

## ВЛИЯНИЕ ИВАБРАДИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ, КОРОНАРНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПЕРФУЗИЮ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИБС, АССОЦИИРОВАННОЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.А. Гарганеева, С.М. Багреева

Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск  
E-mail: aag@cardio.tsu.ru, bagreeva.s@mail.ru

## INFLUENCE OF IVABRADINE ON THE CLINICAL COURSE, CORONARY INSUFFICIENCY AND MYOCARDIAL PERFUSION IN PATIENTS WITH CHD, ASSOCIATED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE

A.A. Garganeeva, S.M. Bagreeva

Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Целью исследования явилось изучение антиангинальной эффективности ингибитора If-каналов ивабрадина и влияния его на миокардиальную перфузию у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ. В исследование включено 39 пациентов с ИБС и ХОБЛ. Проведены общеклинические и специальные методы обследования (ЭхоКГ, нагрузочные тесты, радионуклидные исследования и спирометрия). Методом случайной выборки пациенты были разделены на 2 группы. В обеих группах пациенты получали традиционную терапию, но пациенты 1-й группы дополнительно принимали ивабрадин. На фоне проводимой терапии отмечено улучшение клинических проявлений стенокардии в виде уменьшения ангинозных эпизодов, потребности в короткодействующих нитратах; увеличение физической толерантности и перфузии миокарда. В группе пациентов, принимавших ивабрадин, положительная динамика клинических проявлений коронарной недостаточности была более выражена по сравнению с пациентами 2-й группы. По данным спирометрии ни в одной группе не отмечено ухудшения функции внешнего дыхания.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ивабрадин (Кораксан), перфузия миокарда, частота сердечных сокращений (ЧСС).

The aim of the research was to study antianginal effectiveness of If-channel inhibitor and its influence on myocardial perfusion in patients with CHD associated with COL. The study was undertaken in 39 patients with CHD and COL. General clinical and special research methods were used (echocardiography, loading test, radioisotopic examination, spirometry). With the help of random sampling technique patients were divided into 2 groups. Patients of both groups were treated with traditional medicine, but 1st group patients also received ivabradine. The given therapy led to the improvement of clinical implications of stenocardia manifested in the reduction of anginal episodes and short-range nitrates need, increase in physical tolerance and myocardial perfusion. Positive dynamics of clinical implications of coronary insufficiency was more expressed in patients who received ivabradine, than in 2nd group patients. According to spirometry data none of the groups displayed worsening of external respiration function.

**Key words:** ischemic heart disease (IHD), chronic obstructive lung disease (COL), ivabradine (Coraxan), myocardial perfusion, cardiac rate (CR).

### Введение

Широкая распространенность стабильной стенокардии (СС), высокий риск развития неблагоприятных последствий, в том числе ИМ выдвигают эту форму ИБС в ряд приоритетных направлений здравоохранения. В России от болезней органов кровообращения ежегодно умирают более 1 млн человек [1].

По результатам широкомасштабного эпидемиологического исследования впервые продемонстрировано, что в популяции пациентов с ИБС частота сердечных сокращений (ЧСС) в покое является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности [2].

Распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в мире также весьма высока и

составляет среди мужчин 9,3, а среди женщин – 7,3 случая на 1 тыс. населения. Однако только 25% случаев ХОБЛ выявляется на ранних стадиях ее развития. В то же время смертность от ХОБЛ в мире с 1960 по 1996 г. возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз – у женщин, а в 2002 г. данная патология по данным Всемирной организации здравоохранения стала причиной смерти 2 млн 740 тыс. больных [3].

В России болезни органов дыхания занимают 4–5-е место среди всех причин смертности после сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и травм. По эпидемиологическим данным число больных ХОБЛ в стране, возможно, превышает 11 млн человек [3].

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности

больных с ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые события. Сердечно-сосудистые заболевания обнаруживаются не менее чем у 50% больных ХОБЛ, в то время как наличие последней повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [4].

В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между снижением показателя объема форсированного выдоха за 1 секунду ( $ОФВ_1$ ) и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании D.J. Hole и соавт. (1996), наблюдавших за когортой больных более 15 тыс. человек в течение 15 лет, показатели  $ОФВ_1$  ниже 73–75% были ассоциированы с повышением риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 26% у мужчин и на 24% – у женщин, причем низкий показатель  $ОФВ_1$  влиял на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения. Примечательно, что атрибутивный риск низкого  $ОФВ_1$  в развитии летальности от ИБС (24–26%) был сравним с атрибутивным риском гиперхолестеринемии (21–25%) [5, 6].

В другом крупном исследовании (Lung Health Study, 2002), в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения на протяжении 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности составила 25%. При снижении  $ОФВ_1$  на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал (с учетом поправок на пол, возраст, курение и проводимую терапию) на 28%, риск нефатальных коронарных событий – на 20%. Все приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний могут быть общие факторы риска – курение, возраст, дисфункция сосудистого эндотелия, а также прием некоторых лекарственных средств, повышающих симпатическую активность нервной системы ( $\beta_2$ -агонисты и др.) [7].

Тот факт, что прогностическое значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) было показано вне зависимости от терапии  $\beta$ -блокаторами, подчеркивает значимость нового терапевтического подхода в лечении ИБС, направленного исключительно на хронотропную активность сердца.

На сегодняшний день существуют 3 группы препаратов для контроля ЧСС: бета-адреноблокаторы (БАБ), недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов и If-ингибиторы, единственным представителем которых является ивабрадин. Лидирующее место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний по праву принадлежит  $\beta$ -адреноблокаторам. Однако далеко не всем пациентам возможно назначение препаратов данной группы в связи с наличием у них побочных эффектов, таких, как возможность провокации бронхоспазма, повышение гиперреактивности бронхов, уменьшение бронхолитического действия бета<sub>2</sub>-адреномиметиков. В большей степени это характерно для некардиоселективных БАБ. Использование кардиоселективных бета<sub>1</sub>-адреноблокаторов в больших дозах увеличивает риск блокады бета<sub>2</sub>-рецепторов дыхательных путей. В силу этих обстоятельств около 50%

больных со стенокардией не имеют возможности принимать  $\beta$ -адреноблокаторы, в том числе 37,2% из них – пациенты с заболеваниями бронхо-легочной системы.

Наряду с контролем ЧСС немаловажным в лечении ИБС является и антиангинальное действие назначаемых препаратов. Однако при использовании препаратов, обладающих гемодинамическим эффектом, могут возникать определенные трудности, связанные с частым развитием побочных эффектов и развитием толерантности, нередко приводящих к отмене препарата и замене его другим. Существует целый ряд противопоказаний и предосторожностей в применении любого из классов так называемых «гемодинамических» препаратов.

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов пролонгированного действия часто являются препаратами выбора при лечении сочетанной патологии. Являясь периферическими вазодилататорами, они более эффективны при наличии гипоксической периферической вазоконстрикции, как правило, имеющей место у больных с ХОБЛ, однако их использование сопряжено с возможным развитием гипотонической реакции, что ограничивает их назначение пациентам с нормальными и низкими цифрами артериального давления.

При наличии противопоказаний к назначению бета-блокаторов, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и национальными рекомендациями, для лечения пациентов со стабильной стенокардией (СС) может быть использована новая стратегия лечения – применение ивабрадина (Кораксан, Servier, Франция), имеющего принципиально новый механизм действия [8, 9].

Препарат специфически связывается с f-каналами синусового узла и селективно подавляет ионный If-ток. Если рассмотреть клетку синусового узла, можно выделить несколько ионных каналов, расположенных в клеточной мембране:  $K^+$  каналы, медленные и быстрые  $Ca^{2+}$  каналы и f-каналы. Ионные каналы определяют различные ионные токи, влияющие на спонтанную деполяризацию синусового узла. Как известно, f-каналы находятся в открытом состоянии во время спонтанной медленной диастолической деполяризации, в результате чего происходит транспорт катионов  $Na^+$  и  $K^+$  в цитоплазму, который и лежит в основе If-тока, направленного внутрь клетки. F-каналы переходят в закрытое состояние при возникновении потенциала действия (фаза быстрой деполяризации). Ионный If-ток, таким образом, является ключевым фактором, определяющим угол наклона кривой спонтанной диастолической деполяризации [10].

Согласно литературным данным, любое замедление диастолической деполяризации приводит к снижению ЧСС, а это, с одной стороны, приводит к увеличению времени диастолического наполнения, оптимизируя коронарный кровоток и повышая доставку кислорода к миокарду, с другой стороны, снижение ЧСС, уменьшая работу сердца, сокращает потребность миокарда в кислороде.

Вместе с тем на настоящий период времени отсутствуют данные, касающиеся влияния ингибции If-каналов синусового узла на перфузию миокарда у больных ИБС. Кроме того, нет четких рекомендаций, касающихся со-

временных подходов к лечению больных с коморбидной патологией, в том числе ИБС, сочетающейся с ХОБЛ.

Цель исследования: изучение антиишемической и антиангинальной эффективности ингибитора I $\beta$ -каналов ивабрадина и влияния его на миокардиальную перфузию у больных ИБС, ассоциированной с ХОБЛ.

## Материал и методы

В исследование включено 39 пациентов, в том числе 23 мужчины (средний возраст – 59,5±7,2 года) с ИБС, стабильной стенокардией II–III функционального класса (по классификации Канадской ассоциации кардиологов, 1976), ассоциированной с ХОБЛ. Диагноз ИБС был верифицирован на основании данных анамнеза, физикального обследования, стандартизированных лабораторных тестов, данных инструментального обследования (регистрация стандартной ЭКГ), обзорной рентгенографии грудной клетки, эхокардиографии (ЭхоКГ), нагрузочного велоэргометрического (ВЭМ) теста, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) миокарда с <sup>99m</sup>Tc-технетрилом, рентгеноконтрастной селективной коронарной ангиографии и левой вентрикулографии. Длительность ИБС составила по группе в целом 5,8±0,9 года.

Для возможности адекватной оценки физической толерантности в исследование не включались пациенты, имеющие любые противопоказания к выполнению нагрузочных тестов, в частности ВЭМ, а также имеющие инфаркт миокарда в анамнезе, нестабильное течение стенокардии, тяжелую сердечную недостаточность, нарушения ритма сердца, требующие назначения антиаритмических препаратов, либо тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на прогноз.

В 100% случаев ИБС ассоциировалась с ХОБЛ 1–3-й стадии (GOLD, 2003), из них у 10 (25,64%) пациентов диагностирована 1-я стадия, у 22 (56,41%) – 2-я стадия и у 7 (17,95%) больных – 3-я стадия заболевания. Средняя длительность ХОБЛ составила 7,07±1,5 года. В 15 (38,47%) случаях ИБС сопутствовала артериальная гипертензия (АГ), средняя продолжительность АГ составила 8,6±2,3 года. Сахарный диабет 2-го типа диагностирован в 2 (5,13%) случаях, из них у 1 (2,57%) пациента – легкой степени, у 1 (2,57%) – средней степени тяжести. В среднем продолжительность СД составила 1,3±0,8 года. Заболевания периферических артерий были у 3 (7,7%) больных, средняя продолжительность – 2,1±0,4 года.

Проведено открытое клинически контролируемое рандомизированное исследование. Случайным образом пациенты были разделены на 2 группы.

Первой группе больных (n=20) дополнительно к традиционной терапии назначался ивабрадин (Кораксан, Servier, Франция) в дозе 5–7,5 мг 2 раза в сутки (средняя суточная доза составила 12,4±2,6 мг). Пациенты 2-й группы (n=19) принимали ранее назначенные препараты (антиангинальные, гипополипидемические, дезагрегационные, гиполипидемические, улучшающие функцию внешнего дыхания и др.). Длительность проспективного наблюдения составила 12 недель. По основным клинико-демографическим показателям по частоте назначения и сред-

Таблица 1

### Клиническая характеристика пациентов (M±m)

Показатели	1-я группа (%)	2-я группа (%)
Количество больных (муж./жен.)	20 (55%/45%)	19 (63,16%/36,84%)
Средний возраст, годы	57,5±3,6	59,2±4,5
Среднее знач-е ФК СН	2,21±0,28	2,17±1,03
САД, мм рт.ст.	139,4±10,9	148,6±11,5
ДАД, мм рт.ст.	78,6±8,9	86,8±9,2
ЧСС, уд/мин	87,7±5,6	85,4±5,9
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,4±1,28	26,1±1,4
Курение	12 (60%)	12 (63,16%)
АГ в анамнезе	9 (45%)	6 (31,58%)
СД 2-го типа легкой и средней степени тяжести	1 (5%)	1 (5,27%)
ТФН по данным ВЭМ теста, Вт	49,5±10,2	51,8±11,7
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	382,9±25,6	387,5±29,7
Суточная потребность в НТГ, таблетки	2,05 ±0,37	2±0,54

Примечание: СН – стенокардия напряжения, ФК – функциональный класс, САД, ДАД – систолическое и диастолическое артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ТФН – толерантность к физической нагрузке, НТГ – нитроглицерин.

ним дозам принимаемых препаратов группы существенно не различались между собой (табл. 1).

Эффективность терапии оценивалась по динамике клинических проявлений коронарной недостаточности: изменению частоты ангинозных приступов в неделю, потребности в короткодействующих нитратах, толерантности к физической нагрузке. Исходно и через 12 недель проводились ЭКГ, ВЭМ-проба, тест 6-минутной ходьбы, эхокардиография, ОЭКТ, спирометрия и лабораторные тесты. Оценка физической толерантности проводилась на нагрузочной стресс-системе General Electric CASE V6.01 (США). Перфузия миокарда оценивалась посредством ОЭКТ на томографической гамма-камере Omega 500 (Technicare, США–Германия) с использованием радиофармпрепаратов <sup>99m</sup>Tc-технетрила в условиях покоя и фармакологической пробы с аденозином. Влияние терапии на функцию внешнего дыхания устанавливалось по данным спирометрии, проводимой на MasterScore, Jaeger (Германия).

На проведение клинических исследований было получено разрешение Этического комитета Учреждения РАМН НИИ кардиологии СО РАМН. Решение о включении пациента в исследование осуществлялось после подписания им информированного согласия.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6,0. Рассчитывали средние величины (M), их стандартные ошибки (m), стандартные отклонения (SD) и 95% доверительный интервал. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок, при неравномерности распределения использовали непараметрический критерий Wilcoxon. Данные представлены в виде M±SD.

## Результаты и их обсуждение

В исходном состоянии пациенты 1-й группы (основной) в течение 6 мин преодолевали расстояние в среднем до  $382,9 \pm 20,7$  метра. По данным ВЭМ-пробы регистрировалось снижение физической толерантности до  $49,5 \pm 7,8$  Вт. Наиболее частыми причинами, лимитировавшими физическую толерантность в условиях ВЭМ тестирования, являлись: одышка – у 11 (55%) пациентов, ангинозная боль – у 2 (10%), усталость ног – у 14 (70%), неадекватная реакция АД – у 2 (10%), безболевого изменения на ЭКГ по ишемическому типу – у 1 (5%) пациента, общая слабость – у 3 (15%), головокружение – у 2 (10%), смешанные причины прекращения физической нагрузки – у 11 (55%) человек. В трех случаях причиной прекращения ВЭМ-пробы явилось достижение субмаксимальной ЧСС.

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению стабильной стенокардии [9] на фоне базисной терапии пациентам основной группы, которым в связи с невозможностью достичь оптимальных значений ЧСС с помощью другой пульсурежающей терапии и потребности в дополнительной антиангинальной терапии, был назначен ивабрадин, начальная доза которого составила 10 мг/сут. В дальнейшем она титровалась до максимальной эффективной дозы с учетом уровня ЧСС. После завершения периода титрования средняя доза ивабрадина составила  $12,4 \pm 2,6$  мг/сут.

В результате проводимой терапии в обеих группах отмечено уменьшение клинических проявлений коронарной недостаточности в виде урежения эпизодов стенокардии и потребности в нитратах короткого действия. В 1-й группе количество пациентов со II и III ФК стенокардии уменьшилось на 21,6% ( $p=0,05$ ), что привело к увеличению больных с I ФК и без эпизодов стенокардии. Во 2-й группе положительная динамика клинических проявлений коронарной недостаточности была менее выражена по сравнению с 1-й группой: количество больных со II и III ФК стенокардии уменьшилось лишь на 13,9% ( $p=0,12$ ).

Установлен факт выраженной антиангинальной эффективности 12-недельной терапии ивабрадином, о чем свидетельствовало достоверное уменьшение количества приступов стенокардии (на 41,68%;  $p=0,001$ ) и суточной потребности в НТГ (на 34,6%;  $p=0,04$ ) у пациентов 1-й группы, в то время как во 2-й группе достоверного антиангинального эффекта на фоне терапии не установлено (табл. 2).

Улучшению клинического состояния пациентов соответствовало и увеличение физической работоспособности. Так, в 1-й группе наблюдался прирост физической толерантности на  $33,2 \pm 2,3\%$  по данным ВЭМ-пробы и на  $17,4 \pm 3,5\%$  – по данным 6-минутного теста ходьбы ( $p<0,05$ ), в то время как во 2-й группе значимого прироста показателей, характеризующих физическую работоспособность, не установлено:  $14,3 \pm 1,8$  и  $10,1 \pm 2,6\%$  соответственно.

Наряду с этим в группе пациентов, получавших ивабрадин, установлено явное урежение частоты сердечных сокращений с  $87,7 \pm 5,6$  до  $63,9 \pm 3,4$  уд/мин ( $p<0,001$ ), а в

Таблица 2

### Влияние ивабрадина на физическую работоспособность и коронарную недостаточность у больных стабильной стенокардией, ассоциированной с ХОБЛ (M+m)

Показатель	1-я группа (n=20)		2-я группа (n=19)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ЧСС уд./мин	$87,7 \pm 5,6$	$63,9 \pm 3,4^*$	$85,4 \pm 5,9$	$74,2 \pm 4,7$
Стенокардия/в неделю	$12,5 \pm 1,7$	$7,04 \pm 0,2^*$	$11,9 \pm 0,5$	$9,01 \pm 0,4$
НТГ/в неделю, таблетки	$5,03 \pm 0,5$	$3,29 \pm 0,05^*$	$4,98 \pm 0,7$	$3,94 \pm 0,2$
ТФН, Вт	$49,5 \pm 7,8$	$65,8 \pm 8,9^{**}$	$51,8 \pm 11,7$	$59,2 \pm 8,3$
Тест 6-минутной ходьбы, м	$363,3 \pm 25,6$	$426,5 \pm 28,4^*$	$365,4 \pm 29,7$	$402,9 \pm 26,5$

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1; \* – достоверность различий между показателями в исходном состоянии и после лечения (\* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,001$ ).

группе сравнения данный показатель изменялся в меньшей степени (с  $85,4 \pm 5,9$  до  $74,2 \pm 4,7$  уд/мин) и на фоне лечения соответствовал достаточно высоким цифрам, что, как указано выше, расценивается как неблагоприятный прогностический фактор.

На фоне 12-недельной терапии ивабрадином по данным скintiграфии миокарда с  $^{99m}\text{Tc-MIBI}$  установлено значительное уменьшение преходящего дефекта перфузии в среднем с  $6,9 \pm 1,5$  до  $4 \pm 1,7\%$  ( $p=0,03$ ), свидетельствующее об улучшении перфузии миокарда.

По данным спирометрии, ни в одной из групп не отмечено ухудшения функции внешнего дыхания.

## Выводы

Установлено положительное влияние терапии ингибитором If-каналов – ивабрадином – на миокардиальную перфузию, клинические проявления коронарной недостаточности и физическую работоспособность. На фоне терапии не отмечено ухудшения течения ассоциированной бронхолегочной патологии. Таким образом, ивабрадин может быть использован у пациентов со стабильной стенокардией, ассоциированной с хронической обструктивной болезнью легких при наличии противопоказаний или непереносимости бета-адреноблокаторов.

## Литература

1. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Щельцына Н.В. и др. Проявления метаболического синдрома при сочетании артериальной гипертензии с отдельными факторами коронарного риска // Кардиология. – 2005. – №7. – С. 27–33.
2. Ивлева А.Я. Различия фармакологических свойств бета-адреноблокаторов и их клиническое значение // Consilium medicum. – 2006. – Т. 5, №11. – С. 23–31.
3. Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и хроническая обструктивная болезнь легких // Consilium medicum. – 2006. – Т. 8, №5. – С. 14–19.
4. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2002 – Vol. 166. – P. 333–339.

5. Авдеев С.Н. Системные эффекты у больных ХОБЛ // Русский врач. – 2006. – №12. – С. 3–8.
6. Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study // Br. Med. L. – 1996. – Vol. 313. – P. 711–775.
7. Кароли Н.А., Ребров А.П. Хроническая обструктивная болезнь легких и ишемическая болезнь сердца // Клиническая медицина. – 2005. – №6. – С. 72–77.
8. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2375–2414.
9. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №6 (4). – С. 1–40.
10. Zagotta W.N., Olivier N.B., Black K.D. et al. Structural basis for modulation and agonist specificity of HCN pacemaker channels // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 200–205.

Поступила 01.04.2010

УДК: 616.127-005.4:616.124.2-089.844-089.168.1

## ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

В.А. Казаков<sup>1, 2</sup>, И.В. Суходоло<sup>2</sup>, В.М. Шипулин<sup>1</sup>, О.Н. Огуркова<sup>1</sup>, А.М. Гусакова<sup>1</sup>,  
С.С. Гутор<sup>2</sup>, А.А. Лежнев<sup>1</sup>, Т.В. Ватолина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Учреждение РАМН НИИ кардиологии СО РАМН, Томск

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава, Томск

E-mail: vkazakov@cardio.tsu.ru

## SEARCH OF MOLECULAR MARKERS OF POSTOPERATIVE REMODELING OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

V.A. Kazakov<sup>1, 2</sup>, I.V. Sukhodolo<sup>2</sup>, V.M. Shipulin<sup>1</sup>, O.N. Ogurkova<sup>1</sup>, A.M. Gusakova<sup>1</sup>,  
S.S. Gutor<sup>2</sup>, A.A. Lezhnev<sup>1</sup>, T.V. Vatolina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cardiology of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

Исследовано содержание матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinase – MMP-1, 3, 9), тканевого ингибитора MMP-1 (TIMP-1), предсердного натрийуретического пептида (pro-ANP) и мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методами твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке и плазме крови 53 больных ишемической кардиомиопатией и у 17 здоровых добровольцев. Группы были сопоставимы по возрасту. В группе больных ишемической кардиомиопатией у 37 пациентов проведено определение циркулирующих антител к миокарду в сыворотке крови методом, основанным на реакции непрямой иммунофлуоресценции. Через 1 год после оперативного лечения обследовано 27 пациентов (49,1%), у 6 из которых отмечена отрицательная динамика отдаленного послеоперационного периода. Статистический анализ полученных данных показал, что концентрация MMP-3 и MMP-9 в сыворотке крови пациентов с послеоперационным ремоделированием статистически значимо выше, чем у больных с положительным отдаленным результатом хирургического лечения ( $p=0,03$ ), что позволяет рассматривать MMP-3 и MMP-9 в качестве молекулярных маркеров послеоперационного ремоделирования левого желудочка.

**Ключевые слова:** ишемическое ремоделирование левого желудочка, молекулярные маркеры, матриксные металлопротеиназы, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

The concentration of matrix metalloproteinase (MMP-1, 3, 9), tissue inhibitor MMP-1 (TIMP-1), atrial (proANP) and brain NT-(proBNP) natriuretic peptide have been studied by the method of enzyme-linked immunosorbent assay in blood serum and plasma in 53 patients with ischemic cardiomyopathy and in 17 healthy volunteers. The groups were of the comparable age. In 37 patients from the group with ischemic cardiomyopathy there was performed identification of circulating antibodies to myocardium in blood serum by the method based on the reaction of indirect immune fluorescence. In one year after surgical treatment 27 patients (50,9%) were examined, in 6 of them there was noticed negative dynamics of the late postoperative period. Statistical analysis of the obtained data showed that concentration of MMP-3 and MMP-9 in blood serum of the patients with postoperative remodeling was significantly higher than that in patients with favourable late postoperative period ( $p=0,03$ ); this fact allows MMP-3 and MMP-9 identification as molecular markers of postoperative remodeling of left ventricle.

**Key words:** ischemic remodeling of left ventricle, molecular markers, matrix metalloproteinase, atrial and brain natriuretic peptide.