

Огляди літератури

УДК: 616.127-008.6-039.3:616.127-005.8

СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ПРАКТИЧНІ РЕАЛІЇ У ПРОГНОЗУВАННІ ПЕРЕБІГУ МІОКАРДІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ ПЕРЕНЕСЕНИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

В.П. Іванов, О.В. Щербак, В.Ю. Масловський, В.П. Щербак

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Кафедра внутрішньої медицини (зав. - проф. В.І. Денесюк)

Реферат

Мета. Узагальнення даних для прогнозування перебігу міокардіальної дисфункції у хворих із перенесеним інфарктом міокарда.

Матеріал і методи. Проаналізовані джерела літератури, у якій висвітлено проблему прогнозування розвитку і перебігу післяінфарктної міокардіальної дисфункції.

Результати й обговорення. Результати проведених епідеміологічних досліджень низки авторів демонструють, що у віддаленні строки інфаркту міокарда прогноз виживання хворих визначається переважно розвитком та наростанням міокардіальної дисфункції лівого шлуночка. При цьому від моменту клінічної маніфестації міокардіальної дисфункції значно погіршується прогноз і суттєво знижується якість життя пацієнтів (приблизно половина цих пацієнтів помирає впродовж 4-х років, а смертність серед хворих із маніфестованою хронічною серцевою недостатністю у 10 разів більша від загальної популяції), що надає цій проблемі особливого медично-соціального статусу. Одними із ключових індикаторів тяжкості післяінфарктної міокардіальної дисфункції є гемодинамічні показники: величина фракції викиду, кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний об'єми, а також глобальна контрактильність міокарду, яка визначається за ступенем та швидкістю деформації стінок лівого шлуночка (Strain imaging). Натомість, сьогодні велика увага дослідників сфокусована саме на різних біомаркерах, які становлять високу інформаційність у прогнозуванні темпів наростання післяінфарктного ремоделювання і міокардіальної дисфункції та тісно корелюють із більшістю гемодинамічних показників. Згідно із літературними джерелами, велика кількість досліджень присвячена вивченню прогностичної цінності наступних маркерів: 1. нейрогуморальної активації або біомеханічного стресу; 2. міокардіального пошкодження; 3. ремоделювання або експансії позаклітинного матриксу; 4. системного запалення і 5. енергетичного дефіциту.

Висновки. Попередження розвитку та наростання міокардіальної дисфункції надає реальну можливість суттєво збільшити тривалість та підвищити якість життя пацієнтів із перенесеним інфарктом міокарда. У цьому відношенні необхідно продовжувати наукові напрацювання, скеровані на вивчення предикторної цінності різних біомаркерів у прогнозуванні розвитку й темпів наростання післяінфарктної міокардіальної дисфункції. Саме такий науковий напрямок надасть можливість опрацьовувати концептуально нові фармакологічні мішені і, певним чином, відкриває перспективу щодо подо-

лання фармакологічного "тупика", який є у лікуванні хворих із міокардіальною дисфункцією на сучасному етапі.

Ключові слова: інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, міокардіальна дисфункція, ремоделювання, біомаркери

Abstract

CURRENT OPPORTUNITIES AND PRACTICAL REALITY IN THE PROGNOSIS OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

V.P. IVANOV, O.V. SHCHERBAK, V.YU. MASLOVSKIY, V.P. SHCHERBAK

The M.I. Pyrogov National Medical University in Vinnytsia

Aim. Data generalization to forecast the course of myocardial dysfunction in patients with myocardial infarction.

Material and Methods. Data of scientific literature highlighting the current problem of forecasting the development and course of postinfarction myocardial dysfunction were analyzed.

Results and Discussion. The results of epidemiological studies show that in long-term follow-up of myocardial infarction the survival prognosis for patients is mainly determined by development and progression of myocardial dysfunction of the left ventricle. We should consider that starting from the clinical manifestation of myocardial dysfunction, the prognosis worsens significantly and the quality of life for such patients reduces greatly (approximately half of these patients die within 4 years, and mortality among patients with manifested chronic heart failure is 10 times higher compared to general population), which gives this problem a special medical and social status. One of the key indicators of severity for postinfarction myocardial dysfunction is hemodynamic parameters: the value of ejection fraction, end-diastolic and end-systolic volumes and global myocardium contractility, which is determined by the degree and speed of walls deformation of the left ventricle (Strain imaging). At the same time, the current research is focused on various biomarkers that are highly informative in forecasting the rate of progression of postinfarction remodeling and myocardial dysfunction, and closely correlate with the majority of hemodynamic parameters. According to the published data, most of the research is devoted to the study of prognostic value of the following markers: 1) neurohumoral activation or

biomechanical stress; 2) myocardial damage; 3) remodeling or expansion of extracellular matrix; 4) systemic inflammation and 5) energy deficit.

Conclusions. Prevention of the development and progression of myocardial dysfunction provides real opportunity to significantly prolong and improve the quality of life of patients with myocardial infarction. Regarding this fact, it is necessary to continue research aimed to study predictor values of different biomarkers in forecasting the rate of progression of postinfarction remodeling and myocardial dysfunction. Such research area will provide an opportunity to develop conceptually new pharmacological targets and, in some way it shows prospects for overcoming the pharmacological "impasse" existing in treatment of patients with myocardial dysfunction today.

Keywords: myocardial infarction, congestive heart failure, myocardial dysfunction, remodeling, biomarkers

Інфаркт міокарда (ІМ) є однією із основних причин смертності й інвалідності в усьому світі. В Україні частота реєстрації ІМ є найвищою у Європейській популяції і становить близько 50 тис. випадків щорічно, що зводить цю патологію до категорії пріоритетних медично-соціальних проблем нашого суспільства. Із позиції епідеміології, частота нових випадків ІМ може розглядатися, з одного боку, як показник, який відображає розповсюдженість ІХС у популяції, із іншого - як показник якості роботи системи охорони здоров'я загалом [47].

Згідно третього універсального визначення, термін інфаркт міокарда використовується у разі наявності доведеного некрозу міокарда внаслідок гострої тривалої ішемії міокарда [46]. Власне, із некрозом й наступним фіброзом міокарда пов'язана активація структурно-геометричної перебудови камер серця, яка обумовлює цілу низку проблем у післяінфарктному періоді. У віддаленні терміни ІМ прогноз виживання хворих визначається розвитком та наростанням серцевої недостатності (СН), основу якої становить дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) [34]. При цьому слід враховувати, що від моменту клінічної маніфестації міокардіальної дисфункції значно погіршується прогноз і суттєво знижується якість життя пацієнта (приблизно половина цих пацієнтів помирає впродовж 4-х років, а смертність серед хворих із маніфестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) в 10 разів більша від загальної популяції), що надає цій проблемі особливого медично-соціального статусу [8]. Окрім цього, у зв'язку із удосконаленням методів терапії суттєво

знизилася смертність хворих із ІМ. Більш успішне лікування гострого ІМ призвело до збільшення кількості хворих, які вижили після великих та повторних інцидентів, внаслідок чого суттєво зросла кількість пацієнтів із післяінфарктною дисфункцією ЛШ і ознаками ХСН. Слід зауважити, що саме цій проблемі сьогодні приділяється величезна увага дослідників, оскільки попередження розвитку та підвищення ефективності лікування післяінфарктної міокардіальної дисфункції (МД) надасть можливість суттєво збільшити тривалість та підвищити якість життя пацієнтів із ІМ.

Велика роль у прогнозуванні перебігу післяінфарктного періоду належить гемодинамічним показникам, які визначаються за даними трансторакальної ехокардіографії. Одним із ключових індикаторів тяжкості дисфункції міокарда у пацієнтів із ХСН є величина фракції викиду (ФВ) ЛШ, яка характеризує його скорочувальну здатність [18]. У відповідності до діючих клінічних угод, величина ФВ ЛШ <45% розглядається як знижена [2]. За думкою більшої кількості дослідників, саме пацієнти зі зниженою, на відміну від хворих зі збереженою ФВ, поза залежністю від її етіології мають значно нижче 5-річне виживання, вищий ризик летальних наслідків і вищу частоту госпіталізації [2]. Разом із тим позитивна динаміка ФВ на тлі лікування ХСН (досягнення величини >45%) асоціюється із суттєво вищим виживанням [9]. Із іншого боку, за ствердженням Ю.В. Белова і співавт. [4], саме обсяг ЛШ, а не ФВ, є найбільш значущими прогностичними критерієм у хворих, які перенесли ІМ. Автори вважають, що "граничне" значення компенсаційного збільшення кінцево-діастолічного обсягу (КДО) ЛШ є у межах $182,7 \pm 3,28$ мл. При збільшенні цієї межі подальша адаптація виходить за рамки компенсаційної, що веде до подальшого наростання дисфункції ЛШ і маніфестацію ХСН [4]. Думку про те, що збільшення обсягів і пов'язана із цим зміна конфігурації ЛШ є прогностично несприятливими чинниками у хворих із перенесеним ІМ, підтримують й інші дослідники [23]. Так, виявлення збільшення кінцево-систолічного обсягу (КСО) у ранні терміни ІМ розглядають як потужний незалежний чинник несприятливого перебігу захворювання. При оцінці прогностичного значення змін структурно-функціональних параметрів ЛШ чітко доведено, що прогностична

цінність ФВ становить 46,6%, водночас, коли величина КДО - 59,0%, а КСО - 82,9% [3]. Дещо іншої думки притримуються І.М. Сметаніна і співавт. [40], які при оцінці прогностичного значення функціональних параметрів у хворих із перенесеним ІМ визнали той факт, що клінічні ознаки СН у ранні терміни ІМ мають значно більше значення для прогнозу смерті і повторного ІМ у цих пацієнтів.

На сьогодні із метою детекції глобальної контрактильності міокарда ЛШ застосовують метод оцінки ступеню та швидкості деформації стінок ЛШ (Strain imaging) [20]. При цьому більшість дослідників довели тісну асоціацію між величиною глобальної ФВ і зниженням швидкості позовдовжньої і/або циркулярної деформації ЛШ [20]. Окрім цього, доведеним фактом є пряма асоціація між порушеннями деформації стінок ЛШ й рівнем циркулюючого натрійуретичного пептиду (NT-pro-MHUP) [34], а також, її предикторна цінність у хворих із ХСН у відношенні кардіоваскулярної і загальної смертності та повторної госпіталізації поза залежністю від її етіології [51].

Одним із критеріїв несприятливих наслідків після перенесеного ІМ, в тому числі й наростання ХСН, є міокардіальна гіперекспресія нейро- і імуномедіаторів, яка продовжується в періінфарктній ділянці тривалий час, визначаючи темпи наростання післяінфарктного ремоделювання: кардіогемодинамічного, електрофізіологічного, імунзапального і нейрогуморального [12].

Саме тому, як інформаційні, діагностичні і прогностичні критерії розглядають різні біомаркери. Їх класифікують як маркери: 1. нейрогуморальної активації або біомеханічного стресу; 2. міокардіального пошкодження; 3. ремоделювання позаклітинного матриксу або експансії позаклітинного матриксу; 4. маркери-медіатори запалення і 5. енергетичного дефіциту. Прогностичні можливості біомаркерної ідентифікації пацієнтів із різними варіантами ХСН далеко неоднозначні. Отож, високою предикторною цінністю для хворих із найбільш проблемною формою ХСН (СН зі зниженою ФВ) володіють лише маркери біомеханічного стресу (насамперед, NT-pro-MHUP), міокардіального ушкодження (насамперед, тропонін) і системного запалення (С-реактивний протеїн) [39], водночас, як біомаркери, які характеризують експансію позаклітинного матриксу

більшою мірою допомагають визначати ризик пацієнтів зі збереженою ФВ [49]. Отже, із метою оцінки характеру перебігу міокардіальної дисфункції та стратифікації ризику хворих із ХСН вибір прогностичного біомаркеру залежить, передовсім, від характеру дисфункції міокарду.

Як найбільш перспективний біомаркер у прогнозуванні перебігу та несприятливих наслідків у хворих із міокардіальною дисфункцією є мозковий натрійуретичний пептид (МНУП). Посилення механічного навантаження на ЛШ призводить до нейрогуморальної активації й індукує утворення попередника МПУП, який розщеплюється на два основні циркулюючі компоненти: біоактивний МНУП і N-кінцевий фрагмент (NT-pro-MHUP). Внаслідок тривалішого біологічного життя він є потенційним і більш надійним біомаркером у діагностиці міокардіальної дисфункції і СН. При цьому, як МНУП, так й NT-pro-MHUP зберігають своє прогностичне значення для пацієнтів із ХСН незалежно від величини ФВ [39]. Відомо, що МНУП є найбільш раннім і чутливим маркером систолічної дисфункції міокарда, а його рівень збільшується раніше, ніж реагують функціональні ехокардіографічні показники, такі як: серцевий викид, ФВ й об'єми ЛШ [45]. Натомість збільшення рівня NT-pro-MHUP асоціюється зі зростанням серцево-судинної смерті, госпіталізації з приводу гострої декомпенсації ХСН, зростанням необхідності у трансплантації серця. В останньому випадку прогностична цінність нейрпептиду перевищила такі параметри, як величина ФВ ЛШ, пікове споживання кисню (VO_2) і прогностичний бал за шкалою виживання при СН (Heart Failure Survival Scale) [25].

Значне збільшення рівня МНУП виявлено при гострому ІМ. При цьому рівень МНУП виступив як високоінформаційний предиктор розвитку систолічної дисфункції ЛШ, повторного ІМ і раптової смерті [45]. Результати дослідження S. Talwar і співавт. [43], демонструють значно вищий рівень NT-pro-MHUP при ІМ передньої, у порівнянні із нижньою локалізацією, що і пояснює більш тяжкий перебіг переднього ІМ та більш частий розвиток післяінфарктної дисфункції ЛШ. На сьогодні впроваджується спроба розширити застосування МНУП, як сурогатного маркера контролю фармакотерапії ХСН і об'єктивного індикатора функціонального статусу пацієнтів. Слід

сказати, що дані більшої кількості аналізів наводять досить суперечливі результати та піднімають питання: а що є більш прогностично цінним - вихідний рівень МНУП та його попередника чи динаміка цих показників на тлі лікування? [1]. Очікується, що результати низки досліджень (RABBIT, BATTLE-SCARRED, STARS), певним чином, допоможуть з'ясувати, наскільки інформаційні рівні МНУП як сурогатний маркер оцінки ефективності терапії ХСН та чи впливатимуть вони на вибір терапевтичних мішеней. Висока міжіндивідуальна варіація рівнів МНУП може стати принциповою причиною багатьох хибно позитивних і хибно негативних результатів [11]. Досить цікавим на сьогодні є вивчення кореляцій між рівнями вказаних біоактивних метаболітів у сечі та крові.

До біомаркерів ураження міоцитів належать тропоніни (Тп), білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти, і легкий ланцюг-1 міозину. Безперечний інтерес дослідників і практиків серед цих маркерів викликає Тп. Низкою медичних асоціацій ухвалено застосування Тп не лише для діагностики ІМ, але й прогнозування його клінічних наслідків [7]. Елевація циркулюючих ізоформ ТпІ і ТпТ у пацієнтів із маніфестованою дисфункцією міокарда без ІМ описана як для хронічної, так і гострої СН [16]. Дослідниками виявлено пряму негативну асоціацію між рівнем ТпІ і величиною ФВ. Слід звернути увагу на те, що елевація плазматичного пулу ТпІ і ТпТ при цьому була достатньо скромною і становила $<0,1$ мкг/л і $<0,9$ мкг/л, відповідно [16]. Отож, клінічне значення підвищення плазматичного пулу Тп для хворих, які перенесли ІМ, зазвичай розглядають у фокусі прогнозування ризику кардіоваскулярної смерті й інших несприятливих наслідків [28].

Низка дослідників визнають той факт, що наростання СН супроводжується інтенсифікацією процесів кардіоваскулярного ремоделювання, зміною цитоархітекτονіки і конфігурації порожнини серця, гіпертрофією і апоптозом кардіоміоцитів, експансією позаклітинного колагенового матриксу [15]. Усі ці процеси чинять індукуючий вплив як на секрецію Тп І/Т, так і на вивільнення зв'язаної із міофібрилами фракції, що відбувається при порушенні структури мембран кардіоміоцитів [36]. Можна було припустити, що рівень Тп повинен корелювати із іншими маркерами біохіміч-

ного стресу міокарда, особливо із вмістом МНУП [19]. У подальшому ця гіпотеза знайшла своє повне підтвердження у численних клінічних дослідженнях [16]. Натомість, повною мірою патофізіологічні причини елевації Тп І/Т у хворих із перенесеним ІМ (поза фазою некрозу) залишаються не зовсім зрозумілими [3]. Також на сьогодні широко дискутується прогностичне значення елевації Тп у відношенні до фатальних наслідків у хворих із ХСН. Результати проведених досліджень демонструють як позитивні, так й негативні результати [16].

Деякі дослідники пропонують проводити моніторинг рівня Тп І/Т у пацієнтів із маніфестованою ХСН із метою додаткової оцінки ризику несприятливого прогнозу і повторної госпіталізації внаслідок гострої декомпенсації СН. Рівень Тп є додатковим компонентом у складі мультимаркерної діагностики, що ґрунтується, насамперед, на визначенні МНУП або NT-pro-MHUP у плазмі крові. За даними W.L. Miller і співавт. [29] елевація концентрації ТпТ $>0,01$ нг/мл у хворих із ХСН призводила до 3-4-разового підвищення ризику летальних наслідків, потребі у трансплантації серця та ургентній госпіталізації ($p=0,02$). Ізольоване підвищення концентрації МНУП супроводжувалося лише суттєвим погіршенням віддаленого прогнозу ($OR=5,09$; $p<0,001$). При детекції елевації рівня обох маркерів величина відносного ризику зростала у 8,6 рази ($p<0,001$) незалежно від віку і статі пацієнтів. Виходячи із цього, дослідники прийшли до висновку, що моніторування плазматичного пулу МНУП і ТпТ надає цінну інформацію стосовно прогнозу пацієнтів із ХСН, дозволяє модифікувати стратегію профілактики і лікування, а також своєчасно прийняти рішення про хірургічне лікування та трансплантацію серця.

E.R. Perna і співавт. [37] демонструють існування тісної асоціації між підвищенням рівня ТпТ ($>0,02$ нг/мл) і ризиком наростання СН ($OR=2,1$; 95% ДІ=1,1-4,1) у хворих зі стабільною ХСН. Дослідники переконують, що рівень ТпТ може використовуватись як ранній маркер погіршення перебігу ХСН. Такої ж думки притримуються й інші дослідники, які пов'язують зростання рівня Тп із ризиком декомпенсації ХСН, потребою в ургентній госпіталізації та трансплантації серця [17].

За даними низки досліджень [48] підвищення рівня ТпТ $>2,8$ мкг/л асоціюється зі зниженням ФВ ЛШ $<40\%$. У аналогічному дослідженні [6] доведено прямий зв'язок між ТпТ $>2,98$ мкг/л і ФВ $<40\%$. Зростання рівня С-реактивного протеїну >10 мг/л на тлі паралельного збільшення показника ТпТ $>0,01$ мг/л є несприятливим прогностичним чинником щодо наростання міокардіальної дисфункції.

На сьогодні доведено, що структурне ремоделювання міокарда характеризується певними змінами у концентрації деяких біохімічних маркерів матричного ремоделювання, серед яких особливий інтерес викликають матриксні металопротеїнази (ММ) і їх тканинні інгібітори (ТІММ). Вони характеризують експансію позаклітинного матриксу [41]. Результати Фремінгемського дослідження засвідчили, що підвищення ММ-9 у плазмі крові асоційоване із більш тяжким ремоделюванням ЛШ і зростанням КДР за даними ехокардіографії [42]. Дослідники свідчать про доволі низьку скринінгову чутливість визначення цього параметру через його дуже низькі й майже непридатні для детекції цифри у відносно асимптомних осіб. У інших дослідженнях показано, що поліморфізм генів ММ-3 і ММ-9 більшою мірою впливає на прогноз пацієнтів зі систолічною дисфункцією ЛШ, аніж формальне визначення цих чинників [31]. Також доведено зворотну асоціацію рівня ТІММ із характером функціонального стану міокарда і ремоделювання ЛШ [33].

Певна увага дослідників сьогодні приділяється оцінці рівня альдостерону в хворих із перенесеним ІМ, активація якого специфічна для післяінфарктної дисфункції ЛШ [13]. Роль збільшеного рівня альдостерону при ІМ можливо представити з позиції впливу нейрогормону на кардіопроліферативні процеси. Загибель частини кардіоміоцитів у результаті некрозу є пусковим чинником активації міокардіальної РААС, що веде до надмірного утворення аніотензину II і альдостерону, які стимулюють утворення колагену і фіброзної тканини із подальшою перебудовою структури і геометрії ЛШ [13]. Л.А. Лапшина та співавт. [24] виявили значно вищий рівень альдостерону в хворих із перенесеним ІМ, в порівнянні із хворими з ІХС без ІМ в анамнезі.

М. Hayashi і співавт. [12] демонструють зростання інтраміокардіального синтезу альдо-

стерону при гострому ІМ і позитивний зв'язок між рівнем альдостерону і індексом КДО ЛШ як показника ремоделювання через місяць після ІМ. Відомо, що підсилення інтраміокардіальної продукції альдостерону корелює з рівнем проколагену III типу - високочутливим маркером проліферації фібробластів і активації міокардіального фіброзу [26]. Результати дослідження Л.М. Бабій і співавт. [22] свідчать про тісний зв'язок рівня альдостерону з толерантністю до фізичного навантаження в віддалені строки (через 2 роки) перенесеного ІМ. Дослідниками визначений позитивний кореляційний зв'язок рівня альдостерону з КДО ($r=0,47$), КСО ($r=0,57$), іММЛШ ($r=0,42$) і негативний - з ФВ ЛШ ($r=-0,50$) та дистанцією на пробі з 6-хвилинною ходьбою ($r=-0,67$). Негативний вплив альдостерону на прогноз хворих із ІМ пов'язують з активацією синтезу колагену і розвитком фіброзу, ремоделюванням інтерстиційного матриксу і підвищенням жорсткості шлуночків, активацією апоптозу кардіоміоцитів і втратою скорочувальних елементів міокарда, порушеннями електролітного балансу і розвитком електричної нестабільності міокарда [27].

Доволі перспективним агентом, що активно вивчається останній час, є галектин-3. Клінічні спостереження щодо зв'язку рівня галектину-3 з міокардіальною дисфункцією і ремоделюванням ЛШ, були опубліковані ще в 2004 році [21]. Багато експериментальних доказів свідчать про те, що галектин є ключовим гравцем у патогенезі фіброзу. Опубліковано роботи про роль галектину-3 при печінковому і нирковому фіброзі [14]. В інших роботах доведена роль галектину-3 в розвитку фіброзу міокарда і дисфункції ЛШ у хворих із ХСН [30]. У проведених дослідженнях показана роль галектину як предиктора наростання ХСН і несприятливого прогнозу цих хворих. Беручи до уваги факт наявності посиленої регуляції галектину-3 у хворих із декомпенсованою ХСН, дослідники дійшли висновку, що він може бути фактором, який слід розглядати як нову мішень для терапевтичних інтервенцій при цьому патологічному стані.

Відомо, що маркери системного запалення, активація яких пов'язана з нестабільністю атеросклеротичної бляшки, можуть використовуватись для оцінки госпітального перебігу ІМ та віддаленого прогнозу [13]. Результати чисельних

досліджень свідчать про негативний вплив С-реактивного протеїну, туморнекротичного фактора (ТНФ- α), інтерлейкінів і фактору Вільбранда на перебіг ІМ у госпітальний і віддалений періоди та пряму залежність характеру післяінфарктного ремоделювання і дисфункції ЛШ від рівня цих чинників [44].

С-реактивний протеїн є білком гострої фази запалення, який не лише реагує на запальні стимули, але й має самостійний патогенетичний вплив на процеси дестабілізації атеросклеротичної бляшки, тромбоутворення та післяінфарктного ремоделювання. Джерела літератури свідчать, що підвищений рівень С-реактивного протеїну пов'язаний з погіршенням перфузії міокарда, вищою частотою ішемічних і аритмічних ускладнень, значним ризиком розвитку СН в післяінфарктний період та з високим рівнем летальності [44]. С-реактивний протеїн та пов'язана з ним активація системи комплементу призводять до пошкодження мембран кардіоміоцитів і порушення іонної проникності, підвищення внутрішньоклітинної концентрації кальцію та загибелі клітин.

У багатьох дослідженнях показано зв'язок між рівнем ТНФ- α , систолічною дисфункцією і тяжкістю клінічного перебігу ХСН [26]. У джерелах літератури є повідомлення про позитивний кореляційний зв'язок між МНУП і ТНФ- α у хворих із ХСН [38]. Слід думати, що більш високі рівні МНУП і ТНФ-? після перенесеного ІМ можуть свідчити про більш тяжку післяінфарктну дисфункцію міокарда ЛШ.

Дія ТНФ- α на ремоделювання міокарда пов'язана з активацією металопротеїназ, зменшенням експресії їх інгібіторів, експресією індукційної форми NO-синтази (NOS₂) в кардіоміоцитах і ендотелії з утворенням пероксинітрида, активацією апоптозу кардіоміоцитів [13]. Результуючими є наступні гемодинамічні і клінічні ефекти: 1) негативна інотропна дія; 2) незворотня дилатація порожнини серця і гіпертрофія кардіоміоцитів; 3) порушення ендотеліозалежної дилатації артерій; 4) активація апоптозу кардіоміоцитів і 5) прогресування міокардального ремоделювання і дисфункції.

Останнім часом досить детально вивчаються різні метаболічні (енергетичні) біомаркери розвитку і наростання міокардальної дисфункції. При цьому метаболічні порушення в багатьох ви-

падках виступають у якості початкових механізмів розвитку і наростання СН будь-якої етіології [32]. Дослідження цього напрямку є доволі перспективним, оскільки дозволяє створити теоретичні передумови для розробки диференційованої цитопротекторної терапії в хворих із післяінфарктною СН.

У хворих із післяінфарктною СН в результаті системної гіпоксії і дефіциту O₂, і відповідно, порушення процесів аеробного гліколізу, значно підвищується рівень жирних кислот (ЖК). Надмірна кількість неутілізованих ЖК ще в більшій мірі підвищує потребу міокарда в O₂ і чинить ушкоджуючу дію на мембрани і ферменти кардіоміоцитів, що сприяє суттєвому зниженню утворення макроергів [32]. Рівень вільного гліцерину крові є показником активності ліполізу тригліцеридів (відбувається не без участі ЖК), а по співвідношенню ЖК/гліцерин можливо судити про темпи утилізації ЖК. Наявність чіткої закономірності зростання рівня ЖК, разом зі зниженням вмісту гліцерину крові і, відповідно, підвищенням коефіцієнту ЖК/гліцерин по мірі поглиблення міокардальної дисфункції, говорить про порушення утилізації ЖК міокардом і може свідчити про високий ризик наростання СН у пацієнтів із перенесеним ІМ. При цьому дослідники визначили чіткий зв'язок між зростанням рівня ЖК і зменшенням рівня АТФ сироватки крові, збільшенням КДО ЛШ та тяжкістю перебігу СН. Із погляду на це коефіцієнт ЖК/АТФ запропонований як доволі інформативний додатковий тест для оцінки тяжкості післяінфарктної міокардальної дисфункції (у здорових людей показник складає 0,48±0,03 ум.од.) [32].

На сьогодні переконливо доведено чітку асоціацію міокардальної дисфункції і зниження рівня ендогенного креатинфосфату та співвідношення креатинфосфату/АТФ в міокарді, показано вірогідний вплив цих чинників на перебіг і прогноз хворих із ХСН. Продемонстровано тісну кореляцію між рівнем креатинфосфату та тяжкістю ХСН за NYHA, загальною та серцево-судинною смертністю [10]. Мультиваріантний аналіз із використанням моделі Кокса продемонстрував, що співвідношення креатинфосфат/АТФ і клас ХСН за NYHA є незалежними предикторами серцево-судинної смертності при ХСН, водночас, як ФВ ЛШ подібним предиктором не є. Останні дані

доводять провідну роль клітинного енергодефіциту в розвитку і наростанні міокардіальної дисфункції у хворих, які перенесли ІМ.

Література

1. Abdulla J., Kober L., Torp-Pedersen C. Methods of assessing the functional status of patients with left ventricular systolic dysfunction in interventional studies: can brain natriuretic peptide measurement be used as surrogate for the traditional methods? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004, 18, №3: 219-224.
2. Alsamara M., Alharethi R. Heart failure with preserved ejection fraction. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2014, 12(6): 743-750.
3. Aspromonte N., Di Tano G., Latini R. et al. Role of biomarkers for risk stratification in the tailored follow-up of heart failure patients. *G. Ital. Cardiol. (Rome)* 2010, 11(5 Suppl. 2): 17S-23S.
4. Belov Yu. V. Postinfarction remodeling of left ventricle - from conception to surgical treatment. Moscow, Lt. Novo, 2012, 194 с. Russia: (Белов Ю.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца - от концепции к хирургическому лечению. Москва, Lt. Novo, 2012, 194 с.).
5. Belov Yu. V., Varaksin V. A. Postinfarction remodeling of left ventricle: - from conception to surgical treatment. Moscow, 2002, 194 p. Russia: (Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца: от концепции к хирургическому лечению. Москва, 2002, 194 с.).
6. Ben-Dor I., Hasdai D., Behar S. et al. Prognostic implications of increased cardiac biomarkers and ST segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: lessons from the acute coronary syndrome Israeli survey (ACSIS). *Heart*, 2006, 92, 4: 547-548.
7. Berezin A. E. Heart troponins as markers of severity of myocardial dysfunction and negative prognosis in patients with heart failure (review of literature). *Ukrayinskiy medichniy chasopis*, 2013, (96): 102-109. Ukrainian: (Березин А.Е. Сердечные тропонины как маркеры тяжести миокардиальной дисфункции и неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (обзор литературы). Український медичний часопис, 2013, 4 (96): 102-109.)
8. Berezin O. E. Systolic and diastolic heart failure: two sides of one process? Review of literature. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*, 2014, 3 (101): 37-48. Ukrainian: (Березин О.Е. Систоліческая і діастоліческая серцева недостаточність: две стороны одного процесса? Обзор литературы. Український медичний часопис 2014, 3 (101): 37-48.
9. Blecker S., Agarwal S. K., Chang P. P. et al. Quality of care for heart failure patients hospitalized for any cause. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014, 63(2): 123-130.
10. Chida K., Otani H., Kohzuki M. et al. The relationship between plasma BNP level and the myocardial phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio determined by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*, 2006, 106: 132-136.
11. Givertz M. M., Braunwald E. Neurohormones in heart failure: predicting outcomes, optimizing care. *Eur. Heart J.* 2004, 25, №4: 281-282.
12. Hayashi M., Tsumamoto T., Wada A. et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation*, 2003, 107, № 20: 2525-2527.
13. Hayashi M., Tsumamoto T., Wada A. et al. Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J. Amer. Coll. Cardiology* 2001, 38 (5): 1375-1382.
14. Henderson N. C., Mackinnon A. C., Farnworth S. L. et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2008, 172, №2: 288-298.
15. Horwich T. B., Patel J., MacLellan W. R., Fonarow G. C. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. *Circulation*. 2003, 108(7): 833-838.
16. Ilva T., Lassus J., Siirilä-Waris K., Melin J. et al. (2008) Clinical significance of cardiac troponins I and T in acute heart failure. *Eur. J. Heart Fail* 2008, 10(8): 772-779.
17. Iwanaga Y., Miyazaki S. Heart failure, chronic kidney disease, and biomarkers - an integrated viewpoint. *Circ. J.* 2010, 74(7): 1274-1282.
18. Kirkpatrick J. N., Vannan M. A., Narula J., Lang R. M. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007, 50: 381-396.
19. Korff S., Katus H. A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart*, 2006, 92(7): 987-993.
20. Kraigher-Krainer E., Shah A. M., Gupta D. K. et al. PARAMOUNT Investigators Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, 63(5): 447-456.
21. Krzeslak A., Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 2004, 9, №2: 305-328.
22. L. N. Babiy, N. P. Stroganova, S. Yu. Savitskiy, U. Yu. Ostapchuk, L. F. Kisilevich, Yu. O. Homenko, I. K. Sledzevskaya. Correlation between tolerance to physical exertion, functional condition of left ventricle and level of aldosterone of blood in patients suffered from myocardial infarction by prolonged observation. *Ukrayinskiy kardiologichniy zhurnal* 2014, №2: 48-54. Ukrainian: (Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицкий, У.Ю. Остапчук, Л.Ф. Кисилевич, Ю.О. Хоменко, И.К. Следзевская. Взаимосвязь между толерантностью к физической нагрузке, функциональным состоянием левого желудочка сердца и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, при длительном наблюдении. Український кардіологічний журнал 2014, №2: 48-54.)

23. Lamas G.A., Pfeffer M.A. Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: clinical course and beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am. Heart J.* 1991, 121: 1194-1202.
24. Lapshina L.A., Nazhar Saleh Said, Shkapo V.L. Contents of aldosterone in plasma at heart failure in patients with postinfarction cardiosclerosis. *Ukr. med. Almanah*, 2003, Т. 6, № 6:84-86. Ukrainian: (Лашпина Л.А., Назар Салех Саид, Шкапо В.Л. Содержание альдостерона в плазме крови при хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Укр. мед. Альманах*, 2003, Т. 6, № 6:84-86.)
25. Latini R. Masson S., Anand I.S. et al. Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007, 116(11):1242-1249.
26. Malaya L.T., Gorb Yu.G. Chronic heart failure: achievements, problems, prospects. *Kharkiv, Torsing*, 2002. - 768 s.) Ukrainian: (Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. Харьков, Торсинг, 2002. - 768 с.)
27. Mano A., Tatsumi T., Shiraishi J. Aldosterone directly induced myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathway. *Circulation*, 2004, 10:317-323.
28. Metra M., Nodari S., Parrinello G. et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-pro BNP and cardiac troponin-T. *Eur. J. Heart Fail.* 2007, 9(8):776-786.
29. Miller W.L., Hartman K.A., Burritt M.F. et al. (2007) Serial biomarker measurements in ambulatory patients with chronic heart failure: the importance of change over time. *Circulation*, 2007, 116(3): 249-257.
30. Milting H., Ellinghaus P., Seewald M. et al. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. *J. Heart Lung Transplant.* 2008, 27, №6: 589-596.
31. Mizon-G?rard F., de Groote P., Lamblin N. et al. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction. *Eur. Heart J.* 2004, 25, №8: 688-693.
32. Molchanov S.N., Lyusov V.A., Govorin A.V., Neverov I.V. Serum lipids on early stages and morphofunctional types of heart failure in patients suffered from myocardial infarction. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2005, №5: 18-24. Russia: (Молчанов С.Н., Люсов В.А., Говорин А.В., Неверов И.В. Сывороточные липиды при различных стадиях и морфофункциональных типах сердечной недостаточности у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Российский кардиологический журнал* 2005, №5: 18-24.
33. Mukherjee R., Brinsa T.A., Dowdy K.B. et al. Myocardial infarct expansion and matrix metalloproteinase inhibition. *Circulation* 2003, 107, №4: 618-625.
34. Nechesova T.A., Korobko I.Yu., Kuznetsova N.I. Remodeling of left ventricle: pathogenesis and methods of estimating. *Meditinskije novosti* 2008, 11:7-13. Russia: (Нечесова Т.А., Коробко И.Ю., Кузнецова Н.И. Ремоделирование левого желудочка: патогенез и методы оценки. *Медицинские новости* 2008, 11: 7-13.
35. Obaid F.A., Maskon O., Abdolwahid F. Systolic function and intraventricular mechanical dyssynchrony assessed by advanced speckle tracking imaging with N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide for outcome prediction in chronic heart failure patients. *Sultan Qaboos Univ. Med. J* 2013, 13(4): 551-559.
36. Parmacek M.S., Solaro R.J. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004, 47(3): 159-176.
37. Perna E.R., Mac?n S.M., Cimbaro Canella J.P. et al. Minor myocardial damage detected by troponin T is a powerful predictor of long-term prognosis in patients with acute decompensated heart failure, *Int. J. Cardiol.* 2005, 99(2): 253-261.
38. Rauchhaus M., Koloczek V., Florea V. et al. The relationship between tumor necrosis factor a and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Failure* 1999, № 1 (Suppl.): 203.
39. Santhanakrishnan R., Chong J.P., Ng T.P. et al. Growth differentiation factor 15, ST-2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2012, 14: 1338-1347.
40. Smetanina I.N., Deev A.D., Logutov Yu.A. i dr. There are most significance of clinical signs of heart failure in early terms of myocardial infarction for prediction of death and recurring of myocardial infarction than echocardiography examination. *Kardiologiya* 2001, 9: 11-16. Russia: (Сметанина И.Н., Деев А.Д., Логутов Ю.А. и др. Клинические признаки сердечной недостаточности в ранние сроки инфаркта миокарда имеют большее значение для предсказания смерти и повторного инфаркта, чем результаты эхокардиографического обследования. *Кардиология* 2001, 9: 11-16.)
41. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol. Rev*, 2007, 87, №4: 1285-1342.
42. Sundstrom J., Evans J.C., Benjamin E.J. et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004, 109, №23: 2850-2856.
43. Talwar S., Squire I.B., Downie P.F. et al. Profile of plasma N-terminal pro BNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur. Heart J.* 2000, 21: 1514-1521.
44. Tashchuk V.K., Iashchuk T.O. Acute coronary syndrome: predictors of unfavorable events. *Prakticheskaya angiologiya*, 2009, 6 (2): 7-11. Ukrainian: (Ташук В.К., Лашчук Т.О. Гострый коронарный синдром: предикторы неблагоприятных событий. *Практическая ангиология*, 2009, 6 (2): 7-11.)
45. Tereshchenko S.N., Pavlikova E.P., Meray I.A., Moiseev V.S. Brain natriuretic peptide and heart failure. *Kardiologiya*, 2002, 8: 57-62. Ukrainian: (Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Мерай И.А., Моисеев В.С. Мозговой натрийуретический пептид и сердечная недостаточность. *Кардиология*, 2002, 8: 57-62.)

- кий гормон и сердечная недостаточность. Кардиология, 2002, 8: 57-62.)
46. Third universal definition of myocardial infarction. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal 2013, №2(100), prilozhenie 1:16).Russia: (Третье универсальное определение инфаркта миокарда. Российский кардиологический журнал 2013, №2(100), приложение 1:16.)
 47. V.M. Kovalenko, V.M. Kornatskiy. Circulation system diseases as medical-social and social-politic problem. Analitichno-metodichniy posibnik za red. V.M. Kovalenka, V.M. Kornatskogo, Kiyiv, 2014: 279 p. Ukrainian:(В.М. Коваленко, В.М. Корнацкий. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького, Київ, 2014: 279 с.
 48. Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Demidova A.L. i dr. Meaning of detection of heart troponins in myocardial damages. Sertse i sudini, 2005, № 4: 114-119. Ukrainian: (Вату́тин Н.Т., Кали́нкина Н.В., Де́мидова А.Л. и др. Значение определения сердечных тропонинов при повреждениях миокарда. Серце і судини, 2005, № 4: 114-119.
 49. Wong T.C., Piehler K.M., Kang I.A. et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission. Eur. Heart J. 2014, 35(10): 657-664.
 50. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2013, 62(16): 147-239.
 51. Zhang K.W., French B., May Khan A. et al. Strain improves risk prediction beyond ejection fraction in chronic systolic heart failure. J. Am. Heart Assoc. 2014, 3(1): e000550.