DOI: 10.26693/jmbs05.04.214
УДК 616.12-005.8-036.11:615.38:577.15

Фуштей І. М., Сідь Є. В., Вохміна І. А.

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ДЕГРАДАЦІЇ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ У ХВОРИХ ЗІ STEMI ПРИ РІЗНИХ СТРАТЕГІЯХ ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

sidzenek@gmail.com

Не дивлячись на великі досягнення сучасної кардіології у діагностиці ішемічної хвороби серця і розробку рекомендації заснованих на доказах по веденню пацієнтів з цим захворюванням, воно як і раніше асоціюється з високою частотою розвитку життєвонебезпечних ускладнень. Хворі на ішемічною хворобою серця при розвитку гострого інфаркту міокарда мають високий ризик виникнення гострої серцевої недостатності та фатальних порушень серцевого ритму, що може приводити до смерті пацієнтів.

Мета дослідження – визначити динаміку матриксної металопротеїнази-9 і тканинного інгібітора металопротеїнази-2 у хворих зі STEMI при різних стратегіях лікування.

Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ішемічну хворобу серця: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнта зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Усі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Рівень МПП-9 в групі хворих STEMI склав 5286,90 [4038,10-6116,80] пг/мл і був достовірно вище, як проти 1858,90 [1493,30-2304,15] пг/мл в групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$), так і в порівнянні з групою стабільної ІХС, де цей показник був 466,70 [358,60 – 568,40] пг/мл, ($p < 0,05$). У підгрупі тромболітичної терапії зі стентуванням через 2 тижні зниження даного показника було достовірним і склало $_1\Delta$ % = -73,18 %, у підгрупі тромболітичної терапії зниження було менш вираженим і склало $_2\Delta$ % =-44,87 %, у підгрупі стентування зниження було достовірним на $_3\Delta$ % = -80,88 %, найменшим зниження було у підгрупі консервативної терапії і склало $_4\Delta$ % = -11,07 %, ($p < 0,05$).

У хворих зі STEMI відзначається достовірне підвищення рівня МПП-9, ТІМП-2 і співвідношення МПП-9/ТІМП-2, що дозволяє відрізнити дану категорію хворих від пацієнтів зі нестабільною стенокардією. Встановлено, що достовірно найбільш виражене зниження співвідношення МПП-9 / ТІМП-2 було серед хворих STEMI у підгрупі тромболітичної терапії зі стентуванням на -93,04 % та підгрупі стентування на -95,58 %.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-2, гострий інфаркт міокарда

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Ранні маркери первинних та предиктори повторних серцево-судинних ускладнень у хворих на ішемічну хворобу серця при гострому коронарному синдромі», № держ. реєстрації 0117U004410. У рамках зазначеної теми авторами проведено визначення динаміки маркерів деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих зі STEMI при різних стратегіях лікування.

Вступ. Не дивлячись на великі досягнення сучасної кардіології у діагностиці і лікуванню ішемічної хвороби серця (ІХС), розробку рекомендації заснованих на доказах по веденню пацієнтів з цим захворюванням, воно як і раніше асоціюється з високою частотою розвитку життєво-небезпечних ускладнень. Хворі на ІХС при розвитку гострого інфаркту міокарда (ГІМ) мають високий ризик виникнення гострої серцевої недостатності та фатальних порушень серцевого ритму, що може приводити до смерті пацієнтів [1, 2].

Сучасні консенсуси, розроблені експертами Європейського товариства кардіологів, містять рекомендації з проведення лабораторних досліджень при веденні пацієнтів як зі STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) так і з NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction). Проте в даний час дослідниками, як і раніше, ведеться активний пошук нових лабораторних маркерів для виявлення факторів, що впливають на перебіг ІХС, діагностику її гострих форм, і стратифікацію ризику несприятливого перебігу [3, 4].

Навіть при успішному виконанні реперфузії проблема розвитку несприятливого постінфарктного ремоделювання лівого шлуночка не втрачає своєї актуальності. Пусковим механізмом процесів постінфарктного ремоделювання є загибель кардіоміоцитів, яка призводить до виникнення умов, що сприяють зміні міокарда в прикордонних з вогнищем ураження зонах. Зниження фракції викиду лівого шлуночка може бути наслідком зниженої скорочувальної функції серця через обширне пошкодження міокарда або наслідком дилатації лівого шлуночка, викликаної поширенням зони інфаркту і розтягуванням рубцевої області міокарда. Функція лівого шлуночка є важливим предиктором результату ГІМ [5, 6].

Прогнозування несприятливої течії STEMI залишається серйозною і до кінця невирішеною проблемою, що підштовхує вчених до пошуку нових біохімічних маркерів. Одним з таких сучасних маркерів, який доступний в даний час, але є не досить вивченим для використання у широкій рутинній клінічній практиці, може бути матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9) та тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2). У ряді досліджень виявлено, що рівень ММП-9 достовірно вище не тільки у хворих на стабільну ІХС у порівнянні зі здоровими особами, але і є незалежним предиктором дисфункції лівого шлуночка при STEMI [7, 8].

У фізіологічних умовах експресія МПП-9 низька, але її концентрація різко підвищується при патологічних станах, включаючи різні серцево-судинні захворювання. Матриксна металопротеїназ-9 – це желатиназа, яка може деградувати желатини, колагени та різні компоненти міокарда. До того ж вона здатна локалізуватися всередині кардіоміоцитів і безпосередньо пошкоджувати скоротливий апарат шляхом розщеплення міозину. Підвищення її активності веде до більш агресивного розпаду компонентів міжклітинного матриксу, що сприяє подальшому прогресуванню дилатації порожнин ЛШ. Більш високі рівні металопротеїназ у плазмі крові був зареєстрований при ГІМ, і були пов'язані з несприятливим ремоделюванням міокарда. Збільшення рівня ММП-9 корелює з більш великими об’ємами ЛШ і більшою його дисфункцією після ГІМ. Визначення ММП-9 – це важливий спосіб оцінки внутрішньоклітинного впливу на позаклітинне середовище і змін у фізіології ЛШ після ГІМ [9, 10]

Мета дослідження – визначити динаміку матриксної металопротеїнази-9 і тканинного інгібітора металопротеїнази-2 у хворих зі STEMI при різних стратегіях лікування.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ІХС: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнта зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 рр. на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Усі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність ГІМ у перші 12 годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у досліджені.

Критерії виключення з дослідження: атріовентрикулярна блокада II–III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; виявлення вроджених і набутих гемодинамічно значущих вад серця; хронічна серцева недостатність III стадії; виявлена аневризма лівого шлуночка; декомпенсована супутня патологія; гострі запальні захворювання або загострення хронічних; аортокоронарне шунтування в анамнезі; онкологічні захворювання.

Усім хворим виконували комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Верифікацію діагнозу ГІМ була виконана на підставі ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012) з урахуванням рекомендацій ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [11, 12]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності елевації сегмента ST:

- до першої групи увійшли 162 хворий зі STEMI (медіана віку 60,0 [52,0; 64,0] року);
- другу – 81 хворий з NSTEMI (медіана віку 61,0 [56,0; 65,0] року);
- третю групу склали 62 хворих зі стенокардією напруги (медіана віку 61,0 [57,0 ; 64,0] рік).

Характеристика хворих залучених у дослідження. Ризик смерті пацієнтів розраховували за шкалою GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events). Медіани значень балів за цією

шкалою мали достовірну відмінностей між групами обстежених хворих, і склали у групі хворих STEMI 104,5 [91,0-115,0] бала проти 85,0 [75,0-95,0] бали в групі хворих NSTEMI (p < 0,05).

Локалізацією ГІМ у групі STEMI була наступною: нижньої стінки – 71 (43,8 %), бокової стінки – 13 (8,0 %), нижньо-боковий – 15 (9,3 %), передній поширений – 17 (10,5 %), перетинковий – 17 (10,5 %), передньо-верхівковий – 24 (14,8 %), задньої стінки – 5 (3,1 %). У групі NSTEMI локалізацією ГІМ була наступною: нижньої стінки – 33 (40,7 %), бокової стінки – 10 (12,4 %), нижньо-боковий – 6 (7,4 %), передній поширений – 9 (11,1 %), перетинковий – 6 (7,4 %), передньо-верхівковий – 14 (17,3 %), задньої стінки – 3 (3,7 %). Не було виявлено достовірних відмінностей за частотою електрокардіографічних проявів локалізації ГІМ між групою STEMI та NSTEMI (p > 0,05). Найбільш частою локалізацією ГІМ була нижня стінка.

Рівень МБ-КФК у хворих STEMI склав 47,63 [24,10-96,75] Од/л і достовірно був вище рівня 32,70 [19,72-45,45] Од/л групи NSTEMI (p < 0,05). Медіана рівня тропоніна I склала 4,90 [0,92-6,81] нг/мл у групі хворих STEMI і була достовірно вище проти значення 1,28 [0,63-3,29] нг/мл у групі хворих NSTEMI (p < 0,05).

Проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). У 107 хворих був імплантований стент у інфарктзалежну артерію, у 4 (3,7 %) пацієнтів встановлено 2 стенти. Розподіл артерій був наступним: стовбур лівої коронарної артерії – 1 (0,9 %) праву коронарну артерія – 51 (45,9 %), передню міжшлуночкову артерію – 48 (43,2 %), діагональну гілку – 2 (1,8 %), огинаючу артерію – 5 (4,5 %), гілку тупого краю – 4 (3,6 %). У 21 (18,9 %) випадках стент був з покриттям, що містить зотаролімус і у 90 (81,1 %) пацієнтів було застосовано непокриті металеві стенти. Досягнуто відновлення просвіту інфарктзалежної артерії та кровотік TIMI 3 у всіх випадках.

Імуноферментний аналіз. Зразки крові забирали через 24 години після початку клінічних проявів ГІМ та через 14 діб. Забір крові здійснювали з ліктьової вени голкою, самопливом, у пробірки з ЕДТА і розділюючим гелем. Далі кров центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Отриману плазму переливали в пробірки типу «Еппендорф», потім негайно заморожували і зберігали при температурі -24 °С до моменту проведення дослідження, не допускаючи повторного циклу замерзання-розмерзання. Рівень МПП-9 і ТІМП-2 в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів Human MMP-9 (TIMP-2) ELISA kit (RayBiotech, США) згідно з методикою, викладеною в інструкції до тест-систем. Аналіз проводився за допомогою імуноферментного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Мінімальний рівень детекції ММП-9 був 10 пг/мл і ТІМП-2 – 2 пг/мл.

Лікування хворих. Хворим проводили лікування згідно наказу № 455 МОЗ України від 02.07.2014 року. У групі пацієнтів з STEMI була проведена наступна терапія: поєднання системної тромболітичної терапії (ТЛТ) і імплантації стенту було у 36 (22,2 %) пацієнтів, системна ТЛТ була проведена 41 (25,3 %) хворому, імплантація стенту – 71 (43,8 %), і 14 особам (8,7 %) проведено консервативне лікування.

У підгрупі поєднання ТЛТ і стентування було застосовано препарат тенектеплазу (Металізе, Boehringer Ingelheim) у 15 пацієнтів, альтеплазу (Актелізе, Boehringer Ingelheim) – 7 осіб, стептокіназу у 14 хворих. У підгрупі ТЛТ застосовували: тенектеплазу у 9 пацієнтів, альтеплазу – 15 осіб, стептокіназу – 17 хворих. Подальше лікування хворих проводилося з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, селективного β-адреноблокатора, інгібітора АПФ, гіполіпідемічних засобів і нітратів.

Статистична обробка отриманих результатів. Отримані дані мали розподіл відмінний від нормального, і представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Me [Q25; Q75]. Результати дослідження оброблені методами параметричної або непараметричної статистики в залежності від розподілу вибірки, з допомогою спеціалізованих комп'ютерних прикладних програм ApacheOpenOffice (version 4.1) і PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016). При порівнянні більше двох незалежних змінних використовували дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим використанням апостеріорних тестів. Рівність дисперсій перевіряли за допомогою тесту Левені. При рівність дисперсій в досліджуваних групах застосовували критерій Шеффе, а в разі відсутності рівності дисперсій вдавалися до тесту T2-Тамхейна. У разі розподілу даних, відмінного від нормального, використовували аналог дисперсійного аналізу методом Krukal-Wallis з подальшим post-hoc аналізом за допомогою критерію Данна. Використовували ROC-аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому розраховували площу під ROC-кривою (AUC – Area under the ROC curve) та її 95% довірчій інтервал, чутливість (Se) і специфічність (Sp). Найбільшу суму чутливості і специфічності визначали як точку розподілу показника. Модель вважали статистично значущою при величині AUC більше 0,5.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювали рівні ММП-9, ТІМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та групою стенокардії напруги. Результати представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Рівні ММП-9, ТІМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та стенокардії напруги (Me [Q_{25}-Q_{75}], n = 305)

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 162)	NSTEMI (n = 81)	Стенокардія напруги (n = 62)
	1	2	3
МПП-9, пг/мл	5286,90 [4038,10-6116,80]	1858,90 [1493,30-2304,15]	466,70 [358,60-568,40]
p-рівень	p_{1-2} < 0,001	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
ТІМП-2, пг/мл	466,90 [372,70-563,23]	342,80 [292,33-390,55]	182,99 [148,70-226,77]
p-рівень	p_{1-2} < 0,001	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001
МПП-9 / ТІМП-2	10,32 [8,64-12,13]	5,41 [4,68-6,47]	2,47 [2,08-2,89]
p-рівень	p_{1-2} < 0,001	p_{2-3} < 0,001	p_{1-3} < 0,001

Рівень МПП-9 у групі хворих STEMI склав 5286,90 [4038,10-6116,80] пг/мл і був достовірно вищим, як проти 1858,90 [1493,30-2304,15] пг/мл у групі хворих NSTEMI, так і у порівнянні з групою стенокардії напруги, де цей показник був 466,70 [358,60 – 568,40] пг/мл, (p < 0,05).

Підвищення рівня ТІМП-2 в групі хворих STEMI було достовірно вище на 35,9 % у порівнянні зі значенням 342,80 [292,33 – 390,55] пг/мл у групі NSTEMI, і вище в 2,6 рази в порівнянні зі значенням 182,99 [148,70 – 226,77] пг/мл у групі стенокардії напруги, (p < 0,05). Рівень ТИМП-2 також був достовірно вище в групі STEMI 342,80 [292,33 – 390,55] пг/мл проти 182,99 [148,70 – 226,77] пг/мл у групі хворих зі стенокардією напруги (p < 0,05).

Співвідношення МПП-9 / ТИМП-2 у хворих зі STEMI склало 10,32 [8,64-12,13] і достовірно перевищувало в 1,9 рази медіану цього показника в групі NSTEMI, де цей показник склав 5,41 [4,68 – 6,47], (p < 0,05). У порівнянні з хворими зі стенокардією напруги, де даний показник склав 2,47 [2,08 – 2,89] у хворих на NSTEMI відзначалося достовірне його збільшення в 2,2 рази (p < 0,05).

Рівні динаміки МПП-9 у хворих зі STEMI були згруповані у підгрупи залежно від стратегії лікування. Отримані дані представлені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Динаміка маркерів деградації екстрацелюлярного матриксу у хворих зі STEMI (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 162)

Показник, одиниця вимірювання	Період	ТЛТ зі стентуванням (n = 36)	ТЛТ (n = 41)	Стентування (n = 71)	Консервативна терапія (n = 14)	p-рівень
		1	2	3	4	
МПП-9, пг/мл	1 доба	5095,40 [2852,65 ; 5781,95]	4557,50 [4022,90 ; 5816,30]	5607,48 [4213,30 ; 6225,60]	5406,60 [2151,30 ; 6379,20]	p = 0,25
	14 доба	2990,60 [1668,50 ; 3535,20]*	3140,20 [2675,70 ; 4210,90]*	3048,60 [2356,30 ; 3639,90]*	5106,75 [2773,60 ; 5603,50]*	p_{1-2} = 0,19; p_{1-3} = 0,90; p_{1-4} < 0,001; p_{2-3} = 0,50; p_{2-4} = 0,03; p_{3-4} = 0,002
	Δ%	-73,18 [-81,05 ; -58,74]	-44,87 [-53,36 ; -31,55]	-80,88 [-89,94 ; -62,20]	-11,07 [-14,54 ; -3,55]	
ТІМП-2, пг/мл	1 доба	431,92 [325,04 ; 535,35]	438,30 [360,95 ; 549,40]	481,30 [395,95 ; 573,50]	485,55 [342,70 ; 586,40]	p = 0,22
	14 доба	476,70 [364,20 ; 564,10]*	477,80 [400,70 ; 593,70]*	529,70 [442,90 ; 609,60]*	481,60 [334,20 ; 571,35]	p = 0,18
	Δ%	9,91 [6,74 ; 13,23]	8,95 [3,97 ;11,62]	8,93 [6,38 ;12,28]	-0,79 [-4,96; 4,73]	
МПП-9 / ТІМП-2	1 доба	10,20 [8,36 ; 11,87]	10,45 [8,48 ; 11,98]	10,74 [9,10 ; 12,37]	9,65 [8,17 ; 12,05]	p = 0,76
	14 доба	5,33 [4,53 ; 6,25]*	6,76 [5,28 ; 7,61]*	5,57 [4,57 ; 6,52]*	9,20 [8,58 ; 10,17]	p_{1-2} = 0,03; p_{1-3} = 1,0; p_{1-4}<0,001; p_{2-3}= 0,02; p_{2-4} = 0,03; p_{3-4}<0,001
	Δ%	-93,04 [-98,53 ; -80,17]	-62,52 [-71,05 ; -48,36]	-95,58 [-111,11 ; -78,14]	-8,16 [-18,54 ; 7,12]	

Примітка: * – достовірність зміни показника у динаміці (p < 0,05).

Через 24 години від початку клінічних проявів STEMI рівень МПП-9 був порівняний між усіма підгрупами (p > 0,05). У підгрупі ТЛТ зі стентуванням через 2 тижні зниження даного показника було достовірним до 2990,60 [1668,50-3535,20] пг/мл і склало $_1$Δ % = -73,18 %, у підгрупі ТЛТ зниження було менш вираженим і склало $_2$Δ % = -44,87 % до 3140,20 [2675,70-4210,90] пг/мл, у підгрупі стентування зниження було достовірним з 5607,48 [4213,30-6225,60] пг/мл до 3048,60 [2356,30-3639,90] пг/мл на $_3$Δ % = -80,88 %, найменшим зниження було у підгрупі консервативної терапії і склало $_4$Δ % = -11,07 %, (p < 0,05). Було виявлено статистично значуще розходження рівнів МПП-9 через 2 тижні лише між наступними підгрупами: першою та четвертою, другою та четвертою, третьою та четвертою, (p < 0,05).

Рівень ТІМП-2, як через 24 годин від початку клінічних проявів STEMI, так і через 14 діб був порівняний між усіма підгрупами (p > 0,05). Відзначалось достовірне його збільшення у першій підгрупі на $_1$Δ % = 9,91 %, у другій підгрупі на $_2$Δ % = 8,95 % та у третій – на $_3$Δ % =8,93 %, (p < 0,05), тоді як зниження у підгрупі консервативної терапії з 485,55 [342,70-586,40] пг/мл до 481,60 [334,20-571,35] пг/мл було статистично недостовірним (p > 0,05).

У всіх підгрупах через 24 годин від початку клінічних проявів STEMI були зіставні значення співвідношення МПП-9 / ТІМП-2 (p > 0,05). Через 2 тижні зниження даного показника у першій підгрупі склало $_1$Δ % = -93,04 %, другій – $_2$Δ % = -62,52 %, третій – $_3$Δ % = -95,58 %, (p < 0,05), тоді як зниження у підгрупі консервативної терапії на $_4$Δ % = -8,16 % було статистично недостовірним (p > 0,05). Було виявлено статистично значуще розходження рівнів МПП-9 через 2 тижні між наступними підгрупами першою та другою, першою та четвертою, другою та третьою, другою та четвертою, третьою та четвертою, (p < 0,05).

Далі, використовуючи два набори даних: перший пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ > 45% (n = 145) та другий пацієнтів зі STEMI і ФВ ЛШ < 45% (n = 17), проводили ROC-аналіз. Отримані результати представлені в **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Маркери деградації екстрацелюлярного матриксу як предиктори систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих зі STEMI

Показник, одиниця вимірювання	Cut off	AUC	95 % ДІ AUC	Se, %	Sp, %
МПП-9, пг/мл	>5247,9	0,692	0,615 – 0,763	88,24 %	53,79 %
ТІМП-2, пг/мл	>483,7	0,694	0,617 – 0,764	76,47 %	62,07 %
МПП-9 / ТІМП-2	>7,66	0,507	0,428 – 0,586	100,0 %	11,72 %
Δ% МПП-9, %	>-24,43	0,93	0,879 – 0,964	94,12 %	93,79 %
Δ% ТІМП-2, %	<3,94	0,92	0,870 – 0,959	94,12 %	88,28 %
Δ% МПП-9/ТІМП-2, %	>-20,72	0,93	0,878 – 0,964	94,12 %	95,17 %

Результати проведеного ROC-аналізу показали, що для МПП-9 достовірно (AUC = 0,692, 95% ДІ 0,615-0,763) при точці поділу > 5247,9 нг/мл значення чутливості склало 88,24% і специфічності 53,79%. Для ТІМП-2 достовірно (AUC = 0,694, 95% ДІ 0,617-0,764) у точці розподілу > 483,7 пг/мл щодо систолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів зі STEMI чутливість склала 76,47%, а специфічність 62,07%. Співвідношення МПП-9/ТІМП-2 (AUC = 0,507, 95% ДІ 0,428–0,586) мало 100% чутливість, але низьку – 11,72% специфічність при точці відсікання > 7,66 щодо систолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів зі STEMI.

Високу чутливість (95,17 %) відносно систолічної дисфункції ЛШ достовірно (AUC = 0,93, 95 % ДІ AUC 0,878 – 0,964) показала динаміка Δ% МПП-9/ТІМП-2, при точці розподілу >-20,72 %. При точці поділу >-24,43 % для показника Δ% ТІМП-2 достовірно (AUC = 0,92, 95 % ДІ AUC 0,870 – 0,959) чутливість склала 94,12 % і специфічність 88,28 %. Динаміка рівня Δ% МПП-9 показала достовірно (AUC = 0,93, 95 % ДІ AUC 0,879 – 0,964) предикторну цінність щодо розвитку систолічної дисфункції ЛШ, при точці розподілу >-24,43 % чутливість склала 94,12 % і специфічність 93,79 %.

Зміни рівнів матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ при різних формах ішемічної хвороби серця, таких як стабільна стенокардія, інфаркт міокарда вивчається вже давно. Порушення балансу між ММП і ТІМП зумовлює ті чи інші типи ремоделювання міокарда при різних формах ІХС. Отримані нами результати можуть означати, що рівні ММП-9 прогресивно збільшуються з вагою клінічної картини. Такий же результат був отриманий і в інших дослідженнях [13, 14].

Група вчених A. Tanindi et al. за результатами свого дослідження зробила висновок, що підвищення рівня ММП-9 більш виражено при гострих коронарних синдромах. Ці результати повинні стимулювати майбутні дослідження про використання ММП для прогнозування наявності, тяжкості і ступеня ІХС [13].

У своєму дослідженні G. M. Hamed і M. F. A. Fattah визначили, що рівень ММП-9 був значно вище серед пацієнтів з ГКС, а значення відсічення 3100 пг/мл при виконанні ROC-аналізу було здатний розрізняти хворих з STEMI від нестабільної стенокардії, в той час як краща прогностична корисність була встановлена на рівні 4700 пг/мл Вони припустили, що рівень ММП-9 може бути раннім маркером, що пророкує

несприятливий результат і тяжкість перебігу ІХС [14].

На динаміку ММП-9 у хворих з ГІМ впливають різні фактори. Дослідження показують двофазний характер змін поздовжнього профілю ММП-9. Однак за різними авторами результати пікових концентрацій істотно відрізняються у часі. Так у дослідженні C. Manhenke et al. показано, що характер змін ММП-9 – двофазний зі швидким зниженням до 2 доби з подальшим збільшенням з 2 доби і піком через 1 тиждень. Тоді, як результати дослідження А.С. Скромної показали, що успішна процедура реваскуляризації призводить до негайного зниження активності ММП-9 [15, 16].

У недавньому дослідженні, проведеному U.S. Owolabi et al. рівень ММП-9 був вищим у пацієнтів з ГІМ порівняно зі стабільною ІХС (412 пг/мл проти 168 пг/мл, P = 0,002). Також рівень ММП-9 був значно вищим у гострій фазі захворювання (411,73 ± 419,60) пг/мл у порівнянні з фазою спокою (213,35±113,13, P=0,001) у групі ГІМ [17].

Результати нашої роботи співвідноситься з даними інших досліджень. Так у дослідженні А. Е. Багрія зі співавт., у яке були включені хворі зі STEMI, визначено, що концентрації ММП-2 і ММП-9 у сироватці крові були достовірно вище у групі пацієнтів з систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ < 45%). У даній роботі також було виявлено прямий кореляційний зв'язок з КДР і зворотний з ФВ ЛШ [18].

Таким чином, наші дані свідчать про значно вищі рівні ММП-9 при ГІМ зокрема у групі STEMI, як у порівнянні з NSTEMI так і групою стенокардії напруги. Ідентифікація релевантних відмінностей між підтипами ГІМ, як показано тут з ММП-9, дає можливість більш глибокого розуміння унікальної патобіології ІХС. Однак на сьогодні існують певні розбіжності щодо активність ММП-9 за добовими термінами після STEMI, що демонструє відсутність єдиної думки у цьому питанні. Також залишаються не визначеними найбільш оптимальні діагностичні терміни оцінки системи матриксних металопротеїназ у хворих з гострим інфарктом міокарда.

Висновки

1. У хворих зі STEMI відзначається достовірне підвищення рівня МПП-9, ТІМП-2 і співвідношення МПП-9/ТІМП-2, що дозволяє відрізнити дану категорію хворих від пацієнтів з NSTEMI і стабільною стенокардією.
2. Встановлено, що достовірно найбільш виражене зниження співвідношення МПП-9 / ТІМП-2 було серед хворих STEMI у підгрупі тромболітичної терапії зі стентуванням на -93,04 % та підгрупі стентування на -95,58 %.

Перспективи подальших досліджень. Останнім часом активно вивчається можливість прогнозування варіантів розвитку ремоделювання лівого шлуночка за допомогою матриксних металопротеїназ, та шляхи по запобіганню несприятливого ремоделювання шлуночків [19]. Подальше вивчення динаміки системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів через стан одужання, надасть можливість розробити оптимальну тактику ведення пацієнтів після ГІМ, це поліпшить прогноз і зменшить розвиток повторення кардіоваскулярних подій, що потребує продовження наукових досліджень.

References

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, 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). *European heart journal*. 2018; 39(2): 119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx753
2. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal*. 2015; 36(41): 2793-867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316
3. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos D, Falk E, Fox K, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015; 1(2): 62-95. doi: 10.1016/S0195-668X(02)00618-8
4. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016; 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
5. Cerisano G, Buonamici P, Parodi G, Santini A, Moschi G, Valenti R, et al. Early changes of left ventricular filling pattern after reperfused ST-elevation myocardial infarction and doxycycline therapy: Insights from the TIPTOP trial. *International journal of cardiology*. 2017; 240: 43-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.03.125
6. DeLeon-Pennell KY, Meschiari CA, Jung M, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Progress in molecular biology and translational science*. 2017; 147: 75-100. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.001

7. Bencsik P, Sasi V, Kiss K, Kupai K, Kolossváry M, Maurovich-Horvat P, et al. Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45(7): 692-701. doi: 10.1111/eci.12458
8. Tiu DN, Agarwal A. Left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction – a prospective study. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*. 2017; 5(6): 36-40. doi: 10.21276/jamdsr.2017.5.6.10
9. Lindsey ML, Iyer RP, Jung M, DeLeon-Pennell KY, Ma Y. Matrix metalloproteinases as input and output signals for post-myocardial infarction remodeling. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016; 91: 134-40.
10. Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular remodeling, and vascular disease. *Advances in pharmacology*. 2018; 81: 241-330. doi: 10.1016/bs.apha.2017.08.002
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33(20): 2551-67. doi: 10.1093/med/9780199687039.003.0041
12. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European heart journal*. 2019; 40(3): 237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
13. Tanindi A, Sahinarslan A, Elbeg S, Cemri M. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *The open cardiovascular medicine journal*. 2011; 5: 110-6. doi: 10.2174/1874192401105010110
14. Hamed GM, Fattah MFA. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015; 21(8): 705-11. doi: 10.1177/1076029614567309
15. Manhenke C, Ueland T, Jugdutt BI, Godang K, Aukrust P, Dickstein K, et al. The relationship between markers of extracellular cardiac matrix turnover: infarct healing and left ventricular remodelling following primary PCI in patients with first-time STEMI. *European heart journal*. 2014; 35(6): 395-402. doi: 10.1093/eurheartj/eht482
16. Skoromnaya AS. Vlyyanye uspeshnogo stentyrovanyya koronarnykh arteryy u bolnykh s ostrym koronarnym syndromom y khronycheskoy yshemycheskoy boleznyu serdtsa na aktyvnost protsessov proteolyza [The influence of successful coronary arteries stenting in patients with acute coronary syndrome and ischemic heart disease on proteolysis processes activity]. *Emergency medicine.* 2013; 2: 165-70. [Russian]
17. Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR, Singam NSV, Aladili BN, Singh A, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49(2): 235-44.
18. Bagriy AE, Chumachenko NV, Tsyba NYu. Otsenka plazmennykh urovney MMP-2 y-9 v prognozyrovanyy remodelyrovanyya levogo zheludochka u bolnykh s ostrym ynfarktom myokarda s elevatsyey ST [Assessment of plasma levels of MMP-2 and -9 in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with ST elevation]. *Pytannya eksperymentalnoyi ta klinichnoyi medytsyny*. 2010; 14 (1): 23-6. [Russian]
19. Sai L, YanQiu Z, DongMei C, YinJun L. Effect of rosuvastatin and benazepril on matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9 and leukotriene B4 of patients with acute myocardial infarction. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2019; 18(3): 625-30.

УДК 616.12-005.8-036.11:615.38:577.15

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ДЕГРАДАЦИИ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА У БОЛЬНЫХ СО STEMI ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТРАТЕГИЯХ ЛЕЧЕНИЯ

Фуштей И. М., Сидь Е. В., Вохмина И. А.

Резюме. Не смотря на большие достижения современной кардиологии в диагностике ишемической болезни сердца и разработку рекомендации основанных на доказательствах по ведению пациентов с этим заболеванием, оно по-прежнему ассоциируется с высокой частотой развития жизнеопасных осложнений. Больные ИБС при развитии острого инфаркта миокарда имеют высокий риск возникновения острой сердечной недостаточности и фатальных нарушений сердечного ритма, что может приводить к смерти пациентов.

Цель исследования – определить динамику матриксных металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 у больных со STEMI при различных видах реперфузионной терапии.

Результаты исследования базируются на данных комплексного обследования 305 больных ишемической болезнью сердца: 162 больных со STEMI, 81 лица с NSTEMI и контрольную группу составили 62 пациента со стенокардией напряжения II и III функционального класса по 31 человеку). Все 305 обследованных были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и полу (при этом соотношение мужчин к женщинам было 4 к 1).

Уровень МПП-9 в группе больных STEMI составил 5286,90 [4038,10-6116,80] пг/мл и был достоверно выше, как против 1858,90 [1493,30-2304,15] пг/мл в группе больных NSTEMI ($p < 0,05$), так и в сравнении с группой стабильной ИБС, где этот показатель был 466,70 [358,60 – 568,40] пг/мл, ($p < 0,05$). Уровне динамики МПП-9 у больных со STEMI были сгруппированы в подгруппы в зависимости от стратегии

лечения реперфузии. В подгруппе тромболитической терапии со стентированием через 2 недели снижение данного показателя было достоверным и составило $_1\Delta$ % = -73,18 %, в подгруппе тромболитической терапии снижение было менее выраженным и составило $_2\Delta$ % = -44,87 %, в подгруппе стентирования снижение было достоверным на $_3\Delta$ % = -80,88 %, снижение было наименьшим в подгруппе консервативной терапии и составило $_4\Delta$ % = -11,07 %, ($p < 0,05$).

У больных со STEMI отмечается достоверное повышение уровня МПП-9, ТИМП – 2 и соотношение МПП-9 / ТИМП-2, что позволяет отличить данную категорию больных от пациентов с нестабильной стенокардией. Установлено, что достоверно наиболее выраженное снижение соотношения МПП-9 / ТIМП-2 было среди больных STEMI в подгруппе тромболитической терапии со стентированием на -93,04 % и подгруппе стентирования на -95,58 %.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, матриксная металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы-2, острый инфаркт миокарда.

UDC 616.12-005.8-036.11:615.38:577.15

Dynamics of Extracellular Matrix Degradation Markers in Patients with STEMI in Different Strategies of Treatment

Fushtey I. M., Sid' E. V., Vohmina I. A.

Abstract. Despite the great achievements of modern cardiology in the diagnosis of coronary heart disease and the development of evidence-based recommendations for the management of patients with such a disease, it is still associated with a high incidence of life-threatening complications. Patients with coronary heart disease who develop acute myocardial infarction have a high risk of acute heart failure and fatal heart rhythm disorders, which can lead to the death of patients.

The purpose of the study was to determine the dynamics of matrix metalloproteinase-9 and tissue metalloproteinase-2 inhibitor in patients with STEMI in different types of reperfusion therapy.

Material and methods. The results of the study are based on the data of the comprehensive examination of 305 patients with coronary heart disease: 162 patients with STEMI, 81 persons with NSTEMI and 62 patients with angina pectoris (II and III functional class of 31 people) (the control group). All 305 examined patients were comparable in age, social status and sex (the ratio of men to women was 4 to 1).

Results and discussion. The level of MPP-9 in the group of patients with STEMI was 5286.90 [4038.10-6116.80] PG / ml and was significantly higher than in the group of patients with NSTEMI ($p < 0.05$) –1858.90 [1493.30 – 2304.15] PG/ml, and in comparison with the group of stable coronary artery disease, where this figure was 466.70 [358.60-568.40] PG/ml, ($p < 0.05$). The dynamics of MPP-9 in patients with STEMI were grouped into subgroups depending on treatment strategy. In the subgroup of thrombolitic therapy with stenting after 2 weeks, the reduction of this indicator was valid and amounted to $_1\Delta$ % = -73,18 %; in the subgroup of thrombolytic therapy decline was less pronounced and amounted to $_2\Delta$ % = -44,87 % in the stenting subgroup. The reduction was significant at $_3\Delta$ % = -80,88 %, the decline was least in the subgroup of conservative therapy and was $_4\Delta$ % = -11,07 %, ($p < 0.05$).

Conclusion. Among patients with STEMI, there was a significant increase in the level of MPP-9, TIMP-2 and the ratio of MPP-9 / TIMP-2, which allowed us to distinguish this category of patients from patients with unstable angina. The most pronounced decrease in the ratio of MPP-9 / TIMP-2 was among patients with STEMI in the subgroup of thrombolytic therapy with stenting at -93.04 % and the subgroup of stenting at -95.58 %. Further study of the dynamics of the matrix metalloproteinases system and their inhibitors through the state of recovery, will provide an opportunity to develop optimal management of patients with STEMI, improve the prognosis, and reduce the recurrence of cardiovascular events, which requires further research.

Keywords: coronary heart disease, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, acute myocardial infarction.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 10.05.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування