке из стационара всем пациентам была рекомендована оптимальная медикаментозная терапия. Через 1 год только три четверти пациентов продолжили принимать β -адреноблокаторы и статины, подобная тенденция сохранилась и через 5 лет наблюдения; увеличилось число пациентов без антитромботической терапии с 19,9% через 12 мес. до 29,7% через 60 мес. Проводимая терапия в течение 60 мес. не привела к достижению целевых значений атерогенных фракций липидного профиля ни в одной из групп.

В процессе наблюдения мы оценивали полученные данные при разделении пациентов в группы с СН-срФВ и СН-сФВ. Всего за время наблюдения умерло 18 человек (средний возраст умерших — $60,9 \pm 13,5$ лет; живых — $60,0 \pm 8,9$ лет). Выживаемость через 60 мес. составила 86,7%, различий в сравниваемых группах выявлено не было (85,0% и 89,1%, соответственно, $p=0,492$).

Характеристика биохимических параметров, исследованных проспективно через 12 и 60 мес., представлена в таблице 1. Мы наблюдали превышение исходных референсных значений высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ), ММП-9 и ТИМП-1 в обеих группах пациентов, с тенденцией к снижению ММП-9 в точке 12 и 60 мес. наблюдения. Что касается вч-СРБ, ФНО- α и гомоцистеина, при тенденции к снижению показателя во 2 точке на-

Таблица 1
Влияние лабораторных маркеров воспаления на пятилетнюю смертность в общей группе пациентов, вошедших в исследование

Лабораторные показатели	ОР	95% ДИ	p
Тромбоциты, 10^9 /л	1,011	1,003–1,019	0,010
Гомоцистеин, мкмоль/л	1,172	1,008–1,364	0,040
ММП-9 >249 нг/мл	7,052	1,346–36,950	0,021

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ОР — отношение рисков.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей при динамическом наблюдении

Показатели	1 группа (n=89), (Ме [25%; 75%])			2 группа (n=46), (Ме [25%; 75%])		
	Исходно	Через 12 мес.	Через 60 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Через 60 мес.
NT-proBNP, пг/мл	976,74 [121,00; 736,50]	396,48 [100,62; 401,50]*	759,92 [84,90; 573,00]	558,86 [96,90; 489,00]	236,72 [64,90; 224,50] [§]	356,55 [70,30; 302,50] ^{†§}
ИЛ-1β, пг/мл	3,87 [2,70; 4,55]	3,88 [3,13; 4,40]	2,53 [1,93; 2,76] ^{††}	3,64 [2,83; 4,43]	3,65 [2,78; 4,33]	2,34 [1,80; 2,52] ^{††}
ИЛ-6, пг/мл	3,87 [1,55; 4,10]	2,03 [1,35; 2,52]	2,32 [1,79; 2,83] ^{††}	3,40 [1,47; 3,79]	2,55 [1,39; 2,37]*	2,24 [1,51; 2,82] [†]
ИЛ-8, пг/мл	13,49 [8,55; 16,40]	15,63 [9,36; 19,50]	11,94 [7,92; 14,90] ^{††}	17,87 [10,30; 18,20]	15,88 [9,37; 18,70]	10,96 [7,82; 13,80] ^{††}
ФНО-α, пг/мл	6,18 [4,65; 7,49]	4,89 [3,15; 5,97]	6,41 [4,64; 7,55] [†]	6,24 [4,37; 8,49]	4,70 [3,55; 6,12]	5,86 [4,61; 7,39] [†]
Гомоцистеин, мкмоль/л	14,80 [12,25; 18,20]	12,23 [8,16; 15,45]*	16,05 [8,16; 15,45] [†]	13,45 [10,30; 15,90]	11,36 [8,32; 14,75]**	14,31 [10,92; 15,85] ^{††}
ММП-9, нг/мл	237,62 [140,25; 303,05]	179,11 [144,47; 211,49]	133,53 [92,80; 184,45] [†]	202,43 [139,40; 230,40]	190,89 [139,25; 217,05]	160,40 [100,50; 207,45]
ТИМП-1, нг/мл	250,54 [187,90; 318,20]	252,25 [204,77; 313,40]	284,58 [204,77; 313,40]	249,27 [193,80; 294,05]	255,28 [203,22; 282,75]	255,33 [198,75; 310,65]
вч-СРБ, мг/л	4,80 [1,54; 8,21]	2,14 [0,54; 2,12]**	4,34 [0,54; 2,12]	4,41 [0,76; 6,02]	2,30 [0,50; 2,64]*	4,13 [1,43; 4,82]

Примечание: * — $p < 0,05$ отличие между показателями исходно и через 12 мес., ** — $p < 0,01$ отличие между показателями исходно и через 12 мес., [†] — $p < 0,05$ отличие между показателями через 12 и 60 мес., ^{††} — $p < 0,01$ отличие между показателями через 12 и 60 мес., [§] — $p < 0,05$ отличие между показателями в сравниваемых группах.

Сокращения: вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ-1β — интерлейкин-1β, ИЛ-6 — интерлейкин-6, ИЛ-8 — интерлейкин-8, ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, ТИМП-1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, NT-proBNP — терминальный мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Влияние лабораторных маркеров воспаления на выживаемость пациентов в сравниваемых группах

Лабораторные показатели	Пятилетняя выживаемость	p
1 группа (СН-срФВ)		
ММП-9 >249 нг/мл	75,0%	0,026
ММП-9 <249 нг/мл	96,6%	
Тромбоциты >245*10 ⁹ /л	74,3%	0,015
Тромбоциты <245*10 ⁹ /л	93,3%	
2 группа (СН-сФВ)		
ММП-9 >249 нг/мл	55,6%	0,000
ММП-9 <249 нг/мл	97,1%	

Сокращения: ММП-9 — матриксная металлопротеиназа-9, СН-срФВ — хроническая сердечная недостаточность с пограничными значениями фракции выброса левого желудочка.

блюдения, зарегистрирована общая тенденция к повышению уровня показателей через 60 мес. наблюдения. Интерлейкины имели общую тенденцию к снижению уровня параметров к 3 точке наблюдения по сравнению с исходными данными в обеих группах. Таким образом, сравнительная характеристика биомаркеров в группах не сопровождалась значимыми различиями большинства изучаемых показателей. Закономерно в 1 группе уровни NT-proBNP были выше, чем во 2 группе через 12 и 60 мес. наблюдения. Кроме того, обращает на себя внимание и односторонний характер изменений уровня NT-proBNP через 12 и 60 мес. в обеих группах, схожий с динамикой таких воспалительных маркеров, как вч-СРБ, ФНО-α, гомоцистеин.

В общей группе пациентов факторами, имеющими независимое влияние на риск развития летального исхода за период наблюдения, стали такие лабораторные показатели, как тромбоциты, гомоцистеин и превышение уровня ММП-9 >249 нг/мл. При увеличении количества тромбоцитов на $1 \cdot 10^9$ /л повышается риск летального исхода на 1,1%, при увеличении уровня гомоцистеина на 1 мкмоль/л — на 17,2%, а при повышении ММП-9 >249 нг/мл риск увеличивается в 7 раз (табл. 2). Через 5 лет в обеих группах зарегистрировано снижение выживаемости у пациентов с высоким уровнем ММП-9 (>249 нг/мл). В 1 группе смертность была выше среди пациентов с уровнем тромбоцитов >245*10⁹/л. (табл. 3).

Обсуждение

Зарегистрированные закономерности динамики параметров сосудистого воспалительного ответа и NT-proBNP приводят к мысли о необходимости ассоциации выявленных изменений биохимических параметров с зарегистрированным устойчивым снижением процента принимаемых лекарственных препаратов. Мы не выявили влияния на выживаемость NT-proBNP, хотя в метаанализе 19 исследований было показано прогностическое значение BNP на увеличение относительного риска смерти [5]. В обеих группах пациентов до конечной точки наблюдения зарегистрированные уровни маркеров сосудистого воспаления, превышающие нормативные значения (вч-СРБ, ММП-9, ТИМП-1, гомоцистеин, NT-proBNP), свидетельствуют о наличии пролонгированного воспалительного потенциала для возможного развития ССО.

Считается, что повышение уровня ММП-9 является независимыми предиктором ССО у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца, имеет прогностическое значение в отношении развития рестенозов, коррелирует с высоким риском развития патологического постинфарктного ремоделирования ЛЖ за счет усиления деградации белков внеклеточного матрикса и тяжелых цепей миозина, влияет на неблагоприятный прогноз, связанный с дисфункцией ЛЖ [6, 7]. Эти данные нашли отражение и в нашей работе.

Многочисленные исследования подтвердили, что гипергомоцистеинемия является одним из значимых, самостоятельных факторов риска раннего и быстрого прогрессирования атеросклероза, повреждения эндотелия, возникновения системной воспалительной реакции, активации тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза с неблагоприятным прогнозом у больных ИМ, а также является предиктором общей смертности и сердечно-сосудистых событий [8, 9]. В нашей работе данная теория нашла подтверждение. Уровень гомоцистеина достоверно повысился к 3 точке наблюдения в обеих группах независимо от исходной ФВ ЛЖ и был ассоциирован с другими маркерами воспалительной реакции и пятилетней выживаемостью в общей группе.

Помимо ведущей роли в инициации атеротромбоза тромбоциты выполняют важные функции в модуляции воспаления, они могут прилипать к интактным эндотелиальным клеткам и способствовать местному сосудистому воспалению, вовлекая лейкоциты через прямое взаимодействие или секретируя медиаторы воспаления, такие как хемокины [10]. Одной из причин повышения активности тромбоцитов может быть ускорение их продукции и оборота [11]. При стимуляции тромбоцитопоеза в кровотоке появляются крупные и ретикулярные “молодые” тромбоциты, которые являются не только маркерами, но и предикторами атеротромботических событий, и, в первую очередь, ОКС. Увеличение количества таких тромбоцитов у больных, получающих антитромбоцитарные препараты, может быть ассоциировано со снижением эффективности их антиагрегантного действия [12]. По результатам нашей работы повышение количества тромбоцитов, хотя и в меньшей степени, чем другие биомаркеры, влияет на показатели смертности у пациентов после ИМ и ЧКВ в течение 5 лет наблюдения, в основном за счет пациентов с СН-срФВ, что, возможно, объясняется дисфункцией тромбоцитов за счет нейрогуморальной активации при ХСН [13].

Таким образом, на сегодняшний день биомаркеры являются надежным, безопасным и объектив-

ным средством диагностики, контроля динамики процесса и стратификации риска неблагоприятных событий, дополняющих клинические и инструментальные данные, отражающие особенности патофизиологических механизмов развития и течения сердечно-сосудистых заболеваний [14]. В целом надо отметить, что мультимаркерная стратегия ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и ХСН может стать многообещающим подходом, существенно изменяющим традиционные взгляды на диагностику и стратификацию риска, обеспечивая персонализированное патофизиологически обоснованное наблюдение и ведение пациентов.

Причина подобной динамики биомаркеров может лежать в патогенетической основе течения сосудистого воспалительного процесса, зависящего от тяжести основного и коморбидных состояний, и от комплаентности пациентов к терапии. Многогранность изучаемой проблемы вызывает необходимость продолжить поиск новых ассоциаций клинических проявлений и биомаркеров, позволяющих повлиять на уточнение патогенетических звеньев коморбидных составляющих процесса с целью снижения риска ССО, в т.ч. летальности.

Ограничения исследования. Изучая влияние уровня тромбоцитов на отдаленный прогноз, мы не исследовали агрегационную активность тромбоцитов, что, несомненно, могло бы объяснить представленные результаты.

Заключение

В нашем исследовании мы выявили биомаркеры, позволяющие прогнозировать риск развития неблагоприятных исходов в течение 5 лет у перенесших ИМ и ЧКВ пациентов. Факторами, оказавшими влияние на пятилетнюю выживаемость в общей группе пациентов явились такие биомаркеры, как ММП-9, гомоцистеин и тромбоциты. Высокую значимость в неблагоприятном прогнозе у пациентов СН-срФВ показали ММП-9 и тромбоциты. У пациентов с СН-срФВ снижение выживаемости было ассоциировано только с высоким уровнем ММП-9. Динамика маркеров системной воспалительной реакции и NT-proBNP указывает на наличие пролонгированного воспалительного характера течения процесса в обеих группах пациентов, сохраняющегося в течение 5 лет после ИМ, возможно, в определенной степени ассоциированного с приверженностью пациентов к проводимой терапии.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Rajendiran KS. Elevated levels of serum sialic acid and high-sensitivity C-reactive protein: markers of systemic inflammation in patients with chronic heart failure. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(1):29-32. doi:10.1080/09674845.2014.11669959.
3. Nikiforova TA, Shchekochikhin DY, Kopylov FY, et al. Prognostic value of biomarkers in chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Therapeutic archive*. 2016;9:102-5. (In Russ.) Никифорова Т.А., Щекочихин Д.Ю., Копылов Ф.Ю. и др. Прогностическое значение биомаркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Терапевтический архив*. 2016;9:102-5. doi:10.17116/terarkh201689102-105.
4. Tokmachev RE. Participation of cytokines in the development of heart failure. *Young scientist*. 2015;3(83):296-8. <https://moluch.ru/archive/83/15046>. (In Russ.) Токмачев Р.Е. Участие цитокинов в развитии сердечной недостаточности. *Молодой учёный*. 2015;3(83):296-8. <https://moluch.ru/archive/83/15046>.
5. Medvedeva EA, Surkova EA, Lymareva LV, et al. Molecular biomarkers in the diagnosis, risk stratification, and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(8):86-91. (In Russ.) Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В. и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал* 2016;(8):86-91. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-86-91.
6. Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic value of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and clinical medicine*. 2019;4(2):84-94. (In Russ.) Печерина Т.Б., Барбараш О.Л. Матриксные металлопротеиназы, клиническая и прогностическая значимость у больных инфарктом миокарда. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(2):84-94. doi:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94.
7. Zhu JJ, Zhao Q, Qu HJ, et al. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction. *Oncotarget*. 2017;8(62):105809-18. doi:10.18632/oncotarget.22401.
8. Fu Z, Qian G, Xue H, et al. Hyperhomocysteinemia is an independent predictor of long-term clinical outcomes in Chinese octogenarians with acute coronary syndrome. *Clin Interv Aging*. 2015;10:1467-74. doi:10.2147/CIA.S91652.
9. Davidchek EV, Snezhitskiy VA, Niconova LV. Relationship of hyperhomocysteinemia with coronary heart disease and Diabetes mellitus. Education Establishment Grodno State Medical University. 2015;1:9-13. (In Russ.) Давыдчик Э.В., Снежитский В.А., Никонова Л.В. Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Журнал Гродненского Государственного Медицинского Университета*. 2015;1:9-13.
10. Duchene J, von Hundelshausen P. Platelet-derived chemokines in atherosclerosis. *Hamostaseologie*. 2015;35(2):137-41. doi:10.5482/HAMO-14-11-0058.
11. Mazurov AV. Turnover of platelets and atherothrombosis. *Atherothrombosis*. 2017;(2):131-141. (In Russ.) Мазуров А.В. Оборот тромбоцитов и атеротромбоз. *Атеротромбоз*. 2017;(2):131-141. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-131-141.
12. Buryachkovskaya LI, Uchitel IA, Sumarokov AB, et al. The multi-functionality of platelets, their activation and possibilities of its evaluation. *Cardiovascular diseases Bulletin of the Bakulev research center of the Russian Academy of medical Sciences*. 2007;8(2):43-50. (In Russ.) Бурячковская Л.И., Учитель И.А., Сумарокوف А.Б. и др. Полифункциональность тромбоцитов, их активация и возможности ее оценки. *Сердечно-сосудистые заболевания Бюллетень НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН*. 2007;8(2):43-50.
13. Sernerer GG, Boddi M, Cecioni I, et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Cir. Res*. 2001;88(9):961-8. doi:10.1161/hh0901.089882.
14. Petelina TI, Musikhina NA, Gapon LI, et al. Prospective analysis of lipid spectrum parameters and markers of inflammatory vascular response with prediction of adverse coronary events in patients with coronary heart disease after angioplasty with stenting. *Clinical laboratory diagnostics*. 2018;63(8):471-7. (In Russ.) Петелина Т.И., Мусихина Н.А., Гапон Л.И. и др. Проспективный анализ параметров липидного спектра и маркеров воспалительного сосудистого ответа с прогнозом нежелательных коронарных событий у больных ишемической болезнью сердца после ангиопластики со стентированием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018;63(8):471-7. doi:10.18821/0869-2084-2018-63-8-471-477.