

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© Коллектив авторов, 2024  
УДК 616.127-005.8-06

А.Н. Фоменко<sup>1</sup>, И.А. Заиграев<sup>1,2</sup>, Н.П. Кротенко<sup>1</sup>✉, Ю.С. Эм<sup>1</sup>, В.С. Дадаев<sup>1</sup>,  
А.А. Дороненкова<sup>1</sup>

# Нуклеосомы, содержащие гистоны типа 3.1, – новый предиктор осложнений у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST

<sup>1</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина ДЗМ», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Фоменко Анатолий Николаевич, анестезиолог-реаниматолог; orcid.org/0009-0005-3268-8545

Заиграев Иван Андреевич, терапевт, мл. науч. сотр. отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях; orcid.org/0000-0003-2581-3051

✉ Кротенко Николай Петрович, канд. мед. наук, анестезиолог-реаниматолог, заведующий общей реанимацией; orcid.org/0000-0001-7222-0537, e-mail: npkrotenko@gmail.com

Эм Юрий Станиславович, анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением; orcid.org/0009-0005-0930-0485

Дадаев Виталий Сергеевич, анестезиолог-реаниматолог; orcid.org/0009-0002-7364-4440

Дороненкова Анастасия Алексеевна, анестезиолог-реаниматолог; orcid.org/0009-0005-4083-1030

### Резюме

**Цель.** Оценить ассоциации нуклеосом, содержащих гистоны типа 3.1 (нуклеосом НЗ.1), с осложнениями острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST).

**Материал и методы.** В проспективное одноцентровое наблюдательное пилотное исследование были включены 44 пациента с ОКСпST, поступившие в кардиологическую реанимацию за период с мая по август 2023 г. Всем больным измеряли уровень нуклеосом НЗ.1 при поступлении в стационар и через 24 ч после коронарного вмешательства (ЧКВ). Ассоциации нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ оценивались с осложнениями (смерть, острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), аритмия, высокие классы по Killip).

**Результаты.** Средний возраст больных составил  $60,6 \pm 9,6$  года. Наиболее частыми осложнениями были: кардиогенный шок (18,4%), аритмия (16,9%). II–IV классы по Killip отмечался у 20,4%. Исходный уровень нуклеосом НЗ.1 при поступлении (33,0 (15,8–101,3)) нг/мл) и после ЧКВ (65,0 (25,0–188,0 нг/мл)) значительно не отличался ( $p=0,18$ ). При анализе площади под характеристической кривой для нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ определены значимые ассоциации с ОЛЖН, II–IV классами по Killip, аритмией, ОССН. При значении уровня нуклеосом НЗ.1 до ЧКВ  $\geq 49$  и  $\geq 39$  нг/мл риск развития ОЛЖН и II–IV классов по Killip увеличивался в 16,2 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,73–151,85,  $p=0,006$ ) и 4,7 раза (95% ДИ 1,04–21,01,  $p=0,04$ ) соответственно, а значение нуклеосом НЗ.1 после ЧКВ  $\geq 59$  нг/мл увеличивало риск развития аритмии и ОССН в 1,5 раза (95% ДИ 1,1–2,0,  $p=0,018$  и 95% ДИ 1,1–1,8,  $p=0,03$  соответственно).

**Заключение.** В изученной группе больных с ОКСпST высокая концентрация нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ ассоциировалась с ОЛЖН, II–IV классами по Killip и ОССН, аритмией соответственно.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, чрескожное коронарное вмешательство, нуклеосомы, содержащие гистоны типа 3.1, нетоз, тропонин I, аритмия, острая левожелудочковая недостаточность, острая сердечно-сосудистая недостаточность, Killip

**Для цитирования:** Фоменко А.Н., Заиграев И.А., Кротенко Н.П., Эм Ю.С., Дадаев В.С., Дороненкова А.А. Нуклеосомы, содержащие гистоны типа 3.1, – новый предиктор осложнений у больных с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Креативная кардиология*. 2024; 18 (2): 183–193. DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-183-193

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 02.04.2024  
Поступила после рецензирования 06.05.2024  
Принята к печати 08.05.2024

A.N. Fomenko<sup>1</sup>, I.A. Zaigraev<sup>1,2</sup>, N.P. Krotenko<sup>1</sup> ✉, Yu.S. Em<sup>1</sup>, V.S. Dadaev<sup>1</sup>, A.A. Doronenkova<sup>1</sup>

## Nucleosomes containing histone type 3.1 – new predictor of complications in patients with ST elevation myocardial infarction

<sup>1</sup> S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Anatoliy N. Fomenko, Anesthesiologist-Intensivist; orcid.org/0009-0005-3268-8545

Ivan A. Zaigraev, Therapist, Junior Researcher; orcid.org/0000-0003-2581-3051

✉ Nikolay P. Krotenko, Cand. Med. Sci., Anesthesiologist-Intensivist, Head of Department; orcid.org/0000-0001-7222-0537, e-mail: npkrotenko@gmail.com

Yuriy S. Em, Anesthesiologist-Intensivist, Head of Department; orcid.org/0009-0005-0930-0485

Vitaliy S. Dadaev, Anesthesiologist-Intensivist; orcid.org/0009-0002-7364-4440

Anastasiya A. Doronenkova, Anesthesiologist-Intensivist; orcid.org/0009-0005-4083-1030

### Abstract

**Objective.** Evaluate associations nucleosomes containing histone type 3.1 (nucleosomes H3.1) with complications of ST elevation myocardial infarction (STEMI).

**Material and methods.** It was prospective single-center observational pilot study included 44 patients with STEMI admitted to cardiovascular intensive care unit during may-august 2023. We were measured nucleosomes H3.1 on admission and 24 hours after percutaneous coronary intervention (PCI). Associations nucleosomes H3.1 before and after the PCI. estimated with significant complications and conditions in patients with STEMI – death, acute left ventricular failure (ALVF), acute cardiovascular failure (ACF), arrhythmia, high Killip classes.

**Results.** The average age of patients was 60.6±9.6 years. The most common complications were: cardiogenic shock (18.4%), arrhythmia (16.9%). Killip II–IV classes was observed in 20.4%. Initial level nucleosomes H3.1 at admission (33.0 (15.8–101.3)) ng/ml and after PCI (65.0 (25.0–188.0)), no statistically significant differences (p=0.18).

The areas under the characteristic curve for nucleosomes H3.1 before and after PCI determined significantly associations with ALVF, Killip stage II–IV and arrhythmia, ACF respectively. Value of the level Nuk. H3.1 before PCI ≥49 and ≥39 ng/ml, the risk of ALVF and the development of Killip grades 2–4 increased 16.2 times (95% CI (1.73–151.85) p=0.006) and 4.7 times (95% CI 1.04–21.01) p=0.04, respectively, and the concentration of Nuk. H3.1 after PCI ≥59 ng/ml increased the risk of arrhythmia and ACF by 1.5 times (95% CI 1.1–2.0, p=0.018 and 95% CI 1.1–1.8, p=0.03, respectively).

**Conclusion.** In the studied group of patients with STEMI, higher level of Nuk. H3.1 before and after PCI were associated with ALVF, Killip stage 2–4 and arrhythmia, ACF respectively.

**Keywords:** acute coronary syndrome with ST-segment elevation, percutaneous coronary intervention, nucleosomes containing histone type 3.1, netosis, troponin I, arrhythmia, acute left ventricular failure, acute cardiovascular failure, Killip

**For citation:** Fomenko A.N., Zaigraev I.A., Krotenko N.P., Em Yu.S., Dadaev V.S., Doronenkova A.A. Nucleosomes containing histone type 3.1 – new predictor of complications in patients with ST elevation myocardial infarction. *Creative Cardiology*. 2024; 18 (2): 183–193 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2024-18-2-183-193

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received April 02, 2024

Revised May 06, 2024

Accepted May 08, 2024

### Введение

Нейтрофилы играют значимую роль в патофизиологии многих сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2], в частности за счет активной секреции особого типа свободной ДНК – нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs – neutrophil extracellular traps), представляющих собой деконденсированный хроматин (сети ДНК) с гистонами и гранулярными белками. NETs улавливают микробные клетки, но при

чрезмерном образовании приводят к повреждению внутренних органов, системному воспалению, усилению прокоагуляционного потенциала крови [3–6]. Повышенный уровень NETs ассоциирован с неблагоприятными исходами и коррелирует с тяжестью состояния и органной недостаточностью при тяжелом сепсисе, аутоиммунных заболеваниях [7, 8]. Атеротромбоз и иммунотромбоз являются ведущими патогенетическими механизмами развития острого инфаркта миокарда

(ОИМ), в обоих процессах также участвуют нейтрофилы, преимущественно за счет экспрессии NETs [9], которые обеспечивают основу для образования тромбов, усугубляют повреждение клеток эндотелия, регуляторные белки образования NETs – PAD4, APOE, PRMT – оказывают повреждающее действие на кардиомиоциты [9, 10]. После взаимодействия между тромбоцитами и нейтрофилами в месте разрыва бляшки во время острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКСпST) NETs способствует экспрессии тканевого фактора и индуцирует активацию тромбоцитов и дальнейшее образование тромбина, тем самым увеличивая тромбогенный потенциал крови [11].

В немногочисленных клинических исследованиях показано повышение уровня маркеров NETs при ОИМ, его корреляция с размером инфаркта, резольцией сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ), функцией левого желудочка (ЛЖ) [12–15]. Также отмечалась прогностическая роль маркеров NETs в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, летальности в когорте пациентов с ОКСпST [6]. NETs представляют перспективную терапевтическую мишень у кардиологических пациентов, что требует дальнейших исследований [6]. Нуклеосома является единицей NETs и состоит из нитей ДНК, образующих сплетение вокруг гистона. Гистоновые белки H3, H4, H2A идентифицированы как основные компоненты NETs. H3 характерен только для нейтрофилов и является молекулой-маркером образования NETs. Оценка циркулирующих H3.1-нуклеосом используется как показатель уровня NETs в плазме [16]. В данной работе был произведен анализ уровня маркера NETs – нуклеосом, содержащих гистоны типа 3.1 (нуклеосом H3.1), у больных с ОКСпST и оценена его корреляция с лабораторными, инструментальными и клиническими данными.

## Материал и методы

В одноцентровое пилотное наблюдательное проспективное исследование вошли

пациенты 18–75 лет, поступавшие в кардиологическую реанимацию Городской клинической больницы (ГКБ) им. С.С. Юдина в период с мая по август 2023 г. с диагнозом ОКСпST с клиническими проявлениями не более 12 ч, подлежащие чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Диагноз ОКСпST определялся по критериям действующих клинических рекомендаций Минздрава РФ (Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации. 2020). Работа включила в себя 44 больных.

К критериями исключения относились больные с выраженной хронической сердечной недостаточностью (IV функциональный класс (ФК) по NYHA); кардиомиопатией любого генеза; перенесшие в течение последних 2 мес перед настоящей госпитализацией инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, инсульт; не включали в исследование пациентов, имеющих при поступлении в стационар острое кровотечение, острый венозный/артериальный тромбоз, острое повреждение почек II–III стадии по KDIGO, острый инфекционный процесс, в том числе ОРВИ и новая коронавирусная инфекция. При наличии в анамнезе цирроза печени (класс C по Чайлду–Пью), терминальной хронической почечной недостаточности, аутоиммунного заболевания, приема системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантов, активного онкологического процесса, ВИЧ-инфекции, а также невозможности получения информированного согласия, больных не отбирали в исследование.

Работа одобрена локальным этическим комитетом. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

## Лабораторная диагностика

У всех больных при поступлении забирали венозную кровь для определения широкого спектра лабораторных показателей. Анализ тропонина I производили сразу при поступлении (0 ч) и через 6 ч.

Сразу при поступлении и через 24 ч после ЧКВ производили измерение концентрации нуклеосом НЗ.1 с помощью методики Nu.Q НЗ.1® (Belgian Volition SRL, Бельгия) согласно инструкции производителя.

### Статистический анализ

При статистической обработке использовали стандартные пакеты программы SPSS v.26 (SPSS Inc., США). Для определения нормальности распределения количественных переменных применяли критерии Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова, оценку эксцесса и асимметрии. Если переменные соответствовали нормальному распределению, то их значения представляли как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ). При распределении количественной переменной, отличном от нормального, их значения представляли в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25–75%). Номинальные (качественные) значения указаны в абсолютных числах (n) и процентах (%). Коэффициент Спирмена (r) использовался для оценки корреляций между переменными количественными и порядковыми (при распределении, отличном от нормального), а при нормальном распределении признака применяли коэффициент Пирсона. Для определения независимых предикторов высокого уровня свободной ДНК, в который вошли все статистически значимые корреляции ( $p < 0,1$ ), использовался парный и множественный линейный регрессионный анализы. Многомерная линейная регрессия выполнялась методом пошагового исключения. Для выявления зависимости уровня нуклеосом в отношении осложнений ОКСПСТ, значимых порядковых инструментальных переменных (предварительно преобразованных в дискретные значения) использовался анализ под характеристической кривой. Отрезную точку выбирали с учетом значений индекса Юдена и сопоставления отношения шансов для высоких и низких значений показателя. Чувствительность, специфичность, предсказательная ценность положительного и отрицательного результатов рассчитывали с помощью таблиц сопряжения. Статистически значимы-

ми считались различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в анализ, составил  $60,6 \pm 9,6$  года. Медиана индекса массы тела превосходила нормальные значения –  $28,4$  ( $26,1–32,0$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$ . Риск госпитальной летальности в основном был средним. Среди осложнений наиболее часто встречались кардиогенный шок –  $18,4\%$  случаев и аритмия –  $16,9\%$ . Летальный исход был зарегистрирован у  $8,5\%$ . Основные демографические характеристики больных с ОКСПСТ представлены в таблице 1.

У исследуемой группы больных в основном отмечалось успешное восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии: кровоток TIMI 3 после ЧКВ регистрировался у  $93,2\%$ , уменьшение элевации сегмента ST с  $4,41 \pm 2,1$  до  $1,4 \pm 1,2$  мм ( $p < 0,0001$ ). Нарушение локальной сократимости ЛЖ отмечалось в  $90\%$  случаев и отображалось в значениях фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) у данной выборки, соответствующей промежуточной  $46 \pm 12\%$ . Параметры инструментальной диагностики представлены в таблице 2.

Помимо общепринятых лабораторных показателей, у больных с ОКСПСТ производили измерение концентрации нуклеосом НЗ.1 при поступлении в стационар и через 24 ч после проведения ЧКВ (табл. 3). Уровень нуклеосом НЗ.1 в крови при поступлении составил  $33,0$  ( $15,8–101,3$ )  $\text{нг}/\text{мл}$ , а после проведения ЧКВ имелась тенденция к его росту –  $65,0$  ( $25,0–188,0$ )  $\text{нг}/\text{мл}$ , однако статистически значимых различий найдено не было ( $p = 0,18$ ) (рис. 1).

Таблица 1

#### Основные характеристики пациентов с ОКСПСТ

Table 1. Basic parameters of patients with ST elevation myocardial infarction

Показатель	Больные с ОКСПСТ (n=44)
<i>Демографические данные</i>	
Пол, мужской	33 (74,6)
Возраст, лет	$60,6 \pm 9,6$

Окончание таблицы 1

Таблица 2

Показатель	Больные с ОКСпST (n=44)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,4 (26,1–32,0)
<i>Клинические данные</i>	
Время от начала симптомов до ЧКВ, мин	180,0 (120,0–280,0)
ЧСС при поступлении, уд/мин	77,0 (70,0–87,0)
САД при поступлении, мм рт. ст.	147,6±22,6
ДАД при поступлении, мм рт. ст.	88,5±13,6
GRACE	129,0 (112,0–148,0)
Риск госпитальной летальности	
низкий	18 (42,4)
средний	20 (44,1)
высокий	6 (13,6)
<i>Данные анамнеза</i>	
ПИКС	4 (10,2)
ГБ	41 (93,2)
ХСН	6 (13,6)
Инсульт	2 (3,4)
ХОБЛ	7 (16,9)
СД	6 (13,6)
Прием постоянной терапии	35 (81,4)
<i>Осложнения ОКСпST</i>	
Кардиогенный шок	8 (18,4)
ОССН	6 (13,6)
ОЛЖН	5 (11,9)
Смерть	3 (8,5)
Аритмия	7 (16,9)
Killip, классы	
I	29 (66,1)
II	6 (13,6)
III	2 (5,1)
IV	1 (1,7)
Вазопрессорная поддержка	4 (10,2)
Длительность лечения в ОРИТ, сут	1,0 (1,0–2,0)
Длительность госпитализации, сут	6,0 (6,0–8,0)

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; ДАД – диастолическое артериальное давление; ИМТ – индекс массы тела; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; САД – систолическое артериальное давление; СД – сахарный диабет; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; GRACE – глобальный регистр острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events); Killip – классификация тяжести острого ОИМ. Результаты представлены в виде n (%), где n – число больных, M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, а также в виде медианы и межквартильного диапазона – Me (25–75%).

**Параметры трансторакальной эхокардиографии и коронароангиографии у пациентов с ОКСпST**

Table 2. Parameters of transthoracic echocardiography and coronary angiography in patients with ST elevation myocardial infarction

Показатель	Больные с ОКСпST (n=44)
<i>Инструментальные данные</i>	
Элевация ST до ЧКВ, мм	4,41±2,1
Элевация ST после ЧКВ, мм	1,4±1,2
Фракция выброса левого желудочка, %	46±12
ЛП, мм	40 (35–43)
ЛЖ, мм	49 (44–54)
КДО, мл	104 (86–123)
МЖП, мм	12 (11–13)
ЗС, мм	11 (10–12)
ПЖ, мм	31±5
TAPSE, см	1,9±0,5
СДЛА, мм рт. ст.	25 (22,0–30,0)
Нижняя полая вена, см	1,7±0,3
Нарушение локальной сократимости	39 (90)
<i>Данные коронароангиографии</i>	
TIMI до ЧКВ, %	
0	88,1
1	5,1
2	6,8
TIMI после ЧКВ, %	
1	3,4
2	3,4
3	93,2
Инфаркт-зависимая артерия	
ПМЖВ	18 (40,7)
ПКА	16 (35,6)
ОА	6 (15,3)
ПВ	3 (6,8)
ДВ	1 (1,6)

Примечание. ДВ – диагональная ветвь; ЗС – задняя стенка; КА – коронарные артерии; КДО – конечный диастолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; МНО – международное нормализованное отношение; Нижняя полая вена; ОА – огибающая артерия; ПЖ – правый желудочек; ПКА – правая коронарная артерия; ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия; СДЛА – систолическое давление легочной артерии; TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion); TIMI – шкала оценки коронарного кровотока (thrombolysis in myocardial infarction). Результаты представлены в виде n (%), где n – число больных, M±SD, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, а также в виде медианы и межквартильного диапазона – Me (25–75%).

Таблица 3

**Лабораторные параметры пациентов с ОКСпST**  
Table 3. Laboratory parameters of patients with ST elevation myocardial infarction

Показатель	Больные с ОКСпST (n=44)
Нук. НЗ.1, нг/мл	
до ЧКВ	33,0 (15,8–101,3)
после ЧКВ	65,0 (25,0–188,0)
Тропонин I, нг/мл	
при поступлении	6,9 (0,2–54,1)
через 6 ч	50,0 (19,4–27000,0)
Гемоглобин, г/л	146,0 (140,–155,0)
Гематокрит, %	41,5 (39,6–44,2)
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	
до ЧКВ	11,8±4,1
после ЧКВ	11,4 (9,6–14,8)
Нейтрофилы, 10 <sup>9</sup> /л	
до ЧКВ	8,7±3,9
после ЧКВ	8,0 (6,5–12,7)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	246,0 (208,0–280,0)
ИЛ-6, пг/мл	4,28 (2,68–7,40)
СРБ, мг/л	6,3 (1,7–12,4)
Ферритин, мкг/л	101,7 (68,4–141,2)
ОХС, ммоль/л	6,0 (5,2–6,8)
ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,9–1,3)
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,2–2,3)
ЛПНП, ммоль/л	3,7 (2,8–4,4)
АЧТВ, с	26,8 (25,6–30,1)
МНО	1,03 (0,96–1,10)
Фибриноген, мг/дл	3,6 (3,1–4,5)
Тромбиновое время, с	13,6 (12,4–14,7)
АТШ, %	82,8 (70,0–91,7)
Д-димер, нг/мл	336,5 (227,8–611,3)
Креатинин, мкмоль/л	78,0 (69,7–93,4)
Мочевина, ммоль/л	6,1 (5,4–7,0)
Мочевая кислота, мкмоль/л	326,4 (291,6–414,7)
АСТ, Ед/л	27,6 (20,0–41,3)
АЛТ, Ед/л	22,4 (17,6–35,3)
Общий белок, г/л	70,3±4,9

Окончание таблицы 3

Показатель	Больные с ОКСпST (n=44)
Альбумин, г/л	42,2±3,4
Лактат, ммоль/л	1,8 (1,3–2,3)
Индекс оксигенации	411,0 (365,0–481,0)

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АТШ – антитромбин Ш; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ИЛ-6 – интерлейкин 6; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; МНО – международное нормализованное отношение; Нук. НЗ.1 нуклеосома, содержащая гистон типа 3.1; ОХС – общий холестерин; ТГ – триглицериды; СРБ – С-реактивный белок. Результаты представлены в виде М±SD, где М – среднее значение, SD – стандартное отклонение и в виде медианы и межквартильного диапазона – Ме (25–75%).

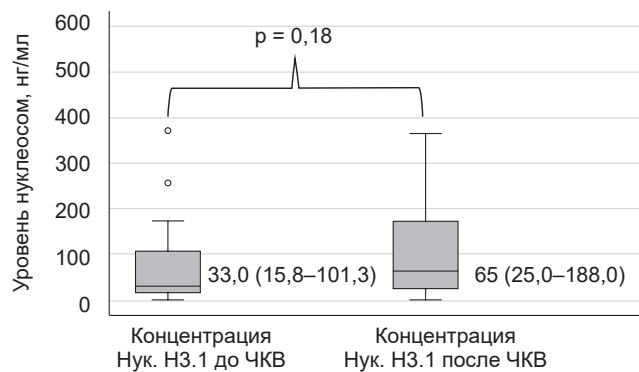


Рис. 1. Сравнение уровня нуклеосом НЗ.1 у больных с ОКСпST до и после ЧКВ

Fig. 1. Compare level nucleosomes H3.1 before and after percutaneous coronary intervention in patients with ST elevation myocardial infarction

В дальнейшем осуществлялся корреляционный анализ концентрации нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у больных с ОКСпST. Концентрация нуклеосом в крови больных с ОКСпST при поступлении показала умеренную прямую связь с длительностью пребывания в ОРИТ, уровнем ИЛ-6, количеством баллов по шкале GRACE и показателем лактата, а также обратную связь средней силы с показателями АТШ, уровнем фибриногена, ФВ ЛЖ. При оценке корреляционного анализа уровня нуклеосом у больных с ОКСпST через 24 ч после ЧКВ обнаружены прямые умеренные связи со значением лейкоцитов, размерами левого предсердия, задней стенки ЛЖ, значениями гемоглобина и гематокрита. Парадоксально, но связи нуклеосом НЗ.1 с тропонином выявлено не было. Наиболее значимые корреляционные связи отображены в таблице 4.

С помощью анализа под характеристической кривой определялась диагностическая эффективность концентрации Нук. НЗ.1 до и после ЧКВ в отношении осложнений ОКСпСТ и при наличии таковых, а также проводилось не прямое сопоставление с концентрацией тропонина (в 0 ч и через 6 ч соответственно). Выявленные значимые ассоциации уровня Нук. НЗ.1 до и после ЧКВ представлены в таблице 5 и на рисунке 2.

Для каждого осложнения, с которым имела статистически значимая ассоциация,

была определена оптимальная отрезная точка концентрации нуклеосом НЗ.1. Так, при значении уровня нуклеосом НЗ.1 до ЧКВ  $\geq 49$  и  $\geq 39$  нг/мл риск ОЛЖН и развития II–IV классов по Killip увеличивался в 16,2 раза (95% ДИ 1,73–151,85,  $p=0,006$ ) и 4,7 раза (95% ДИ 1,04–21,01,  $p=0,04$ ) соответственно, а значение нуклеосом НЗ.1 после ЧКВ  $\geq 59$  нг/мл увеличивало риск развития аритмии и ОССН в 1,5 раза (95% ДИ 1,1–2,0 и 1,1–1,8 соответственно).

Для определения влияния различных переменных на уровень нуклеосом НЗ.1 и вли-

Т а б л и ц а 4

**Корреляционный анализ концентрации нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ**

Table 4. Correlation analysis concentration nucleosomes НЗ.1 before and after percutaneous coronary intervention

Нук. НЗ.1 до ЧКВ			Нук. НЗ.1 после ЧКВ		
Показатель	$r_{xy}$	p	Показатель	$r_{xy}$	p
Дни в ОРИТ	0,4	0,007	Дни в ОРИТ	0,333	0,033
ФВ ЛЖ	-0,36	0,018	Класс по Killip	0,294	0,062
Д-димер	0,18	0,25	Д-димер	-0,19	0,91
Тропонин I			Тропонин I		
при поступлении	-0,14	0,36	при поступлении	0,015	0,92
через 6 ч	-0,58	0,71	через 6 ч	0,09	0,56
Лейкоциты	0,3	0,05	ТГМТ	-0,289	0,067
ИЛ-6	0,39	0,014	Лейкоциты	0,367	0,025
GRACE	0,39	0,009	Нейтрофилы	0,4	0,014
Фибриноген	-0,484	0,001	Калий	-0,33	0,033
САД	-0,31	0,04	ЛП	0,38	0,014
ДАД	-0,29	0,056	ЗС ЛЖ	0,374	0,018
АТ-III	-0,376	0,017	Гемоглобин	0,36	0,028
Лактат	0,365	0,015	Гематокрит	0,36	0,029

Примечание. АТ – антиромбин; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЗС – задняя стенка; ИЛ – интерлейкин; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии; САД – систолическое артериальное давление; GRACE – глобальный регистр острых коронарных событий (Global Registry of Acute Coronary Events).

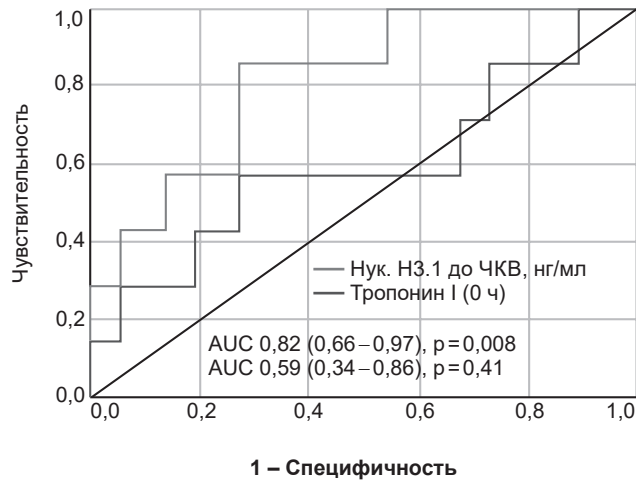
Т а б л и ц а 5

**C-статистика для концентрации нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ**

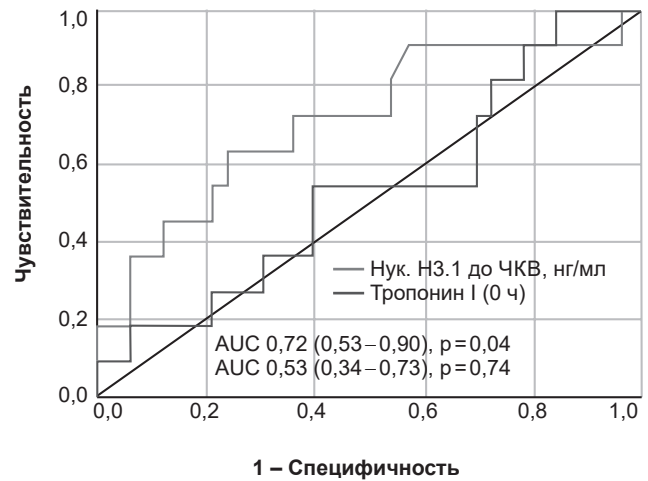
Table 5. C-satistic for concentration nucleosomes НЗ.1 before and after percutaneous coronary intervention

Концентрация Нук. НЗ.1 до ЧКВ			Концентрация Нук. НЗ.1 после ЧКВ		
Осложнение	AUC (95% ДИ)	p	Осложнение	AUC (95% ДИ)	p
ОЛЖН	0,82 (0,66–0,97)	0,008	Аритмия	0,79 (0,62–0,96)	0,018
II–IV классы по Killip	0,72 (0,53–0,90)	0,04	ОССН	0,78 (0,59–0,98)	0,03

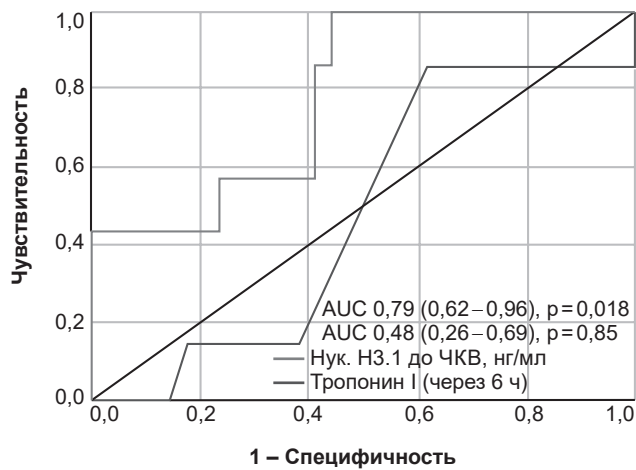
Примечание. ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность.



а



б



в

Рис. 2. Площади под характеристической кривой для концентрации нуклеосом Н3.1 до и после ЧКВ и тропонина (0 и 6 ч) в отношении ОЛЖН (а), II–IV классов по Killip (б), аритмии (в)

Fig. 2. Areas under characteristics curves for concentration nucleosomes H3.1 before and after percutaneous coronary intervention and troponin (0 and 6 hours) in relationship acute left ventricular failure (a), Killip II–IV classes (b), arrhythmia (c)

яния самого уровня нуклеосом Н3.1 на клинические характеристики больных с ОКСпСТ проведены парный и множественный линейный регрессионный анализы. Определено, что концентрация нуклеосом Н3.1 до ЧКВ влияла на длительность пребывания в ОРИТ ( $\beta=120,6$ ,  $p<0,0001$ ). Множественный коэффициент регрессии указывал на сильную связь между предиктором и зависимой переменной ( $R=0,71$ ) и учитывал 50,3% всех факторов, влияющих на длительность пребывания в ОРИТ. В итоговую модель зависимости показателей клинической практики и уровня нуклеосом Н3.1 после ЧКВ вошли следующие факторы: уровень кровотока ТИМ1 после ЧКВ ( $\beta=-332,3$ ,  $p=0,004$ ), ЗС ЛЖ ( $\beta=52,4$ ,  $p=0,071$ ) и уровень лейкоцитов после ЧКВ ( $\beta=18,3$ ,  $p=0,03$ ). Полученная модель имела статистически значимую корреляционную связь ( $p=0,001$ ) средней силы ( $R=0,64$ ).

Сочетание трех предикторов учитывало 41,1% всех факторов, влияющих на уровень нуклеосом Н3.1 после ЧКВ.

## Обсуждение

В представленном проспективном одноцентровом пилотном исследовании значимого влияния ЧКВ на уровень нуклеосом Н3.1 у больных с ОКСпСТ выявлено не было, однако наблюдалось его некоторое нарастание после интервенции 33,0 (15,8–101,3) против 65,0 (25,0–188,0) нг/мл,  $p=0,18$ . Анализируя результаты других исследователей, изучающих динамику маркеров нетоза на фоне ЧКВ, нами были обнаружены разнонаправленные изменения маркеров нетоза. M. Cui et al. указывали на сохраняющийся повышенным на протяжении 5 дней при серии контрольных измерений уровень внеклеточной ДНК



(вкДНК) у 7 пациентов с ОКС после ЧКВ [10]. R. Helseth et al. оценивали уровни вкДНК, нуклеосом и ДНК-миелопероксидазы у больных с ОКСпСТ и стабильной стенокардией на протяжении 14 дней, и уже к 12-му часу отмечали снижение уровня вкДНК и ДНК-миелопероксидазы по сравнению с исходным [12]. Однако по уровню нуклеосом отмечалась обратная картина – тенденция к ее повышению вплоть до 5-го дня после выполнения ЧКВ. Отметим, что в работе M. Cui et al. анализ проведен лишь на 7 больных с ОКС, без конкретизации его типа. Резюмируя, можно сказать, что в данном вопросе сохраняется противоречивость полученных результатов за счет разнородности выборок и отсутствия должного количества исследований.

В ходе клинических работ маркеры нетоза имели корреляционные связи со следующими показателями – обратную связь со снижением элевации сегмента ST после ЧКВ ( $n=22$ ,  $r_s=-0,608$ ,  $p=0,003$ ), положительную связь с размером инфаркта миокарда, измеренным при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) ( $n=16$ ,  $r=0,689$ ,  $p=0,003$ ) [6]. M. Cui et al. выявлена прямая взаимосвязь вкДНК с уровнем МВ-фракция креатинфосфокиназы (КФК-МВ) ( $r=0,669$ ) и тропонином I ( $r=0,724$ ), в то же время корреляции с уровнями Д-димера, фибриногена и числом лейкоцитов найдено не было [10]. Аналогичные данные продемонстрированы в наблюдении A. Shimony et al., где была показана значимая корреляция уровней вкДНК с КФК-МВ и тропонином T ( $r=0,79$ ,  $p=0,001$  и  $r=0,65$ ,  $p=0,006$  соответственно) на 16 больных с ОКСпСТ [11]. Вместе с тем у R. Helseth et al. концентрация вкДНК коррелировала с тропонином T и КФК-МВ лишь на 5-й день ( $r=0,48$ ,  $p=0,03$  для обоих), помимо этого, ее концентрация на 5-й и 7-й дни коррелировала с размером инфаркта миокарда, оцененным с помощью МРТ ( $r=0,61$ ,  $p=0,01$  и  $r=0,52$ ,  $p\leq 0,04$  соответственно) [12]. Уровень нуклеосом в данной работе коррелировал с размером инфаркта миокарда, оцененным с помощью МРТ, только на 5-й день ( $r=0,58$ ,  $p=0,02$ ). Кроме того, все маркеры нетоза имели корреляционные связи

с ФВ ЛЖ для каждого дня измерения, однако сила и ее направленность в статье не указана.

В нашем исследовании мы не наблюдали значимых корреляций нуклеосом НЗ.1 с тропонином I ( $r=0,18$ ,  $p=0,25$ ) и Д-димера ( $r=-0,14$ ,  $p=0,36$ ), что частично согласуется с работой R. Helseth et al. Вместе с тем работа позволила выявить статистически значимые корреляционные связи между концентрацией нуклеосом НЗ.1 до ЧКВ с ФВ ЛЖ ( $r=-0,36$ ,  $p=0,018$ ), уровнем лейкоцитов до ЧКВ ( $r=0,3$ ,  $p=0,05$ ), между Нук. НЗ.1 после ЧКВ и количеством лейкоцитов после ЧКВ и значением нейтрофилов ( $r=0,37$ ,  $p=0,025$ , и  $r=0,4$ ,  $p=0,014$ ). Все эти связи были представлены и описаны ранее, что говорит о репрезентативности исследуемой выборки.

Помимо представленных результатов, нами выявлен широкий спектр корреляций, ранее не описанных в доступной научной литературе (см. табл. 2). Очевидно, что разногласия в приведенных данных из указанных выше работ являются следствием забора крови из различных локусов – тромбированная коронарная артерия, бедренная артерия, вена. Также обращает на себя внимание различие когорты исследуемых пациентов по типам ОКС, по разнородности представленных клинико-лабораторных параметров. Особенностью нашего исследования было представление довольно широкого перечня клинико-лабораторных и инструментальных данных, основная доля которых легко доступна и воспроизводима на практике.

Анализ С-статистики позволил выявить значимые ассоциации концентрация нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ с осложнениями ОКСпСТ – ОЛЖН, ОССН, аритмия, II–IV классами по Killip и их превосходство перед тропонином I. В известных в настоящее время работах только вкДНК имела ассоциацию с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (0,72 (95% ДИ 0,612–0,881)) и большую площадь под характеристической кривой, чем тропонин T (0,68 (95% ДИ 0,548–0,815)) [6]. Несмотря на маленькую выборку пациентов и другие ограничения в нашей работе, концентрация нуклео-

сом НЗ.1 до ЧКВ  $\geq 49$  и  $\geq 39$  нг/мл увеличивала риск ОЛЖН и развитие II–IV классов по Killip в 16,2 и 4,7 раза соответственно, а при его значении после ЧКВ  $\geq 59$  нг/мл увеличивался риск развития аритмии и ОССН в 1,5 раза (95% ДИ 1,1–2,0 и 1,1–1,8 соответственно). Безусловно, этот показатель нетоза представляет собой диагностический интерес как маркер осложнений ОИМ и заслуживает дальнейшего исследования.

Наиболее сильным влиянием концентрация нуклеосом НЗ.1 до ЧКВ обладала в отношении длительности пребывания в ОРИТ (50,3% всех факторов), что, вероятно, говорит о тяжести состояния больного при госпитализации и гипотетически неблагоприятном исходе. Предикторы, оказывающие влияние на уровень нуклеосом НЗ.1 после ЧКВ, – уровень кровотока ТИМІ после ЧКВ, ЗС ЛЖ и уровень лейкоцитов после ЧКВ (учитывали 41,1% всех факторов).

### Заключение

В проведенном пилотном проспективном исследовании нами был выявлен широкий спектр корреляционных связей уровня нуклеосом НЗ.1, с клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных с ОКСпСТ на этапах до и после ЧКВ. В исследуемой группе пациентов уровень нуклеосом НЗ.1 имел тенденцию роста после ЧКВ без статистически значимой динамики. Высокая концентрация нуклеосом НЗ.1 до и после ЧКВ у больных с ОКСпСТ ассоциировалась с ОЛЖН, II–IV классами по Killip и ОССН, аритмией соответственно. Независимым предиктором, влияющим на длительность пребывания в ОРИТ, была концентрация нуклеосом НЗ.1 до ЧКВ, тогда как сочетание кровотока ТИМІ после ЧКВ, ЗС ЛЖ, значение лейкоцитов после ЧКВ имело независимое влияние на уровень нуклеосом НЗ.1 после ЧКВ.

### Литература/References

- Ibanez B., James S., Agewall S., Antunes M., Bucciarelli-Ducci C., Bueno H. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018; 39 (2): 119–177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393

- Grabuschnig S., Bronkhorst A., Holdenrieder S., Rosales Rodriguez I., Schliep K., Schwendenwein D. et al. Putative origins of cell-free DNA in humans: a review of active and passive nucleic acid release mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (21): 8062. DOI: 10.3390/ijms21218062
- Polina I., Ilatovskaya D., DeLeon-Pennell K. Cell free DNA as a diagnostic and prognostic marker for cardiovascular diseases. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 503: 145–150. DOI: 10.1016/j.cca.2020.01.013
- Mandel P., Metais P., Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme [Nuclear acids in human blood plasma]. *C R Seances Soc. Biol. Fil.* 1948; 142 (3–4): 241–3 (in French).
- Döring Y., Libby P., Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ. Res.* 2020; 126 (9): 1228–1241. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315931
- Mangold A., Alias S., Scherz T. Coronary neutrophil extracellular trap burden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and infarct size. *Circ. Res.* 2015; 116 (7): 1182–1192. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304944
- Tian Y., Charles E.J., Yan Z., Wu D., French B.A., Kron I.L., Yang Z. The myocardial infarct-exacerbating effect of cell-free DNA is mediated by the high-mobility group box 1-receptor for advanced glycation end products-Toll-like receptor 9 pathway. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2019; 157 (6): 2256–2269.e3. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.09.043
- Wu B., Ni H., Li J., Zhuang X., Zhang J., Qi Z., Chen Q. et al. The impact of circulating mitochondrial DNA on cardiomyocyte apoptosis and myocardial injury after TLR4 activation in experimental autoimmune myocarditis. *Cell. Physiol. Biochem.* 2017; 42 (2): 713–728. DOI: 10.1159/000477889
- Tan E., Liu D., Perry L., Zhu J., Cid-Serra X., Deane A., Yeo C., Ajani A. Cell-free DNA as a potential biomarker for acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol. Heart Vasc.* 2023; 47: 101246. DOI: 10.1016/j.ijcha.2023.101246
- Cui M., Fan M., Jing R., Wang H., Qin J., Sheng H. et al. Cell-Free circulating DNA: a new biomarker for the acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2013; 124 (2): 76–84. DOI: 10.1159/000345855
- Shimony A., Zahger D., Gilutz H., Goldstein H., Orlov G., Merkin M. et al. Cell free DNA detected by a novel method in acute ST-elevation myocardial infarction patients. *Acute Card Care.* 2010; 12 (3): 109–111. DOI: 10.3109/17482941.2010.513732
- Helseth R., Solheim S., Arnesen H., Seljeflot I., Opstad T.B. The time course of markers of neutrophil extracellular traps in patients undergoing revascularisation for acute myocardial infarction or stable angina pectoris. *Mediat. Inflamm.* 2016; 2016: 2182358. DOI: 10.1155/2016/2182358
- Langseth M.S., Opstad T.B., Bratseth V., Solheim S., Arnesen H., Pettersen A.A. et al. Markers of neutrophil extracellular traps are associated with adverse clinical outcome in stable coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2018; 25 (7): 762–769. DOI: 10.1177/2047487318760618
- Liu J., Yang D., Wang X., Zhu Z., Wang T., Ma A., Liu P. Neutrophil extracellular traps and dsDNA predict outcomes among patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 11599. DOI: 10.1038/s41598-019-47853-7
- Borissoff J.I., Joosen I.A., Versteyleen M.O., Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S. et al. Elevated levels of circulating DNA and chromatin are independently associated with severe coronary atherosclerosis and a prothrombotic state. *Arterioscler.*

*Thromb. Vasc. Biol.* 2013; 33 (8): 2032–2040. DOI: 10.1161/ATVBAHA.113.301627

16. Naem Rahimi M., Bidar F., Lukaszewicz A.C., Garnier L., Payen-Gay L., Venet F., Monneret G. Association of

**Вклад авторов:** Фоменко А.Н – организация исследования, отбор пациентов, сбор клинического материала, обработка данных; Заиграев И.А. – анализ, интерпретация и статистическая обработка данных, написание текста рукописи; Кротенко Н.П. – проверка критически важного содержания, выбор направления исследования, организация исследования, написание текста рукописи; Эм Ю.С. – проспективное наблюдение за пациентами, обследование и лечение пациентов; Дадаев В.С. – проспективное наблюдение за пациентами, обследование и лечение пациентов, обработка данных; Дороненкова А.А. – сбор клинического материала, обработка и анализ данных, подготовка иллюстраций.

pronounced elevation of NET formation and nucleosome biomarkers with mortality in patients with septic shock. *Ann. Intensive Care.* 2023; 13 (1): 102. DOI: 10.1186/s13613-023-01204-y

**Contribution:** Fomenko A.N – organization of the study, patient selection, collection of clinical material, data processing; Zaigraev I.A. – analysis, interpretation and statistical processing of data, writing – original draft; Krotenko N.P. – supervision and validation, choice of research direction, organization of research, writing – original draft; Em Yu.S. – prospective observation of patients, patients diagnostic and treatment; Dadaev V.S. – prospective observation of patients, patients diagnostic and treatment, data processing; Doronenkova A.A. – material collection and processing, data processing and analysis, visualization.