

Предикторная значимость биомаркеров воспаления в отношении постинфарктного ремоделирования миокарда

Иванов М. В.¹, Попович М. И.¹, Чебан Л. М.^{1,2}, Попович И. М.², Иванов В. М.¹, Кобец В. А.³

¹НИИ кардиологии. Кишинев; ²Многопрофильная больница Novamed. Кишинев; ³Государственный университет медицины и фармации “Н. Тестемицану”. Кишинев, Республика Молдова

Цель. Изучение характера изменения циркулирующего уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, а также металлопротеиназы-8 (ММП-8) в первые 7 сут. после реваскуляризации у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ↑ST) с целью выявления их прогностической значимости в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда.

Материал и методы. У 113 больных ОИМ↑ST, развившимся через 5 мес. после ангиопластики адаптивное ремоделирование миокарда (АРМ) (n=56) или патологическое ремоделирование миокарда (ПРМ) (n=57), определили методом иммуноферментного анализа ежедневную сывороточную концентрацию провоспалительных: высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ), интерлейкины (ИЛ) 1, 6, фактор некроза опухоли альфа и моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1, противовоспалительных биомаркеров: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-33, антагонист рецептора ИЛ-1 и херегулин-1бета, а также ММП-8 до и в первые 7 сут. после реваскуляризации миокарда. Обе группы пациентов по основным клинико-демографическим показателям были сопоставимы. Полученные биохимические данные сравнивали между группами, а также с контрольными биомаркерами, определяемыми у 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Результаты. Динамика изученных провоспалительных биомаркеров после реваскуляризации оказалась схожей у больных с АРМ и ПРМ. Она характеризовалась достоверным увеличением их содержания к 3 сут., после чего имело место их снижение, достигая к 7 сут. исходной величины. Для противовоспалительных биомаркеров ИЛ-4 и ИЛ-10 были характерны отличительная динамика и зависимость от ремоделирования миокарда. В обеих исследуемых группах содержание ИЛ после ангиопластики снижалось, достигая минимальный уровень на 3 сут. Однако, начиная с 4 сут. в группе больных с АРМ, отмечалось увеличение сывороточного

содержания ИЛ-4 и ИЛ-10, прирост которых к 7 сут. составил в среднем 52-55% (p<0,05). У больных с ПРМ увеличение этих ИЛ было незначительным, прирост которых находился в пределах 5,7-5,8%. Динамика ММП-8 также была отличительной в сравниваемых группах и коррелировала с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10. У больных с АРМ уровень ММП-8 снизился с 4 по 7 сут. на 46,6%, тогда как в группе с ПРМ уровень ММП в этом периоде практически не изменился, оставаясь достоверно выше контрольного в среднем на 45-53%.

Заключение. В представленном исследовании сывороточное содержание основных провоспалительных биомаркеров (вчСРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа) в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ↑ST достоверно не отличалось в группах больных с развитием АРМ и постинфарктного ПРМ. Среди противовоспалительных цитокинов динамика ИЛ-4 и ИЛ-10 зависела от ремоделирования миокарда. Их достоверное увеличение на 52-55%, начиная с 4-сут. по 7 сут. после ангиопластики наблюдалось в группе больных с АРМ, тогда как у больных с ПРМ их уровень за этот период не менялся, что позволяет предположить их прогностическую значимость. Характер изменения ММП-8 патогенетически согласуется с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10.

Ключевые слова: постинфарктное ремоделирование, биомаркеры воспаления.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):17-24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-17-24>

Поступила 21/05-2018

Принята к публикации 07/08-2018

Predictor value of the inflammation biomarkers regarding the post-infarction remodeling of myocardium

Ivanov M. V.¹, Popovich M. I.¹, Cheban L. M.^{1,2}, Popovich I. M.², Ivanov V. M.¹, Kobets V. A.³

¹Cardiology Research Center. Kishinev; ²Multi-specialty hospital Novamed. Kishinev; ³Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy. Kishinev, Republic Moldova

Aim. To study the trait of the changes of circulating level of pro- and anti-inflammatory biomarkers as well as metalloproteinase 8 (MMP-8) in the first 7 days after revascularization in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI) for assessment of their prognostic value regarding post-infarction remodeling pattern.

Material and methods. In 113 patients with STEMI which developed in 5 months after angioplasty adaptive myocardium remodeling (AMR) (n=56) or pathological myocardium remodeling (PMR) (n=57), determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method daily serum concentration of pro-inflammatory ((high sensitive C

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (373-022) 72-75-11

e-mail: popovicim@gmail.com

[Иванов М. В. — резидент кардиолог, ORCID: 0000-0003-4063-2005, Попович М. И.* — д.м.н., профессор, академик АН Республики Молдова, зав. отделом интервенционной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7500-0625, Чебан Л. М. — д.м.н., с.н.с. отдела интервенционной кардиологии, врач кардиолог, ORCID: 0000-0002-3583-4051, Попович И. М. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0002-0371-0791, Иванов В. М. — д.м.н., профессор, зав. отделом сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9258-2092, Кобец В. А. — д.м.н., профессор кафедры патофизиологии, ORCID: 0000-0002-6141-1108].

reactive protein, interleukins (IL) 1, 6, tumor necrosis factor alpha and monocyte chemoattractant protein 1), anti-inflammatory biomarkers (IL-4, IL-10, IL-33, IL-1 receptor antagonist and heregulin-1beta) as well as MMP-8 in the first 7 days after myocardium revascularization. According to clinic-demographic indices both groups were comparable. Obtained data have been compared with results of 20 healthy persons (control group).

Results. The dynamics of pro-inflammatory biomarkers did not differ in patients with AMR and PMR after revascularization. It was characterized by a significant biomarker increase at 3-rd day followed by a decline toward 7-th day up to initial level. Among anti-inflammatory biomarkers IL-4 and IL-10 have manifested by a distinct dynamic in concern to myocardial remodeling pattern. In both groups these interleukins decreased after angioplasty, reaching a minimal level at 3-rd day. However, in patients with AMR since 4-th day has been established an increase of serum content of IL-4 and IL-10, their increment being at 7-th day in a range of 52-55% ($p < 0,05$). In patients with PMR the interleukins rise was negligible: 5,7-5,8%. MMP-8 dynamics also has been different in groups and was correlated with dynamics of IL-4 and IL-10. Thus, in patients with AMR its level has fallen since 4-th day up to 7-th day by 46,6%, while in group with PMR metalloproteinase level in this period practically did not change, remaining significantly higher than control by 45-53%.

Conclusion. In our study the serum content of main pro-inflammatory biomarkers (hsCRP, IL-1, IL-6, TNF- α) didn't differ in the first 7 days after revascularization in patients with adaptive and pathological post-infarction remodeling of myocardium, and thus don't have predictive value concerning the remodeling pattern. Among anti-inflammatory cytokines dynamics of IL-4 and IL-10 differed in dependence on remodeling pattern. Their significant elevation by 52-55% from 4th up to 7th day after angioplasty was established in patients with adaptive myocardium remodeling, while in PMR their level didn't change during this period that can emphasize their prognostic value. The character of MMP-8 change is pathogenetically correlated with dynamics of IL-4 and IL-10.

Key words: post-infarction remodeling, inflammation biomarkers.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):17-24
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-5-17-24>

Ivanov M. V. ORCID: 0000-0003-4063-2005, Popovich M. I. ORCID: 0000-0002-7500-0625, Cheban L. M. ORCID: 0000-0002-3583-4051, Popovich I. M. ORCID: 0000-0002-0371-0791, Ivanov V. M. ORCID: 0000-0001-9258-2092, Kobets V. A. ORCID: 0000-0002-6141-1108.

Арил-1 — антагонист рецептора ИЛ-1, АРМ — адаптивное ремоделирование миокарда, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкины, ЛЖ — левый желудочек, ММП-8 — металлопротеиназа-8 внеклеточного матрикса, МХП-1 — моноклеточный хемоаттрактивный белок-1, ОИМ \uparrow ST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ПРМ — патологическое ремоделирование миокарда, РМ — ремоделирование миокарда, ФНО- α — фактор некроза опухолей.

Введение

Тяжесть течения сердечной недостаточности у больного после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМ \uparrow ST) зависит от характера ремоделирования миокарда (РМ), начало которого закладывается в раннем периоде некроза и обусловлено активацией воспалительного ответа на некроз кардиомицитов в первые 5-7 сут., с последующим синтезом внеклеточного матрикса и гипертрофией интактного миокарда. К концу 5 мес. структурно-геометрическая перестройка миокарда, как правило, завершается, а тип ремоделирования, адаптивное РМ (АРМ) или патологическое РМ (ПРМ) определяется эхокардиографически и оценивается в зависимости от характера и степени изменения величин конечного диастолического и конечного систолического давления левого желудочка (ЛЖ). ПРМ характеризуется утончением и непропорциональным растяжением миокарда (экспансия инфаркта), неравномерной гипертрофией миокарда и постепенную сферотипичную дилатацию ЛЖ, что способствует отягощению сердечной недостаточности и неблагоприятному прогнозу [1, 2]. В функциональном плане этот тип РМ характеризуется повышением на $>20\%$ конечного диастолического объема ЛЖ, индекса конечного диастолического объема и конечного систолического объема ЛЖ в ходе РМ [3, 4].

В основе АРМ лежит процесс адекватного синтеза коллагена и равномерная эксцентрическая гипертрофия интактного миокарда.

Патогенез ПРМ до сих пор не раскрыт полностью. Среди различных механизмов ишемического-реперфузионного повреждения миокарда воспаление играет первостепенную роль в постинфарктном ремоделировании сердца. Некроз кардиомиоцитов запускает обе стороны воспалительного процесса: (1) про-воспалительные цитокины высвобождаемые нейтрофилами (максимум повышения через 24 ч) и макрофагами М1 (максимум повышения через 72 ч) и (2) противовоспалительные цитокины, высвобождаемые макрофагами М2 (максимум повышения через 5 сут.). Соотношение между про- и противовоспалительными цитокинами представляется ключевым в определении активности фибробластов и металлопротеиназ внеклеточного матрикса (ММП), а значит и паттерна РМ. Согласно данным [5] (2016) характер постинфарктного РМ тесно связан с активностью воспалительного ответа [5].

В то же время многочисленные попытки противовоспалительной терапии гормональными и нестероидными препаратами, а также ингибиторами селектинов и интегринов не доказала эффективность у больных ОИМ [6, 7]. В этой связи целесообразно предположить патофизиологическую роль противовоспалительных цитокинов в проявлении связи воспаление-РМ, учитывая их способность подавляют активность ММП и способствовать трансформации фибробластов в миофибробластов [8].

Если изучению про-воспалительных маркеров при ОИМ \uparrow ST посвящено большое количество исследований, то работ по изучению характера

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных с ОИМ[↑]ST

Показатель	Группа больных с АРМ (n=56)	Группа больных с ПРМ (n=57)	X ² /p
Мужчины/женщины (%)	65/35	68/32	нд
Возраст (M±m лет)	54,8±6,3	53,7±6,7	нд
Инфаркт-зависимая артерия	Левая нисходящая артерия (100%)	Левая нисходящая артерия (100%)	нд
Зона некроза (%; M±m)	25,3±2,2	26,6±2,5	нд
Фармакологический/металлический стент (%)	87/13	88/12	нд
Время первичной реваскуляризации от появления ангинозной боли (часы; M±m)	8,5±1	9,5±1	нд
Артериальная гипертензия (n/%)	33/58,9	33/57,9	нд
Сахарный диабет (n/%)	12/21,4	11/19,3	нд
Гиперхолестеринемия (n/%)	41/73,2	42/73,7	нд
Курение (n/%)	11/19,6	13/22,8	нд
Медикаментозная терапия после реваскуляризации (%):			
β-адреноблокаторы	88,5	87,4	нд
ИАПФ	78,9	81,4	нд
статины	61,5	68	нд
диуретики	42,3	44	нд
аспирин+клопидогрель	92,3	94,4	нд

Примечание: нд — недостоверно, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Таблица 2

Исходные эхокардиографические показатели

Показатель	АРМ (n=56)	ПРМ (n=57)	p
Фракция выброса, %	44,7±4,2	43,4±4,4	нд
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	78,5±5,8	80,1±6,1	нд
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	28,2±4,1	29,8±4,3	нд
Конечно-диастолическое давление ЛЖ, mm Hg	16,3±1,6	17,8±1,7	нд
Конечный диастолический диаметр ЛЖ, мм	54,4±3,5	55,8±3,8	нд

Примечание: нд — недостоверно.

Таблица 3

Эхокардиографические показатели АРМ и ПРМ

Показатель	АРМ (n=56)	ПРМ (n=57)
Фракция выброса, %	50,8±5,9	45,1±5,7 p<0,05
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м ²	73,6±5,2	99,4±6,9 p<0,05
Конечно-диастолическое давление ЛЖ, mm Hg	15,1±1,4	22,3±2,3 p<0,05
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м ²	25,3±4,4	36,3±4,9 p<0,05
Концентрическая гипертрофия миокарда	n=49 (87,5%)	
Относительная толщина стенки	0,41±0,4	
Эксцентрическая гипертрофия миокарда		n=47 (82,4%)
Относительная толщина стенки		0,31±0,2

динамики противовоспалительных цитокинов в острой фазе (первые 5-7 сут.) инфаркта очень мало.

Цель исследования: изучение характера изменения циркулирующего уровня про- и противовоспалительных биомаркеров, а также ММП-8 в первые 7 сут. после реваскуляризации у пациентов с ОИМ[↑]ST с целью выявления их прогностической значимости в отношении паттерна постинфарктного РМ.

Материал и методы

В исследование включены 194 пациента с ОИМ[↑]ST, подвергшихся реваскуляризации в первые 12 ч от начала инфаркта за период апрель 2016 — март 2017г в лаборатории интервенционной кардиологии, и у которых определяли исходный (до реваскуляризации) сывороточный уровень биомаркеров, а также ежедневно на протяжении первых 7 сут. после ангиопластики. Следует отметить, что эти биомаркеры были определены и через 3 мес., а также

Таблица 4

Сывороточное содержание провоспалительных цитокинов

Цитокин	Время	Контроль	АРМ	ПРМ
вчСРБ, мг/л	Исходно	0,87±0,1	4,17±0,4 ^к	4,22±0,4 ^к
	1 сут.		4,58±0,5 ^к	4,65±0,5 ^к
	2 сут.		6,73±0,6 ^{*к}	6,35±0,7 ^{*к}
	3 сут.		8,92±0,9 ^{*к}	9,23±0,8 ^{*к}
	4 сут.		8,12±0,8 ^{*к}	8,46±0,9 ^{*к}
	5 сут.		7,39±0,7 ^{*к}	7,84±0,8 ^{*к}
	6 сут.		6,84±0,7 ^{*к}	7,16±0,5 ^{*к}
	7 сут.		6,20±0,7 ^{*к}	6,58±0,8 ^{*к}
ИЛ-1, пг/мл	Исходно	5,13±0,6	6,87±0,6 ^к	6,83±0,5 ^к
	1 сут.		7,86±0,7 ^{*к}	7,93±0,8 ^{*к}
	2 сут.		8,86±0,6 ^{*к}	8,93±0,7 ^{*к}
	3 сут.		8,97±0,6 ^{*к}	8,95±0,6 ^{*к}
	4 сут.		8,14±0,9 ^{*к}	8,24±0,8 ^{*к}
	5 сут.		7,65±0,8 ^{*к}	7,75±0,9 ^{*к}
	6 сут.		6,96±0,9 ^к	6,92±0,6 ^к
	7 сут.		6,68±0,5 ^к	6,71±0,8 ^к
ИЛ-6, пг/мл	Исходно	4,84±0,5	6,56±0,6 ^к	6,68±0,7 ^к
	1 сут.		7,04±0,9 ^к	7,14±0,8 ^к
	2 сут.		8,23±0,9 ^{*к}	8,39±0,9 ^{*к}
	3 сут.		8,87±0,8 ^{*к}	8,94±0,7 ^{*к}
	4 сут.		8,11±0,8 ^{*к}	8,19±0,9 ^{*к}
	5 сут.		7,21±0,8 ^{*к}	7,19±0,9 ^{*к}
	6 сут.		6,87±0,8 ^к	6,83±0,9 ^к
	7 сут.		6,48±0,9 ^к	6,56±0,8 ^к
ФНО-α, пг/мл	Исходно	5,68±0,6	7,23±0,8 ^к	7,35±0,9 ^к
	1 сут.		7,63±0,7 ^к	7,81±0,8 ^к
	2 сут.		8,87±0,7 ^{*к}	9,13±0,9 ^{*к}
	3 сут.		9,64±0,9 ^{*к}	9,83±0,9 ^{*к}
	4 сут.		9,18±0,8 ^{*к}	9,11±0,9 ^{*к}
	5 сут.		8,78±0,9 [*]	8,86±0,9 ^{*к}
	6 сут.		8,14±0,8 ^{*к}	8,26±0,9 ^{*к}
	7 сут.		7,48±0,8 ^к	7,52±0,9 ^к
МХП-1, пг/мл	Исходно	348,5±36	432,3±45 ^к	444,5±46 ^к
	1 сут.		457,6±48 ^к	473,2±49 ^к
	2 сут.		490,4±52 ^к	493,8±54 ^к
	3 сут.		543,6±58 ^{*к}	558,7±57 ^{*к}
	4 сут.		549,4±59 ^{*к}	544,6±61 ^{*к}
	5 сут.		527,8±62 ^{*к}	533,2±58 ^{*к}
	6 сут.		480,2±46 ^к	488,4±51 ^к
	7 сут.		447,5±45 ^к	451,6±48 ^к

Примечание: ^к — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем.

и на момент определения паттерна РМ, т.е. в среднем через 5 мес.

Эхокардиографическое исследование в режиме Doopleg проводили исходно (первые 1-2 сут. после ангиопластики) и повторно, в среднем через 5 мес. с использованием эхокардиографа Philips HD 11XE, когда определяли характер постинфарктного РМ (АРМ или ПРМ).

Критерием ПРМ послужило увеличение величин индекса конечного диастолического объема (или давления) ЛЖ и индекса конечного систолического объема ЛЖ на ≥20% по сравнению с исходными данными [3, 4]. Ко-

нечное диастолическое давление ЛЖ определяли по предложенной [9] формуле, включающей 4 показателя эхокардиографии, характеризующие диастолу.

С целью определения связи типа постинфарктного РМ и характера динамики биомаркеров воспаления в острой фазе ОИМ↑ST отобраны 2 группы пациентов после анализа результатов эхокардиографий, проводимых у всех пациентов в среднем через 5 мес. после реваскуляризации:

- первая группа: 56 больных с АРМ;
- вторая группа: 57 больных с ПРМ.

Таблица 5

Сывороточное содержание противовоспалительных цитокинов

Цитокин	Время	Контроль	АРМ	ПРМ
Антагонист рецептора ИЛ-1, пг/мл	Исходно	5,78±0,5	5,33±0,6	5,37±0,7
	1 сут.		5,25±0,7	5,21±0,8
	2 сут.		5,14±0,6	5,17±0,5
	3 сут.		4,72±0,5 ^{&}	4,79±0,6 ^{&}
	4 сут.		4,96±0,6	4,93±0,7
	5 сут.		5,22±0,8	5,11±0,7
	6 сут.		5,30±0,9	5,27±0,8
	7 сут.		5,45±0,8	5,38±0,7
ИЛ-4, пг/мл	Исходно	4,88±0,6	3,91±0,4 ^{&}	3,93±0,4 ^{&}
	1 сут.		3,84±0,4 ^{&}	3,80±0,5 ^{&}
	2 сут.		3,79±0,5 ^{&}	3,73±0,5 ^{&}
	3 сут.		3,74±0,4 ^{&}	3,71±0,3 ^{&}
	4 сут.		4,21±0,4 ^{&}	3,85±0,5 ^{&}
	5 сут.		4,73±0,5* p<0,05	3,88±0,4 ^{&}
	6 сут.		4,94±0,5* p<0,05	3,82±0,4 ^{&}
	7 сут.		5,73±0,6* p<0,05	3,92±0,5 ^{&}
ИЛ-10, пг/мл	Исходно	6,92±0,7	5,12±0,6 ^{&}	5,16±0,5 ^{&}
	1 сут.		5,24±0,4 ^{&}	5,21±0,4 ^{&}
	2 сут.		5,16±0,6 ^{&}	5,20±0,5 ^{&}
	3 сут.		4,85±0,4 ^{&}	4,83±0,4 ^{&}
	4 сут.		5,78±0,6 ^{&}	4,76±0,5 ^{&}
	5 сут.		6,26±0,7* p<0,05	4,85±0,5 ^{&}
	6 сут.		6,98±0,7* p<0,05	5,08±0,6 ^{&}
	7 сут.		7,53±0,8* p<0,05	5,11±0,5 ^{&}
ИЛ-33, пг/мл	Исходно	3,94±0,4	2,57±0,3 ^{&}	2,61±0,3 ^{&}
	1 сут.		2,48±0,3 ^{&}	2,46±0,3 ^{&}
	2 сут.		2,36±0,2 ^{&}	2,27±0,3 ^{&}
	3 сут.		2,23±0,5 ^{&}	2,14±0,4 ^{&}
	4 сут.		2,31±0,4 ^{&}	2,25±0,4 ^{&}
	5 сут.		2,66±0,4 ^{&}	2,57±0,5 ^{&}
	6 сут.		2,98±0,4 ^{&}	2,89±0,3 ^{&}
	7 сут.		3,39±0,5 ^{&}	3,24±0,4 ^{&}
Хередулин-1бета, пг/мл	Исходно	5,54±0,6	4,41±0,6 ^{&}	4,37±0,5 ^{&}
	1 сут.		4,22±0,5 ^{&}	4,18±0,5 ^{&}
	2 сут.		4,10±0,5 ^{&}	4,04±0,4 ^{&}
	3 сут.		3,87±0,3 ^{&}	3,82±0,5 ^{&}
	4 сут.		3,94±0,4 ^{&}	3,90±0,4 ^{&}
	5 сут.		4,18±0,6 ^{&}	4,07±0,5* ^{&}
	6 сут.		4,23±0,5 ^{&}	4,16±0,5 ^{&}
	7 сут.		4,43±0,4 ^{&}	4,33±0,4 ^{&}

Примечание: [&] — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем, p — достоверно по сравнению с маркером ПРМ.

Важный принцип выборки этих групп состоял в достижении их однородности по размеру зоны некроза миокарда, проводимой терапии после реваскуляризации и другим клинко-демографическим критериям (табли-

ца 1), а также по исходным эхокардиографическим показателям (таблица 2).

Критерием исключения было наличие после ангиопластики повторного инфаркта миокарда, тромбоза,

Таблица 6

Динамика сывороточного содержания ММР-8 после ангиопластики

Серия	Исходно	После ангиопластики (сут.)						
		1	2	3	4	5	6	7
Контроль	3,1±0,29							
АРМ	4,7±0,44 [Ⓚ]	6,1±0,58 ^{Ⓚ*}	6,7±0,61 ^{Ⓚ*}	7,3±0,66 ^{Ⓚ*}	6,8±0,57 ^{Ⓚ*}	5,6±0,49 [Ⓚ] p<0,05	4,8±0,45 [Ⓚ] p<0,05	3,9±0,36 p<0,05
ПРМ	4,9±0,43 [Ⓚ]	6,4±0,59 ^{Ⓚ*}	6,9±0,62 ^{Ⓚ*}	7,7±0,71 ^{Ⓚ*}	7,6±0,72 ^{Ⓚ*}	7,2±0,71 ^{Ⓚ*}	7,5±0,73 ^{Ⓚ*}	7,1±0,68 ^{Ⓚ*}

Примечание: [Ⓚ] — достоверно (p<0,05) по сравнению с контролем, * — достоверно (p<0,05) по сравнению с исходным показателем, p — достоверно по сравнению с маркером ПРМ.

инсульта, внутрисстенного рестеноза, патологии почек, воспалительных заболеваний дыхательных путей и пищеварительного тракта, которые способны влиять на активность воспалительной реакции. Тем не менее, в обе группы включены по 2 пациента с нестабильной стенокардией.

Значения биомаркеров у пациентов первой и второй групп сравнивались между группами, а также с соответствующими показателями, определяемыми у 20 здоровых лиц (контрольная группа).

Из противовоспалительных биомаркеров определяли: интерлейкины (ИЛ) 4, 10, 33, антагонист рецептора ИЛ-1 и херегулин-1бета, а из провоспалительных — высокочувствительный С реактивный белок (вчСРБ), ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО-α) и моноцитарный хемоатрагтивный протеин-1 (МХП-1).

Сывороточные уровни биомаркеров воспаления, а также ММР-8, определяли твердофазным иммуноферментным анализом, используя наборы реагентов “CYTELISA” (“Cytimmune”, США).

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы Microsoft Excel (Statistica-8), применяя классический подход: характер распределения переменной определяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова; при равномерном распределении статистическую достоверность различий показателя между группами определяли с помощью t-критерия Стьюдента; при неравномерном распределении использовали тест Mann-Whitney с использованием медианы и значения соответствующего 25-го и 75-го перцентилей. В таблицах с цифровым материалом указано среднее значение и стандартное отклонение.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Эхокардиографические признаки, характеризующие тип постинфарктного РМ у больных с ОИМ↑ST к 5 мес. после реваскуляризации, отражены в таблице 3. Для пациентов с АРМ характерно преобладание концентрической гипертрофии миокарда, а для пациентов с ПРМ — эксцентрическая гипертрофия миокарда и дилатация полости ЛЖ.

Следует отметить, что в настоящем исследовании ПРМ развилось в 41% случаев (n=80 из n=194).

У пациентов с АРМ фракция выброса увеличилась в первые 5 мес. после ангиопластики на 13,6%, в то время как средний прирост показателя у больных с ПРМ за такой период времени составил лишь 3,9%.

Динамика сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов у больных ОИМ↑ST в течение первой нед после реваскуляризации представлена в таблице 4.

Анализ полученных данных свидетельствует, что больные с АРМ и с ПРМ имели схожие изменения исследуемых провоспалительных маркеров в первые 7 сут. после реваскуляризации.

Примечательно, что циркулирующий уровень исследуемых провоспалительных маркеров в обеих группах повышался, достигая максимального значения на 3 сут. — прирост составил в среднем 27–60%. Начиная с 4-х сут. наблюдалось их снижение, которое продолжалось до 7 сут., когда все исследуемые провоспалительные маркеры достигли в обеих группах исходную величину, оставаясь при этом достоверно выше контрольного уровня. Сывороточный уровень одного из ключевых биомаркеров воспаления, вчСРБ, также достоверно не отличался между исследуемыми группами в первые 7 сут. после ангиопластики. Важно отметить, что исходное среднее содержание маркера было в обеих группах >4,1 мг/л, что соответствует высокому сердечно-сосудистому риску. Значение вчСРБ увеличилось в >2 раза на 3 сут. (8,92–9,23 мг/л), которое, начиная с 4 сут., снижалось, достигнув к 7 сут. 6,2–6,58 мг/л.

Характер изменения противовоспалительных цитокинов представлен в таблице 5.

Динамика сывороточного содержания антагониста рецептора ИЛ-1 (АрИЛ-1), ИЛ-33 и херегулина-1бета была одинакова в обеих исследуемых группах, и характеризовалась снижением их уровня в первые 3 сут. после реваскуляризации. С 4 по 7 сут. наблюдался прирост биомаркеров до исходного значения, который не достиг контрольного уровня (таблица 4).

Отличительная динамика между группами с АРМ и ПРМ была выявлена в отношении ИЛ-4 и ИЛ-10, начиная с 4 сут. реваскуляризации. В группе с АРМ сывороточная концентрация ИЛ-4

и ИЛ-10 начала расти с 4 сут., достигая к 7 сут. значения достоверно выше исходного показателя. Выявленный прирост ИЛ-4 на 7 сут. по сравнению с уровнем 3 сут. составил 52,8%, а прирост ИЛ-10 за такой же период составлял — 55,3%. Более того, циркулирующий уровень ИЛ-4, и ИЛ-10 был выше, хотя недостоверно к значению контрольной группы.

В группе больных с ПРМ выявили за этот же период статистически недостоверный прирост противовоспалительных биомаркеров ИЛ-4 на 5,7% и ИЛ-10 на 5,8%.

Важно отметить, что динамика циркулирующего уровня ММП-8 также была разной в исследуемых группах, начиная с 4 сут. с момента реваскуляризации и обратно, коррелировала с изменениями ИЛ-4 и ИЛ-10 (таблица 6).

Исходный уровень ММП-8 был достоверно выше в обеих группах по сравнению с контролем, и возрос до 3 сут. в среднем на 55-57% ($p < 0,05$). Затем уровень ММП-8 в группе больных с АРМ снижался на 46,6% по сравнению с его содержанием на 3 сут.

В группе больных с ПРМ в этом периоде уровень ММП-8 практически не изменился, в результате чего разница показателя между группами оказалась достоверной, начиная с 5 сут. реваскуляризации. На 7 сут. постинфарктного периода циркулирующий уровень ММП-8 у больных, с АРМ, было $<$ на 45,1%, чем в группе больных с ПРМ.

Важно отметить, что биомаркеры воспаления, как и ММП-8, не отличались достоверно между группами через 3 мес. после реваскуляризации или к моменту определения типа РМ, в среднем через 5 мес.

Обсуждение

РМ является ключевым патофизиологическим фактором, определяющим эволюцию сердечной недостаточности в постинфарктном периоде. Выявление патогенетических механизмов, а также предикторов ПРМ является важным в плане выбора подходов к патогенетической терапии.

РМ после ОИМ \uparrow ST тесно связано с ранним воспалительным ответом, который зависит от объема некроза миокарда, от нейроэндокринной активации, а также от экспрессии про- и противовоспалительных цитокинов [10, 11]. Медиаторы воспаления стимулируют формирование свободных радикалов кислорода, активируют синтез и распад фибриллярного коллагена внеклеточного матрикса и, следовательно, влияют на качество процесса ремоделирования.

Тем не менее, как показали результаты подавляющего большинства проведенных исследований неспецифическая противовоспалительная терапия, направленная на подавление воспалительной реак-

ции у больных в острой фазе ОИМ \uparrow ST, не оказала ожидаемого терапевтического эффекта [6].

По-видимому, правомочно утверждение, что воспаление при инфаркте миокарда является двухсторонним мечом, т.е. обладает как положительными — заместительный синтез коллагена и ограничение зоны некроза, так и отрицательными эффектами — активация ММП, истончение стенки, экспансия инфаркта и развитие выраженной диастолической сердечной недостаточности [12].

В этом контексте можно предположить, что соотношение между про- и противовоспалительными медиаторами является если не определяющим, то очень важным фактором развития АРМ или ПРМ. Именно противовоспалительные ИЛ-4 и ИЛ-10 способны снизить активность и экспрессию ММП интерстиция миокарда. Это воздействие обусловлено, по-видимому, стимулированием синтеза специфических тканевых ингибиторов ММП [13].

Целью представленного исследования было изучение характера изменения основных про- и противовоспалительных медиаторов в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ \uparrow ST у больных, развивающих в течение постинфарктного периода (5 мес.) АРМ или ПРМ.

Полученные данные показали, что провоспалительные маркеры — вчСРП, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α и МХП-1, имеют схожую динамику при обоих паттернах РМ: увеличение их циркулирующих уровней на протяжении первых 3 сут.; период, соответствующий накоплению в зоне инфаркта провоспалительных макрофагов М-1, с последующим снижением, достигшем к 7 сут. — период соответствующий накоплению противовоспалительных макрофагов 2-го типа, исходного значения, которое остается достоверно выше уровня контрольного значения.

Следовательно, определение только провоспалительных маркеров не позволяет прогнозировать характер постинфарктного РМ.

Анализ противовоспалительных цитокинов, наоборот, выявил характерные отличия в динамике содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в зависимости от типа РМ. Они касаются в основном периода с 4 сут. по 7 сут. реваскуляризации, в первые 3 сут. в обеих группах больных наблюдалась тенденция снижения их сывороточной концентрации.

Увеличение уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 к 7 сут. на 52,8-55,3% по сравнению со значением 3 сут. обнаружено у больных с АРМ. У больных, развивших ПРМ, прирост ИЛ-4 и ИЛ-10 не превысил 6%.

В настоящем исследовании площадь зоны некроза миокарда была схожей у обеих групп больных, равно как и частота основных факторов сердечно-сосудистого риска, также проведенная фармакологическая терапия после ангиопластики. Следовательно, ведущим фактором, определяющим

тип РМ, является воспалительная реакция, отражающая в первые 7 сут. характерный клеточный субстрат: накопление нейтрофилов (24-48 ч), провоспалительных макрофагов (72 ч) и противовоспалительных макрофагов (5-7 сут.). Видимо, именно высокий уровень экспрессии последних и синтеза противовоспалительных цитокинов является необходимым условием для уравнивания активности ММП интерстиция миокарда и адекватного накопления коллагена в зоне некроза, что способствует ограничению экспансии некроза и утончению миокарда, основные проявления патологического ремоделирования. За этот же период содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 возросло в среднем на 52-55%. В группе больных с ПРМ уровень ММП-8 и указанных противовоспалительных ИЛ не изменился практически за этот период.

С этим утверждением хорошо согласуется динамика уровня ММП-8, который в группе больных с АРМ уменьшился на 7 сут. реваскуляризации по сравнению с уровнем 3 сут. на >46%. При ПРМ содержание ММП оставалось повышенной.

Таким образом, определение в первые 7 сут. после ангиопластики динамики сывороточного уровня ИЛ-4 и ИЛ-10 является важным в плане прогнозирования характера РМ, а также возможности решения вопроса осторожного применения противовоспалительной терапии. Иными словами, при наличии характерного для АРМ увеличения ИЛ-4 и ИЛ-10 с 4 сут. по 7 сут. постинфарктного периода применение неспецифической противовоспалительной терапии, по-видимому, нецелесообразно,

поскольку приведет к уменьшению экспрессии противовоспалительных ИЛ. В этом случае при выраженном росте провоспалительных маркеров можно прибегнуть к назначению специфических антагонистов цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6 или ФНО- α . В этой связи заслуживают внимание обнадеживающие результаты триала CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), показавшие эффективность каникумаба, антагониста ИЛ-1 β , у больных, перенесших ОИМ \uparrow ST с уровнем вЧСРБ >2,0 мг/л [14].

Заключение

В настоящем исследовании сывороточное содержание основных провоспалительных биомаркеров — вЧСРБ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α , в первые 7 сут. после реваскуляризации ОИМ \uparrow ST достоверно не отличалось в группах больных с АРМ и постинфарктным ПРМ.

Среди противовоспалительных цитокинов динамика ИЛ-4 и ИЛ-10 зависела от паттерна РМ. Их достоверное увеличение на 52-55%, начиная с 4 сут. по 7 сут. после ангиопластики, наблюдалось в группе больных с АРМ, тогда как у больных с ПРМ их уровень за этот период не менялся, что позволяет предположить их прогностическую значимость. Характер изменения ММП-8 патогенетически согласуется с динамикой ИЛ-4 и ИЛ-10.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Galli A, Lombardi F. Postinfarct left ventricular remodeling: a prevailing cause of heart failure. *Cardiology Research and Practice* 2016; 2016: Article ID 2579832, 12 pages, doi:10.1155/2016/2579832.
- French BA, Kramer CM. Mechanisms of post-infarct ventricular remodeling. *Drug Discov today Dis Mech.* 2007;4(3):185-96. doi: 10.1016/j.ddmec.2007.12.006.
- Borekci A, Gur M, Turkoglu C, et al. Neutrophil to lymphocyte ration predicts left ventricular remodeling in patients with ST elevation myocardial infarction aafter primary percutaneous coronary intervention. *Korean Circ J.* 2016;46(1):15-22. doi:10.4070/kcj.2016.46.115.
- Pokorney SD, Rodriguez JF, Ortiz JT, et al. Infarct healing is a dynamic process following acute myocardial infarction. *J of Cardiovasc Magnetic Resonance.* 2012;14:62-72. doi:10.1186/1532-429X-14-62.
- Westman PC, Lipinski MJ, Luger D, et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *JACC.* 2016;67(17):2050-60.
- Seropian IM, Toldo S, Van Tassel BW, et al. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following ST-segment elevation acute myocardial infarction. *JACC.* 2014;63(16):1593-603. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.014.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2017;357:j1909. doi:10.1136/bmj.j1909.
- Sziksz E, Pap D, Lippai R, et al. Fibrosis related inflammatory mediators: role of the IL-10 cytokine family. *Mediators of Inflammation.* 2015; http://dx.org/10.1155/2015/764641.
- Mulvagh S, Quinones M, Kleiman NS, et al. Estimation of Left Ventricular End-Diastolic Pressure From Doppler Transmitral Flow Velocity in Cardiac Patients Independent of Systolic Performance. *JAAC.* 1992;20(1):112-9.
- Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11:255-65. doi:10.1038/nrcardio.2014.28.
- Ong SB, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Alvilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: multiple players, dynamic roles and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Therapeut.* 2018;186:73-87. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.01.001.
- Anzai T. Post-infarction inflammation and left ventricular remodeling: a double-edged sword. *Circ J.* 2013;77:580-7. doi:10.1253/circj.CJ-13-0013.
- Lacraz S, Nicod LP, Chicheportiche R, et al. IL-10 inhibits metalloproteinase and stimulates TIMP-1 production in human mononuclear phagocytes. *J Clin Invest.* 1995;96(5):2304-10. doi:10.1172/JCI118286.
- Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libbi P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011;162(4):597-605. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.012.