

Печерина Т. Б.¹, Герман А. И.¹, Чернобай А. Г.¹, Каретникова В. Н.²,
Груздева О. В.¹, Коков А. Н.¹, Поликутина О. М.¹, Кашталап В. В.¹, Барбараш О. Л.¹

¹ – ФГБНУ «НИИ КПССЗ», 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6,

² – ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

СВЯЗЬ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И СОХРАННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

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

Ссылка для цитирования: Печерина Т. Б., Герман А. И., Чернобай А. Г., Каретникова В. Н., Груздева О. В., Коков А. Н. и др.
Связь биологических маркеров с эхокардиографическими показателями у больных инфарктом миокарда с подъемом
сегмента ST и сохранной систолической функцией левого желудочка. Кардиология. 2018;58(3):9–18

РЕЗЮМЕ

Цель. Сопоставление динамики концентраций биологических маркеров с ЭхоКГ показателями у больных ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и сохранной функцией ЛЖ в периоде госпитализации. **Материалы и методы.** Последовательно включены 100 пациентов с диагнозом ИМпST с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$. Всем пациентам проведена реваскуляризация симптомзависимой артерии. Эхокардиографическое исследование проводилось всем пациентам на 1-е и 10–12-е сутки госпитализации. У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 10–12-е сутки от начала заболевания проводилось определение концентраций в сыворотке крови маркеров: матриксных металлопротеиназ-1, 2 и 3 (ММП), тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), галектина-3; N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP); растворимого белка семейства рецепторов ИЛ-1 (sST2). **Результаты.** Выявлено увеличение ($p < 0,05$) к 10–12-м суткам ИМ значений: ФВ ЛЖ, ударного объема, E/e' , скорости распространения раннего митрального потока (СРМП). Показатели: конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем, конечно-систолический размер, DT, ET, Em, Em/СРМП, напротив, снижаются ($p < 0,05$). Концентрация ММП-3, определенная на 10–12-е сутки ИМ, в 1,62 раза превышала измеренную на 1-е сутки. В то время как концентрация растворимого ST2-рецептора на 10–12-е сутки ИМ оказалась почти в 2 раза меньше измеренной на 1-е сутки. Также определена статистически значимая динамика в период госпитализации содержания галектина-3 ($p = 0,0001$), ММП-2 ($p = 0,0003$), NT-proBNP ($p = 0,0361$). По результатам корреляционного анализа установлена связь большинства изучаемых маркеров с показателями систолической и диастолической функции ЛЖ как на 1-е, так и на 10-е сутки ИМ. **Заключение.** В группе пациентов с ИМпST с сохранной функцией ЛЖ в госпитальном периоде регистрируется закономерная динамика концентрации большинства изученных маркеров: галектина-3, ММП-2, ММП-3, sST2, NT-proBNP. Определена статистически значимая корреляционная связь в 1-е сутки ИМпST между уровнем биологических маркеров, с одной стороны, и ЭхоКГ показателями систолической и диастолической функции – с другой.

Pecherina T. B.¹, Herman A. I.¹, Chernobay A. G.¹, Karetnikova V. N.²,
Gruzdeva O. V.¹, Kokov A. N.¹, Polikutina O. M.¹, Kashtalap V. V.¹, Barbarash O. L.¹

¹ – Research Kemerovo Cardiology Dispensary, Sosnovy Bulvar 6, Kemerovo 650002,

² – Kemerovo State Medical University, Voroshilova 22a, Kemerovo 650029

THE ASSOCIATION OF BIOLOGICAL MARKERS WITH ECHOCARDIOGRAPHIC INDICES IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST SEGMENT ELEVATION AND PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Keywords: biological markers, myocardial infarction, preserved left ventricular function

For citation: Pecherina T. B., Herman A. I., Chernobay A. G., Karetnikova V. N., Gruzdeva O. V., Kokov A. N. et al.
The association of biological markers with echocardiographic indices in patients with myocardial infarction
with ST segment elevation and preserved left ventricular ejection fraction. Kardiologiya. 2018;58(3):9–18

SUMMARY

Aim. To compare dynamics of biological marker concentrations with echocardiographic data in patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved LV function during the hospitalization period. **Materials and methods.** The study successively included 100 patients with diagnosis of STEMI and LV ejection fraction $< 40\%$. Revascularization of the symptom-related artery was

performed for all patients. Echocardiography was performed for all patients on days 1 and 10–12. Serum concentrations of the following markers were measured for all patients on admission and followed up on days 10–12 of disease onset: matrix metalloproteinases 1, 2, and 3 (MMP), tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP1), galectin 3; N-terminal fragment of pro-B natriuretic peptide (NT-proBNP); and soluble IL-1 receptor family member (sST2). *Results.* The following indexes tended to increase ($p \leq 0.05$) by days 10–12 of myocardial infarction: LV ejection fraction, stroke volume, E/e' , and early mitral flow propagation velocity (EMFPV). In contrast, end-diastolic volume, end-systolic volume, DT, ET, Em, Em/EMFPV were decreased ($p \leq 0.05$). The MMP 3 concentration measured on days 10–12 of myocardial infarction was 1.62 times higher than the value obtained on day 1 whereas the soluble ST2 receptor concentration measured on days 10–12 was, in contrast, almost half as high as the values determined on day 1. Also, statistically significant changes during the hospitalization period were observed for galectin-3 ($p=0.0001$), MMP 2 ($p=0.0003$), and NT-proBNP ($p=0.0361$). According to results of the correlation analysis most of the studied markers correlated with indexes of LV systolic and diastolic function both on day 1 and day 10. *Conclusion.* In the group of patients with STEMI with preserved LV function, consistent dynamics (days 1 and 10–12) of most of the studied markers, including galectin-3, MMP 2, MMP 3, sST2, and NT-proBNP was observed. On day 1 of STEMI, levels of biological markers statistically significantly correlated with echocardiographic indexes of systolic and diastolic function.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) по-прежнему остаются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации трудоспособного населения мира [1]. При этом показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации остаются одними из самых высоких в мире [2, 3]. В течение последних нескольких лет достигнутые успехи в диагностике и лечении острых и хронических форм ИБС привели к устойчивому снижению госпитальной летальности, однако отдаленный прогноз для пациентов, перенесших ИМ, остается достаточно неблагоприятным [4]. Одним из грозных осложнений, связанных с неблагоприятным течением ИБС, является развитие патологического ремоделирования и фиброза миокарда ЛЖ и, как следствие, развитие ХСН. В настоящее время развитие и прогрессирование ХСН у больных ИБС рассматриваются с позиции концепции ремоделирования миокарда – комплексного процесса изменения структурно-геометрического и функционального состояния сердца, в основе которого на тканевом уровне лежат изменения клеточно-стромального соотношения и морфофункциональных характеристик основных клеточных элементов [5–7]. Мета-анализ 1605 клинических исследований, посвященных поиску маркеров, ассоциированных с неблагоприятным течением ИБС, показал, что только лишь 12,5% посвящены изучению маркеров с позиции патологического ремоделирования и фиброза как миокарда, так и сосудов [8, 9].

Пациенты после ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) с сохранной ($\geq 50\%$) и промежуточной (40–49%) ФВ ЛЖ являются потенциально более благоприятными с позиции прогнозирования возможных осложнений, тем не менее в отдаленном периоде наблюдения у ряда из них наблюдается неблагоприятное течение ИБС [10, 11]. Существуют данные о том, что имеющиеся нарушения функции ЛЖ в данной когорте пациентов наряду с повышенной концентрацией ряда биологических маркеров могут реализовываться в неблагоприятном течении отдаленного периода наблюдения после острого

коронарного события [12]. Учитывая, что многие маркеры отражают различные патологические процессы после ИМ, многомаркерная стратегия может обеспечить значительно больше информации для стратификации риска, чем любой отдельный маркер самостоятельно. Кроме того, выявление таких пациентов с высоким риском может помочь в принятии решения о выборе оптимальной тактики ведения данной группы пациентов [13].

Целью настоящего исследования явилось сопоставление динамики концентраций биологических маркеров с ЭхоКГ показателями у больных ИМпST и сохранной функцией ЛЖ в период госпитализации.

Материал и методы

В рамках проспективного когортного исследования, организованного на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем ССЗ», последовательно в течение 2015 г. включены 100 пациентов с диагнозом ИМпST. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. Критериями включения в данное исследование явились: подписанное пациентом информированное согласие; возраст >18 лет и <75 лет; установленный диагноз ИМпST (диагноз ИМпST был установлен согласно критериям Российского и Европейского обществ кардиологов 2015 г.); успешное чрескожное коронарное вмешательство; ФВ $\geq 40\%$, острая СН по Killip – I. Критерии исключения: наличие клинически значимой сопутствующей патологии (печеночной недостаточности, острой или ХПН, хронической обструктивной болезни легких, острого инфекционного заболевания или обострения хронических, психических заболеваний, аутоиммунных заболеваний, онкологических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы); ИМпST, возникший как осложнение

чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования; возраст ≥ 75 лет; тяжесть острой СН по Killip – II–IV, ФВ ЛЖ $< 40\%$ смерть больного в 1-е сутки госпитализации.

У всех больных проводили сбор демографических, клинических, анамнестических данных, а также стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, ЭКГ исследование. Коронарография пациентам выполнена на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Эхокардиографическое исследование проводилось всем пациентам на 1-е и 10–12-е сутки госпитализации на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США).

У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 10–12-е сутки от начала заболевания проводилось определение концентраций в сыворотке крови маркеров, связанных с изменениями внеклеточного матрикса, ремоделированием и фиброзом (матриксная металлопротеиназа-1, 2 и 3 (ММП), тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1 (ТИМП-1), галектин-3); связанных с нейрогормональной активацией (N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид – NT-proBNP); связанных с повреждением кардиомиоцитов (растворимый белок семейства рецепторов ИЛ-1 (sST2)) в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 8.0 (StatSoft Inc., США). Применяли стандартные методы описательной статистики. С помощью критерия Шапиро–Уилка аффиксировано распределение выборки, отличное от нормального. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентиями (Me [Q25; Q75]). Две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна–Уитни. Оценку значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Оценка силы и статистическая значимость связи между изучаемыми количественными показателями исследованы при помощи коэффициента корреляции Спирмена. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпСТ составил 57,5 (52; 63) лет. Из 100 больных 74 – мужчины. Превалирующими анамнестическими факторами сердечно-сосудистого риска явились: АГ – у 70 пациентов, курение – у 56 больных, СД 2 типа встречался у 11 больных. По результатам анализа анамнестических данных, около половины пациентов имели клинические проявления ИБС: стенокардию – 31 боль-



Нолипрел® А Би-форте (Noliprel® A Bi-forte)

[illegible]

Представительство АО «Лаборатории Сервье»:
115054, Москва, Павелецкая пл., 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937-07-00; факс: (495) 937-07-01

Таблица 1. Динамика ЭхоКГ показателей у пациентов с ИМ на 1-е и 10–12-е сутки

Параметр	1-е сутки (1)	10–12-е сутки (2)	P _{1,2}
ФВ по Тейхольцу (%)	56,0 [48,5; 61,0]	60,0 [52,0; 64,0]	<0,0001
КДО (мл)	126,0 [117,25; 142,25]	118,0 [98,0; 135,0]	<0,0001
КСО (мл)	66,0 [54,0; 83,0]	62,0 [51,0; 74,0]	<0,0001
КСР (см)	3,9 [3,6; 4,3]	3,8 [3,5; 4,1]	<0,0001
КДР (см)	5,5 [5,2; 5,7]	5,4 [5,23; 5,7]	0,9601
КДИ (мл/м ²)	10,88 [9,9; 11,84]	10,4 [9,44; 11,84]	0,8753
КСИ (мл/м ²)	37,0 [28,0; 42,75]	32,0 [26,0; 39,0]	0,0428
ДЛА (мм рт. ст.)	25,0 [23,0; 27,5]	25,0 [23,0; 27,0]	0,0859
КДА (мм рт. ст.)	10,88 [9,9; 11,84]	10,4 [9,44; 11,84]	0,0702
УО (мл)	79,0 [70,25; 88,0]	81,0 [74,25; 90,0]	<0,0001
ММ (г)	241,0 [217,5; 271,0]	234,0 [213,0; 271,0]	0,1174
ИММ (г/м ²)	130,0 [122,0; 140,75]	124,0 [116,0; 142,0]	0,2094
ЛП (см)	4,1 [3,9; 4,25]	4,1 [3,9; 4,3]	0,7989
ПП (см)	4,1 [3,9; 4,4]	4,2 [3,9; 4,4]	0,4107
ПЖ (см)	1,8 [1,5; 1,9]	1,8 [1,5; 1,9]	0,8551
ВИР (мс)	111,0 [104,0; 118,0]	110,0 [104,0; 118,0]	0,1712
Е (см/с)	57,0 [49,0; 70,0]	60,0 [47,0; 71,75]	0,6621
А (см/с)	69,0 [59,0; 78,0]	69,5 [54,25; 78,75]	0,7097
Е/А	0,78 [0,71; 1,17]	0,79 [0,68; 1,24]	0,2819
DT (м/с)	202,0 [170,0; 223,0]	195,0 [170,0; 221,75]	0,0253
AT (м/с)	131,0 [114,5; 142,5]	131,0 [111,0; 137,0]	0,2432
ET (м/с)	294,0 [279,5; 305,0]	287,0 [268,0; 300,0]	0,0263
Em	7,0 [6,0; 8,0]	6,0 [5,0; 8,0]	0,0179
Am	8,0 [6,9; 9,0]	7,95 [7,0; 9,0]	0,6753
Em/Am	0,83 [0,7; 1,14]	0,75 [0,67; 1,14]	0,0089
Е/е'	8,59 [7,36; 10,23]	9,0 [7,67; 10,42]	0,0378
СРМП (см/с)	37,0 [29,0; 45,0]	40,0 [32,0; 48,0]	<0,0001
Em/СРМП	1,56 [1,3; 2,0]	1,36 [1,03; 1,87]	<0,0001
Индекс Tei	0,7 [0,65; 0,77]	0,71 [0,65; 0,78]	0,7613

КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КСР – конечно-систолический размер, КДР – конечно-диастолический размер, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, ДЛА – среднее давление в легочной артерии, КДА – конечное диастолическое давление, УО – ударный объем, ММ – масса миокарда, ИММ – индекс массы миокарда, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие, ВИР – время изоволюмической релаксации, Е – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, А – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ, Е/А – отношение раннего и позднего трансмитрального потоков, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, AT – время ускорения раннего диастолического наполнения, ET – период изгнания, Em – скорость раннего диастолического движения миокарда, Am – скорость позднего диастолического движения миокарда, Em/Am – отношение скоростей раннего и позднего диастолического движения миокарда, Е/е' – соотношение Е-волны кровотока на митральном клапане к е' – волне (отношение раннего движения кольца митрального клапана), СРМП – скорость распространения раннего митрального потока, Em/СРМП – отношение скорости раннего диастолического транстрикуспидального потока к скорости его распространения

ной, ИМ – 5 пациентов, при этом чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе проводилось лишь 3 пациентам. ХСН ранее диагностирована у 12 больных. У 22 пациентов имелась ранее диагностированная гиперхолестеринемия. Большая часть пациентов имела избыточную массу тела (ИМТ >25 кг/м²) – 71 случай. Средняя продолжительность госпитального периода у обследованных больных составила 14 (12; 18) дней. Анализ качества медикаментозной терапии у пациентов на догоспитальном этапе продемонстрировал, что аспирин принимали 9% пациентов, β-АБ – 11% пациентов, иАПФ – 11% и статины – 4% пациентов.

Во время госпитализации все больные получали терапию с учетом рекомендаций по диагностике и лечению больных острым ИМпST [ВНОК 2007], включавшую: β-АБ, дезагреганты, иАПФ, по показаниям также назначались диуретические препараты, блокаторы кальциевых каналов. Так, ацетилсалициловая кислота была назначена 99% пациентов, клопидогрел – 83% пациентов, тикагре-лор – 25% пациентов, β-АБ – 97%, иАПФ – 77% пациентов, статины принимали 94% пациентов.

Системная тромболитическая терапия в 11% случаев была проведена на догоспитальном этапе. Согласно данным коронарографии большинство пациентов имели

Таблица 2. Концентрации биологических маркеров в сыворотке крови у больных ИМПСТ

Параметр	Референсные значения	1-е сутки	10-12-е сутки	p
NT-proBNP, фмоль/мл	5,0–12,0	17,84 [6,36; 60,4]	4,68 [2,5; 8,35]	0,0361
sST2, нг/мл	14,0–22,5	40,75 [26,98; 64,6]	22,19 [18,11; 25,3]	0,0001
Галектин-3, нг/мл	0,62–6,25	11,37 [9,49; 14,0]	9,05 [6,0; 10,41]	0,0001
ММП-1, нг/мл	0,91–9,34	2,14 [1,43; 5,39]	2,59 [1,72; 4,0]	0,2372
ММП-2, нг/мл	139,0–356,0	254,9 [217,2; 283,83]	295,2 [267,3; 326,65]	0,0003
ММП-3, нг/мл	2,0–36,6	7,22 [5,29; 10,6]	11,89 [8,99; 13,63]	0,0001
ТИМП-1, нг/мл	11,0–743,0	899,25 [592,5; 1080,0]	853,5 [559,75; 1017,5]	0,7332

гемодинамически значимое поражение (стеноз коронарной артерии $>50\%$) 1 сосудистого бассейна – 41%, поражение 2 коронарных сосудистых бассейнов выявлено у 33% пациентов в 26% случаев диагностировано много-сосудистое поражение коронарных артерий. Всем пациентам проведена реваскуляризация симптомзависимой артерии.

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

Результаты

При оценке динамики ЭхоКГ показателей на 1-е и 10–12-е сутки госпитального периода у больных ИМпСТ были определены достоверные различия по некоторым показателям: ФВ ЛЖ, конечно-систолический размер (КСР), конечно-систолический объем (КСО), ударный объем (УО), конечно-систолический индекс (КСИ), DT, ET, Em, E/e', Em/Am, скорость распространения раннего митрального потока (СРМП), Em/СРМП (табл. 1). Так, выявлена тенденция к увеличению к 10–12-м суткам ИМ значений: ФВ ЛЖ, УО, E/e', СРМП, а показатели: конечно-диастолический объем (КДО), КСО, КСР, DT, ET, Em, Em/СРМП, напротив, снижались.

Пациентов с сохранной ФВ ЛЖ рассматривают с позиции развития диастолической дисфункции. Согласно современным рекомендациям, выделяют 3 степени тяжести (grade) диастолической дисфункции ЛЖ: grade I – $E/A < 0,8$, $DT \geq 200$ мс, $E/e' < 8$ (септальное и боковое); grade II – $E/A 0,8-1,5$ (псевдонормальное), E/e'

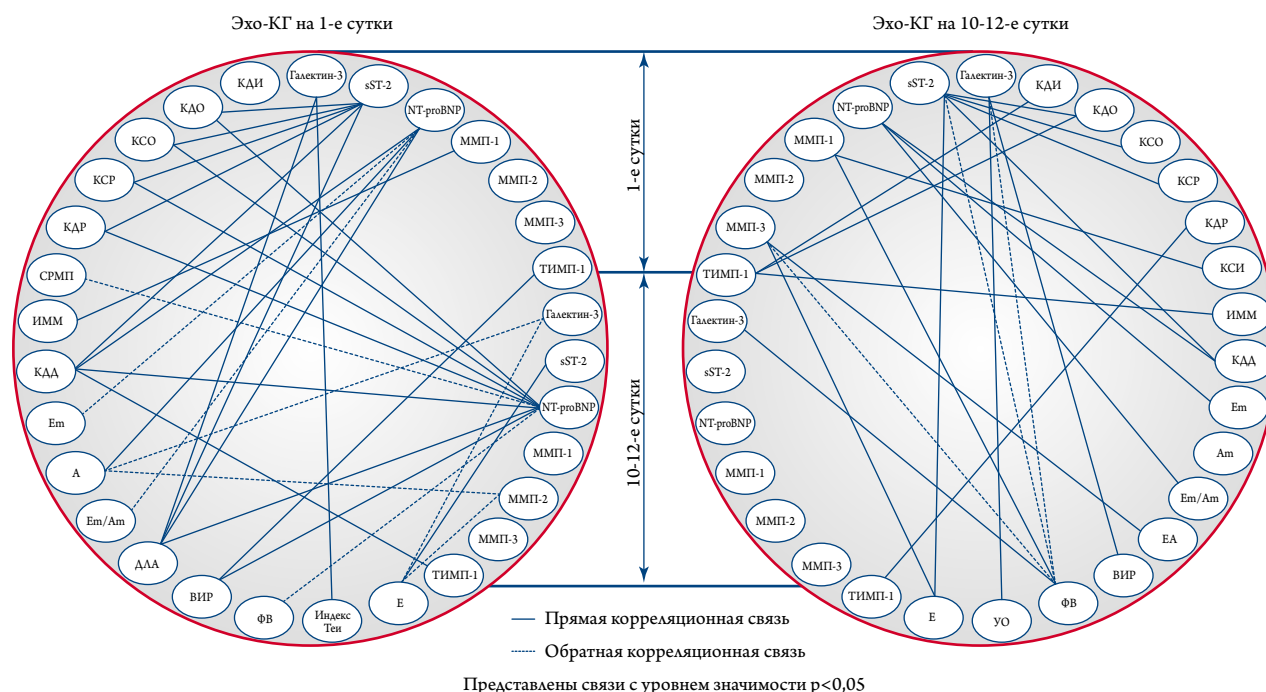


Рис. 1. Результаты корреляционного анализа показателей ЭхоКГ и биологических маркеров у больных ИМпСТ

(среднее) – 9–12, DT ≥ 200 мс, E/e < 8 ; grade III – E/A ≥ 2 , DT < 160 мс, E/e ≥ 13 [14, 15]. При анализе тяжести диастолической дисфункции и суммарной оценки ее распределения в каждой из временных точек контроля определено, что в 1-е сутки признаки диастолической дисфункции наблюдались у 19% пациентов. В то время как к 10–12-м суткам частота выявления диастолической дисфункции составила 18%, что в целом не отвечает статистически значимой динамике изменения.

При анализе концентраций изучаемых маркеров выявлено, что ММП-1, ММП-2, ММП-3 на протяжении всего периода наблюдения находились в пределах референсных значений. В то время как ТИМП-1 и галектин-3 в 1-е и на 10–12 сутки, а NT-proBNP и sST2 на 1-е сутки ИМ превышали референсные значения. При анализе концентраций изучаемых маркеров определена статистически значимая ($p < 0,05$) динамика большинства изучаемых маркеров в течение периода госпитализации. Концентрация ММП-3, определенная на 10–12-е сутки ИМ, в 1,62 раза превышала значения, измеренные в 1-е сутки. В то же время концентрация растворимого ST2-рецептора, напротив, на 10–12-е сутки была почти в 2 раза меньше значений, измеренных в 1-е сутки. Также статистически значимая динамика в период госпитализации определена для галектина-3, ММП-2, NT-proBNP. Не получено достоверной динамики концентраций ММП-1 и ТИМП-1 (табл. 2).

Далее проведен анализ корреляций между показателями. Результаты корреляционного анализа с коэффициентом ранговой корреляции r от 0,3 до 0,7 представлены на рисунке 1. По результатам корреляционного анализа показателей ЭхоКГ (1-е сутки ИМ) и изучаемых маркеров (1-е и 10–12-е сутки), большая часть прямых связей определена для sST2, измеренного в сыворотке крови на 1-е сутки ИМ, и показателей ЭхоКГ [КДО, КСО, КСР, КДР, конечно-диастолическое давление (КДД), среднее давление в легочной артерии (ДЛА)]; для галектина-3 (1-е сутки) и значений ДЛА и индекса Теi, в то время как на 10–12-е сутки ИМ значения концентраций галектина-3 обратно коррелировали со скоростью раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ. На 10–12-е сутки для галектина-3 выявлены только отрицательные связи со скоростью раннего ($r = -0,2668$, $p < 0,05$) и позднего ($r = -0,3354$, $p < 0,05$) диастолического наполнения ЛЖ. Для NT-proBNP (1-е сутки) выявлена прямая корреляция с конечным диастолическим давлением ($r = 0,3021$, $p < 0,05$), со скоростью позднего диастолического наполнения (A) ($r = 0,274$, $p < 0,05$), а также со средним давлением в легочной артерии ($r = 0,3207$, $p < 0,05$) и обратная корреляция со скоростью раннего диастолического движения миокарда (Em) – ($r = -0,2472$, $p < 0,05$), и со значениями отношения скоростей раннего/позднего диастолического движения миокарда (Em/Am) – $r = -0,4869$, $p < 0,05$. Концентрации NT-proBNP на 10–12-е сутки также

имели ассоциации с показателями ЭхоКГ, наиболее значимыми из которых явились связи с показателями систолической (для ФВ $r = -0,4735$, $p < 0,05$, для КСР $r = 0,4136$, $p < 0,05$, для КСО $r = 0,4731$, $p < 0,05$) и диастолической функции миокарда (для КДО – $r = 0,3135$, $p < 0,05$, для КДР – $r = 0,3319$, $p < 0,05$, для ВИР – $r = 0,3664$, $p < 0,05$, для КДД – $r = 0,9671$, $p < 0,05$). Определена связь уровня маркеров деградации внеклеточного матрикса с ЭхоКГ показателями: концентрация ММП-1 (1-е сутки) прямо коррелировала с ИММ ($r = 0,4635$, $p < 0,05$), а ТИМП-1 (1-е сутки) со временем изоволюмической релаксации ($r = 0,3689$, $p < 0,05$), ТИМП-1 (10–12-е сутки) с КДД ($r = 0,4548$, $p < 0,05$).

По результатам анализа показателей ЭхоКГ, оцененных на 12-е сутки ИМ, для NT-proBNP (1-е сутки) определены связи с: E/e $\gg$ ($r = 0,3425$, $p < 0,05$), индексом Теi ($r = 0,3845$, $p < 0,05$), Em/Am ($r = -0,3657$, $p < 0,05$), в то время как для NT-proBNP (10–12-е сутки) статистически значимых корреляций не выявлено. Ряд маркеров имели отрицательную связь с ФВ ЛЖ: ММП-3 (1-е сутки) – $r = -0,6851$, $p < 0,05$; галектин-3 (1-е сутки) – $r = -0,3821$, $p < 0,05$; sST2 (1-е сутки) $r = -0,3012$, $p < 0,05$. Для ММП-1 (10–12-е сутки) наиболее статистически значимая по силе связи корреляция определена с конечным диастолическим индексом ($r = 0,5687$, $p < 0,05$), конечным систолическим индексом ($r = 0,5832$, $p < 0,05$), КСИ ($r = 0,5832$, $p < 0,05$). Вместе с тем концентрация ТИМП-1 (1-е сутки) достоверно коррелировала с ИММ ($r = 0,5654$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Систолическая функция ЛЖ, оцененная при помощи трансторакального ЭхоКГ исследования, традиционно используется в качестве предиктора серьезных неблагоприятных сердечных событий [16]. Однако в настоящее время наряду с традиционными методами оценки сердечно-сосудистого риска ведется поиск тонких биологических маркеров, оценка которых на ранних сроках ИМ позволяет предсказать неблагоприятное развитие раннего и отдаленного постинфарктных периодов. Доказано, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ $< 45\%$ наблюдается большая частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако существуют данные, что у ряда пациентов после ИМ с сохраненной ФВ в отдаленном периоде встречается высокая распространенность развития ХСН и жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости [17]. Поэтому идентификация пациентов с высокой вероятностью патологического ремоделирования и его осложнений имеет критическую значимость для стратификации риска в остром периоде ИМ [18, 19].

В настоящем исследовании, несмотря на сохранную ФВ ЛЖ, почти у 19% пациентов выявлялись признаки диастолической дисфункции как в первые, так и на 12-е сутки

ИМ. Определено закономерное улучшение систолической функции ЛЖ в подостром периоде ИМ, а именно достоверное увеличение: ФВ ЛЖ, УО, КСО, КСР. Однако при изучении диастолической функции ЛЖ обращает на себя внимание ухудшение ее оценочных показателей (КДО, КСО, DT, ET, Em, Em/СРМП) к концу периода госпитализации, что отражает процессы патологического ремоделирования миокарда. Данный факт диктует необходимость рассматривать пациентов с диастолической дисфункцией, как пациентов с более высоким риском неблагоприятного течения ХСН в отдаленном периоде.

Однако инструментальная оценка скрытых нарушений сократительной и релаксационной функции миокарда является недостаточно информативной. Использование биологических маркеров оценки миокардиальной функции и ремоделирования может иметь дополнительное клиническое значение для обсуждаемой категории пациентов. Определение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови является стандартом в диагностике ХСН. Доказано, что BNP имеет важное патофизиологическое значение не только для диагностики ХСН, но и для стратификации сердечно-сосудистого риска, а также контроля эффективности терапии СН [20]. Роль системы натрийуретических пептидов при ИБС очень велика, так как она является основным фактором, ингибирующим РААС и способствующим усиленной экскреции натрия, а также периферической вазодилатации [21]. В настоящем исследовании продемонстрирована клиническая значимость различных концентраций маркеров, ответственных за миокардиальную дисфункцию и ремоделирование, в остром периоде ИМ. Так, сравнительно большие медианные значения концентраций NT-proBNP приходились на первые сутки госпитализации и достоверно снижались к 10–12-м суткам ИМ. Также определена закономерная прямая корреляционная связь концентрации NT-proBNP с: КДД ЛЖ, ДЛА, а также обратная связь с пиковыми скоростями трансмитрального потока, индексом Теи. Кроме того, определена статистически значимая связь маркеров, отражающих деградацию экстрацеллюлярного матрикса (ММП-1, ММП-3; ТИМП-1), с ЭхоКГ показателями функции ЛЖ (ФВ ЛЖ, КДР, КДИ, скорости трансмитрального потока). Данная закономерность объясняется тем, что ММП относятся к семейству цинксодержащих протеаз, расщепляющих межклеточный матрикс, что, в свою очередь, отражает тяжесть регионального вентрикулярного ремоделирования, начиная с первых часов ИМ [22–24].

Полученные данные сопоставимы с результатами ряда проведенных исследований. Esther E. с соавт. [25] показали, что при повышении концентрации ТИМП-1 при индуцированном ИМ в эксперименте на мышах наблюдалась большая степень дилатации ЛЖ, сопровождающаяся большей гипертрофической реакцией в переинфарктной

зоне. В исследовании Dominic Kelly [26], включавшем 348 больных ИМ, доказано, что высокие концентрации ММП-3 в сыворотке крови связаны с развитием патологического ремоделирования ЛЖ, а также определена прямая корреляционная связь между концентрациями ММП-3 и КДО, КСО и обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ. Orn S. с соавт. [23] определили, что уровень ММП-2 и ММП-9 в плазме крови у пациентов с острым ИМ тесно коррелирует с ЭхоКГ показателями ремоделирования и тяжестью нейро-гуморальной активации и могут быть использованы, как независимый предиктор развития патологического ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ. Причем если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны инфарктирования [27]. Существуют данные, что уровень циркулирующей ММП-3 в плазме крови коррелирует с вероятностью смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также с величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [28]. Таким образом, система ММП привлекает внимание исследователей именно возможностью с помощью мониторинга концентрации различных ее изоформ в плазме крови достаточно точно оценивать локальную активность пролиферативных систем.

Еще один маркер, который рассматривается в качестве возможного предиктора ремоделирования и фиброгенеза после ИМ, галектин-3 – многофункциональный белок, он участвует в регуляции клеточного цикла, апоптоза и является посредником при взаимодействии поверхности клеток с экстрацеллюлярным матриксом [29]. В настоящем исследовании определена статистически значимая динамика концентрации галектина-3, которая увеличивалась к концу госпитального периода. А его концентрации, определенные как в 1-е, так и на 10–12-е сутки, имели отрицательную связь с ФВ и УО. В работе Di Tano [30] доказано, что возраст, женский пол, а также более высокий исходный уровень галектина-3 и NT-proBNP ассоциировался с показателями диастолической дисфункции. По данным многофакторного анализа, только ФВ ЛЖ и уровень галектина-3 независимо предсказывали развитие ремоделирования миокарда ЛЖ и как следствие – ХСН [31].

Растворимый ST2 является частью семейства рецепторов интерлейкина-1 и состоит из двух изоформ: растворимой формы (упоминается как растворимые ST2 или sST2) и в виде мембранных рецепторов (именуемой рецептором ST2 или ST2L). По данным A. Gonzalez [32], растворимый sST2 относится к маркерам повреждения миокарда, так как его концентрация увеличивается

в ответ на ишемию и повреждение миокарда, в то время как S. Alan [33] относит растворимый sST2 к маркерам изменения внеклеточного матрикса и ремоделирования миокарда. В настоящем исследовании выявлено закономерное снижение сывороточной концентрации sST2 к 10–12-м суткам течения ИМ. При проведении корреляционного анализа определена связь сывороточных значений sST2 с показателями ЭхоКГ: ФВ, КСР, КДО, КСО, E, VpвA. В ранее проведенном исследовании K. Zhang [34] определил взаимосвязь данного маркера с ФВ ЛЖ, оцененной с помощью МРТ, в то время как такой закономерности при оценке ЭхоКГ показателей ремоделирования миокарда выявлено не было. Однако в исследовании EPINESUS, напротив, определена взаимосвязь между ЭхоКГ показателями ремоделирования ЛЖ (увеличением КСО и КДО) с пропорциональным увеличением концентрации sST2 [34]. J. Bartunek с соавт. [14] описали значимую корреляцию между уровнем в сыворотке крови ST2 и КДО и уровнем NT-proBNP. Y.-Ch. Wang [15] в своем исследовании показал, что уровень sST2 >13,5 нг/мл независимо ассоциируется с признаками СН и сохранной ФВ ЛЖ. Тем временем R. Santhanakrishnan с соавт. [35], напротив, не обнаружили значимых различий уровней sST2 у пациентов с признаками СН с сохранной систолической функцией ЛЖ и у пациентов группы контроля после коррективной операции на возраст, пол и другие клинические ковариаты.

Пациенты с СН и сниженной ФВ ЛЖ имеют высокий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде после индексного ИМ. Значения концентраций натрийуретических пептидов являются важным диагностическим и прогностическим маркером в группе пациентов со сниженной ФВ ЛЖ. Однако

их использование в группе пациентов с сохраненной и средней ФВ ЛЖ имеет значительные ограничения. В этом контексте важна информация о новых лабораторных биомаркерах, которые могут более точно отражать снижение сократительной способности миокарда ЛЖ после ИМ [5, 36–39]. Содержание в плазме натрийуретических пептидов может отражать наличие скрытой СН, в том числе и у пациентов с сохранной функцией ЛЖ, однако использование этих маркеров имеет значительные ограничения. Поэтому столь важна информация о новых лабораторных биомаркерах, которые способны более точно отражать снижение сократительной способности миокарда ЛЖ.

Заключение

В настоящем исследовании определено, что в группе пациентов с ИМпСТ с сохранной функцией ЛЖ в госпитальном периоде регистрируется динамика содержания в крови маркеров: галектина-3, ММП-2, ММП-3, sST2, NT-proBNP, что может свидетельствовать о закономерных процессах раннего структурно-функционального ремоделирования миокарда ЛЖ. Определена статистически значимая корреляционная связь в 1-е сутки ИМпСТ между уровнем биологических маркеров, с одной стороны, и ЭхоКГ показателями систолической и диастолической функции ЛЖ – с другой.

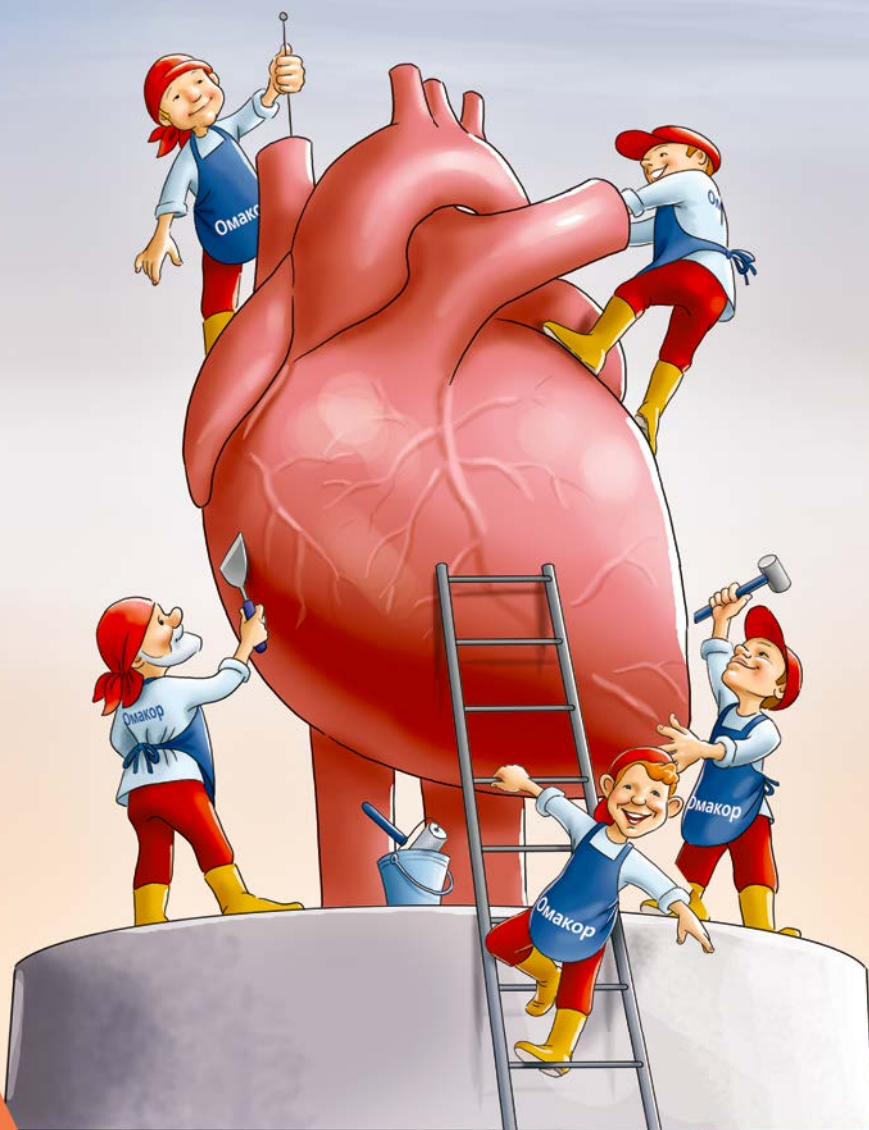
Ограничения исследования. В настоящей работе проведена оценка динамики концентрации в крови ряда биомаркеров и ЭхоКГ показателей (1-е и 10–12-е сутки ИМпСТ), а также возможных корреляций между ними. Однако на данном этапе исследования изучение предикторной роли биомаркеров в развитии СН не проводилось.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorders* [Internet]. 2017 [cited 2018];17 (1). DOI:10.1186/s12872-017-0482-9
- Оганов Р.Г., Погосова Г.В. Современные стратегии профилактики и лечения ССЗ. *Кардиология*. 2007;47 (12):1–10. [Oganov R. G., Pogosova G. V. Contemporary strategies of prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Kardiologiya*. 2007;47 (12):1–10.]
- Рагино Ю.И., Чернявский А.М., Полонская Я.В., Волков А.М., Каштанова Е.В., Цымбал С.Ю. Воспалительно-деструктивные биомаркеры нестабильности атеросклеротических бляшек: исследования сосудистой стенки и крови. *Кардиология*. 2012;52 (5):37–41. [Ragino Yu. I., Chernjavski A. M., Polonskaya Ya. V., Volkov A. M., Kashtanova E. V., Tsimbal S. Yu., Polovnikova E. M. Inflammatory-destructive biomarkers of instability of atherosclerotic plaques: studies of the vascular wall and blood. *Kardiologiya*. 2012;52 (5):37–41.]
- Von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8 (1):71–8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001785
- French BA, Kramer CM. Mechanisms of postinfarct left ventricular remodeling. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 2007;4 (3): 185–96. DOI:10.1016/j. ddmec. 2007.12.006
- Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiology Research and Practice*. 2016;2016:1–12. DOI:10.1155/2016/2579832
- Carrick D, Haig C, Rauhalammi S, Ahmed N, Mordi I, McEntegart M et al. Pathophysiology of LV Remodeling in Survivors of STEMI. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015;8 (7):779–89. DOI:10.1016/j. jcmg. 2015.03.007
- Marshall RP, Simpson JK, Lukey PT. Strategies for biomarker discovery in fibrotic disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*. 2013;1832 (7):1079–87. DOI:10.1016/j. bbadis. 2013.01.018
- Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131 (14):1247–59. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215
- Rogers FJ, Gundala T, Ramos JE, Serajian A. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *The Journal of the American Osteopathic Association*. 2015;115 (7):432. DOI:10.7556/jaoa.2015.089



- Снижает риск внезапной сердечной смерти на 45%^{1*}
- Повышает насосную функцию сердца^{2*}
- Способствует восстановлению клеток сердца^{3, 4*}



ОМАКОР ДЕЛО ЖИЗНИ

ДЛЯ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА⁵

Омакор

Регистрационный номер: ЛС-000559. **МНН или группировочное название:** омега-3 триглицериды (ЗПК/ДГК = 1,2/1,90%). **Лекарственная форма:** капсулы, 1000 мг. **Фармакологические свойства*.** Полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 — эйкозапентаеновая кислота (ЭПК) и докозагексаеновая кислота (ДГК) — относятся к незаменимым (эссенциальным) жирным кислотам. GISSI-Prevenzione — многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование с участием пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда (менее 3 месяцев), принимавших препарат Омакор, и не принимавших препарат Омакор. Результаты, полученные после 3,5 лет наблюдения на фоне приема Омакора по 1 г в сутки, показали значительное снижение критериев комбинированной конечной точки, включающих показатель смертности от всех причин, несмертельных инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 15%, $p = 0,0226$) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. Было показано снижение предварительно заданных критериев вторичной конечной точки, включающих смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, несмертельные инфаркт миокарда и инсульт (снижение относительного риска на 20%, $p = 0,0082$) у пациентов, принимавших только Омакор по сравнению с контрольной группой. В исследовании GISSI-Heart Failure изучалось влияние препарата Омакор на снижение смертности и госпитализации в связи с сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по классификации NYHA), получающих стандартную медикаментозную терапию. Результаты показали снижение критериев обеих конечных точек, включая смерть от всех причин (снижение относительного риска на 9%, $p = 0,041$) и смерть от всех причин и госпитализацию по причине сердечно-сосудистой патологии (снижение относительного риска на 8%, $p = 0,009$). Вторичный анализ уровня первичной госпитализации из-за желудочковых аритмий показал снижение относительного риска на 28% ($p = 0,013$) у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с группой плацебо. По результатам субанализа было показано относительное увеличение фракции выброса левого желудочка на 8,1%, 11,1% и 11,5% через 1, 2 и 3 года соответственно у группы, получавшей препарат Омакор, в сравнении с 6,5%, 8,2% и 9,9% у группы плацебо ($p < 0,009$). **Показания к применению.** Гипертриглицеридемия: экзогенная гипертриглицеридемия IV типа по классификации Фредериксона (в монотерапии) в качестве дополнения к гиполипидемической диете при ее недостаточной эффективности; эндогенная гипертриглицеридемия IIb или III типа по классификации Фредериксона в комбинации с ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы (статины), когда концентрация триглицеридов недостаточно контролируется приемом статинов. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда (в составе комбинированной терапии) в сочетании со статинами, антиагрегантными средствами, бета-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к активному веществу, вспомогательным веществам, а также к соев. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период грудного вскармливания. Омакор не следует применять у пациентов с экзогенной гипертриглицеридемией (гиперхиломикронемия I типа). С осторожностью. Возраст старше 70 лет, нарушения функции печени, одновременный прием с пероральными антикоагулянтами, фибратами; геморрагический диатез, тяжелые травмы, хирургические операции (риск увеличения времени кровотечения). Опыт применения при вторичной эндогенной гипертриглицеридемии ограничен (особенно при неконтролируемом сахарном диабете). **Применение при беременности и в период грудного вскармливания*.** Назначать Омакор беременным следует с осторожностью, только после тщательной оценки соотношения риска и пользы, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы.** Внутрь, во время приема пищи, во избежание развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Гипертриглицеридемия. Начальная доза составляет 2 капсулы в сутки. В случае отсутствия терапевтического эффекта возможно увеличение дозы до максимальной суточной дозы — 4 капсулы. Продолжительность лечения и повторные курсы — по рекомендации врача. **Вторичная профилактика инфаркта миокарда.** Рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки. Продолжительность лечения и повторные курсы — по рекомендации врача. **Побочное действие*.** желудочно-кишечные расстройства (в том числе вздутие живота, боли в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, отрыжка, гастрозаразительная рефлюксная болезнь, тошнота или рвота). **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка.** Симптомы: возможно появление побочных эффектов. Лечение: симптоматическая терапия. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами*.** При одновременном применении с пероральными антикоагулянтами и другими препаратами, влияющими на систему гемостаза, возрастает риск увеличения времени кровотечения. Совместное применение с варфарином не приводит к каким-либо геморагическим осложнениям. Однако при комбинированном применении препарата Омакор и варфарина или прекращении курса лечения препаратом Омакор необходим контроль протромбинового времени либо МНО (международного нормализованного отношения). **Особые указания*.** В связи с умеренным увеличением времени кровотечения (при приеме высокой дозы — 4 капсулы) требуется наблюдение за пациентами, имеющими нарушения со стороны свертывающей системы крови, а также получающих антикоагулянтную терапию или препараты, влияющие на систему гемостаза (ацетилсалициловая кислота в качестве антиагрегантного средства, нестероидные противовоспалительные препараты), а при необходимости — соответствующая коррекция дозы антикоагулянта или средства, влияющего на систему гемостаза. Необходим контроль активности АСТ и АЛТ у пациентов с признаками нарушения функции печени (особенно при приеме высокой дозы — 4 капсулы). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций*.** Омакор может несущественно повлиять (риск развития головокружений) на способность управлять транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, поэтому следует соблюдать осторожность. **Условия хранения.** В сухом месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению.**

СИП от 27.04.17 на основании ИМП от 06.04.2017.

1. Marchioli R et al. Early Protection Against Sudden Death by n-3 Polyunsaturated Fatty Acids After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002;105:1897-1903. 2. Gho S, Scali L, Latini R et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids and of rosuvastatin on left ventricular function in chronic heart failure: a substudy of GISSI-HF trial. *European Journal of Heart Failure*. 2010; 12: 1345-1353. 3. Wilson Tang W.H., Samara M.A. Polyunsaturated fatty acids in heart failure. Should we give more and give earlier? *J. Am. Coll. Card.* 2011; 57:880-883. 4. Rupp Heinz. Omakor® (Prescription Omega-3-Acid Ethyl Esters 90). From Severe Rhythm Disorders to Hypertriglyceridemia. *Adv Ther.* 2009 Jul;26(7):675-90. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Омакор от 06.04.2017.

* У пациентов после инфаркта миокарда в составе комбинированной терапии.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Эбботт Лабораториз», 125171, г. Москва, Ленинградское ш. д. 16а, стр. 1, бизнес-центр «Метрополис», тел. (495) 258-42-80; www.abott-russia.ru

RUOMA161554a от 26.05.2017.



11. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of HF with preserved versus reduced ejection fraction. *British Journal of Cardiology* [Internet]. 2016 [cited 2018]; DOI:10.5837/bjc. 2016.005
12. Chu JW, Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, van Rij AM et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. *International Journal of Cardiology*. 2013;167 (4):1242–6. DOI:10.1016/j.ijcard. 2012.03.147
13. O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Desai NR, Sherwood MW et al. Multimarker Risk Stratification in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5 (5). DOI:10.1161/JAHA. 115.002586
14. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B et al. Nonmyocardial Production of ST2 Protein in Human Hypertrophy and Failure Is Related to Diastolic Load. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52 (25):2166–74. DOI:10.1016/j. jacc. 2008.09.027
15. Wang Y-C, Yu C-C, Chiu F-C, Tsai C-T, Lai L-P, Hwang J-J et al. Soluble ST2 as a Biomarker for Detecting Stable Heart Failure With a Normal Ejection Fraction in Hypertensive Patients. *Journal of Cardiac Failure*. 2013;19 (3):163–8. DOI:10.1016/j. cardfail. 2013.01.010
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37 (27):2129–200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128
17. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Rouet P, editor. *PLOS ONE*. 2016;11 (12):e0168349. DOI:10.1371/journal. pone. 0168349
18. Reis Filho JR de AR, Cardoso JN, Cardoso CM dos R, Pereira-Barretto AC. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2015 [cited 2018]; DOI:10.5935/abc. 20150025
19. Zouein FA, Zgheib C, Liechty KW, Booz GW. Post-Infarct Biomaterials, Left Ventricular Remodeling, and Heart Failure: Is Good Good Enough?: acellular biopolymers to limit cardiac remodeling. *Congestive Heart Failure*. 2012;18 (5):284–90. DOI:10.1111/j. 1751–7133.2012.00298. x
20. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP): review article. *Cardiovascular Journal Of Africa*. 2013;24 (7):286–9. DOI:10.5830/CVJA-2013–055
21. Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined Nephilysin and Renin-Angiotensin System Inhibition for the Treatment of Heart Failure. *JACC: Heart Failure*. 2014;2 (6):663–70. DOI:10.1016/j. jchf. 2014.09.001
22. Johnson J. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in cardiovascular pathologies: current knowledge and clinical potential. *Metalloproteinases In Medicine*. 2014;21. DOI:10.2147/MNM. S50999
23. Orn S, Manhenke C, Squire IB, Ng L, Anand I, Dickstein K. Plasma MMP-2, MMP-9 and N-BNP in Long-Term Survivors Following Complicated Myocardial Infarction: Relation to Cardiac Magnetic Resonance Imaging Measures of Left Ventricular Structure and Function. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13 (10):843–9. DOI:10.1016/j. cardfail. 2007.07.006
24. Jordán A, Roldán V, García M, Monmeneu J, de Burgos FG, Lip GYH et al. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. *Journal of Internal Medicine*. 2007;262 (3):385–92. DOI:10.1111/j. 1365–2796.2007.01823. x
25. Creemers EEJM, Davis JN, Parkhurst AM, Leenders P, Dowdy KB, Hapke E et al. Deficiency of TIMP-1 exacerbates LV remodeling after myocardial infarction in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003;284 (1):H364–71. DOI:10.1152/ajpheart. 00511.2002
26. Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2008;29 (17):2116–24. DOI:10.1093/eurheartj/ehn315
27. Sundstrom J. Relations of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 to Clinical Cardiovascular Risk Factors and Echocardiographic Left Ventricular Measures: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;109 (23):2850–6. DOI:10.1161/01. CIR. 0000129318.79570.84
28. Ohtsuka T, Nishimura K, Kurata A, Ogimoto A, Okayama H, Higaki J. Serum Matrix Metalloproteinase-3 as a Novel Marker for Risk Stratification of Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*. 2007;13 (9):752–8. DOI:10.1016/j. cardfail. 2007.06.730
29. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60 (14):1249–56. DOI:10.1016/j. jacc. 2012.04.053
30. Di Tano G, Caretta G, De Maria R, Parolini M, Bassi L, Testa S et al. Galectin-3 predicts left ventricular remodelling after anterior-wall myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2017;103 (1):71–7. DOI:10.1136/heartjnl-2016–309673
31. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5 (1):72–8. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE. 111.963637
32. Gonzalez A, Lopez B, Ravassa S, Beaumont J, Arias T, Hermida N et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. *Cardiovascular Research*. 2008;81 (3):509–18. DOI:10.1093/cvr/ cvn235
33. Cardiac biomarkers: expert advice for clinicians. 1st ed. Maisel AS, editor. – New Delhi: Jaypee Bros. Medical Pub; 2012. 239 p. ISBN: 978-93-5025-564-3
34. Zhang K, Zhang X, Mi Y, Liu J. Predicting value of serum soluble ST2 and interleukin-33 for risk stratification and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Chin Med J*. 2013;126 (19):3628–31.
35. Santhanakrishnan R, Chong JPC, Ng TP, Ling LH, Sim D, Toh G, Leong K et al. Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14 (12):1338–47. DOI:10.1093/eurjhf/ hfs130
36. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355 (3):260–9. DOI:10.1056/NEJMoa051530
37. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New England Journal of Medicine*. 2006;355 (3):251–9. DOI:10.1056/NEJMoa052256
38. Meluzin J, Tomandl J. Can Biomarkers Help to Diagnose Early Heart Failure with Preserved Ejection Fraction? *Disease Markers*. 2015;2015:1–9. DOI:10.1155/2015/426045
39. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2007;28 (20):2539–50. DOI:10.1093/eurheartj/ehm037