

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41

# РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ФОРМИРОВАНИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТом МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST

ПЕЧЕРИНА Т.Б.<sup>1</sup>, ГРУЗДЕВА О.В.<sup>2</sup>, БАРБАРАШ О.Л.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
г. Кемерово, Россия

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

## ORIGINAL RESEARCH

## THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES IN LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

TAMARA B. PECHERINA, OLGA V. GRUZDEVA, OLGA L. BARBARASH

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

### Резюме

**Цель.** Оценить роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

**Материалы и методы.** В проспективное когортное исследование последовательно были включены 175 пациентов с диагнозом ИМпST. Средний возраст пациентов в общей группе составил 61,3 (47; 89) года. Из них 116 пациентов мужского пола (66,3 %) и 59 – женского (33,7%). Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет. У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сутки от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-1, 3 и 9, а также NT-proBNP и proANP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Эхокардиографическое исследование выполнено всем пациентам на первые и 12-е сутки госпитализации. В зависимости от эхокардиографических показате-

лей все пациенты были разделены на несколько групп по наличию/отсутствию систолической или диастолической дисфункции ЛЖ.

**Результаты.** При анализе концентраций матриксных металлопротеиназ (ММП) в сыворотке крови пациентов с ИМ установлено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза на первые сутки и в 2,7 раза на 12-е сутки превышают значения здоровых лиц. При оценке динамики концентрации ММП в периоде стационарного лечения было установлено, что значения всех изучаемых ММП в сыворотке крови на 12-е сутки ИМпST оказались в 1,1-1,6 раза ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с показателями первых суток заболевания. В группе больных ИМпST концентрации NT-proBNP в 2,3 раза (1-е сутки) и в 1,5 раза (12-е сутки) превышают значения контрольной группы; при этом концентрации proANP – в 3,5 раза (1-е сутки), в 1,8 раза (12-е сутки). При оценке госпитальной динамики показателей концентрации натрийуретических пептидов было установлено, что концентрации NT-proBNP и proANP у больных ИМпST сни-

жаются к 12-м суткам ИМ. При анализе концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от наличия признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ определено, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ <55% (n = 128) регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-3, а также для NT-proBNP и proANP как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 2-3 раза превышала аналогичные значения в группе больных без систолической дисфункции. Достоверных различий концентраций ММП-1 и ММП-9 в изучаемых группах выявлено не было. Сравнительный анализ концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от выявления признаков диастолической дисфункции ЛЖ продемонстрировал, что в группе пациентов с E/A < 1 (n = 112) также регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-9 как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ (p < 0,05), концентрация их в группе пациентов с диасто-

лической дисфункцией ЛЖ в 1,5-2 раза превышала аналогичные значения в группе больных без диастолической дисфункции ЛЖ.

**Заключение.** Определено, что наибольшая чувствительность и специфичность в отношении выявления пациентов с признаками формирующегося в госпитальном периоде патологического ремоделирования, имеет место у ММП-3, определяемой на 1-е сутки ИМ. При этом доказано, что пациенты с признаками систолической дисфункции в госпитальном периоде заболевания имели достоверно более высокие значения ММП-3, NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ относительно пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с диастолической дисфункцией таковых различий выявлено не было. Следует предположить, что ММП-3 и NT-proBNP, proANP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы в качестве маркеров формирующегося патологического ремоделирования миокарда левого желудочка.

**Ключевые слова:** биологические маркеры, инфаркт миокарда, диастолическая дисфункция.

## Abstract

**Aim.** To assess the role of matrix metalloproteinases (MMPs) in pathological remodeling of the left ventricular myocardium in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

**Materials and Methods.** We recruited 175 consecutive patients with STEMI (average age 61.3 (range 47-89) years, 116 (66.3%) males and 59 (33.7%) females). Control group was represented by 87 healthy volunteers (average age 59 (range 43-68) years). Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and pro-atrial natriuretic peptide (proANP) were measured at the time of admission and on the 12<sup>th</sup> day from the onset using enzyme-linked immunosorbent assay. Echocardiography was performed in all patients at the same time points to assess cardiac fibrosis. Groups were stratified according to the extent of left ventricular dysfunction.

**Results.** Levels of MMP-1 were 1.7-fold and 2.7-fold higher on the 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> day after STEMI onset, respectively, as compared to healthy individuals. Similar trend was found for NT-proBNP and proANP (2.3-fold and 1.5-fold

increase in serum NT-proBNP and 3.5/1.8-fold increase in proANP in patients with STEMI in comparison with healthy blood donors on the 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> day after STEMI onset). Concentrations of all MMPs on the 12<sup>th</sup> day 1.1-1.6-fold exceeded those at the admission; however, the reverse was the case for NT-proBNP and proANP. Patients with systolic dysfunction (< 55% left ventricular ejection fraction, n = 128) and diastolic dysfunction (E/A < 1, n = 112) had higher concentrations of all indicated markers, yet statistically significant differences were determined only for MMP-3, NT-proBNP, and proANP in patients with systolic dysfunction and for MMP-9 in those with diastolic dysfunction both on the 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> day after STEMI onset.

**Conclusion.** Patients with systolic dysfunction have significantly higher levels of serum MMP-3, NT-proBNP, and proANP on the 1<sup>st</sup> and 12<sup>th</sup> day after STEMI as compared to those without while patients with diastolic dysfunction are characterized by higher MMP-9 level at the same time points.

**Keywords:** biomarkers, myocardial infarction, diastolic dysfunction.

◀ English

## Введение

Ремоделирование миокарда и, как следствие, левожелудочковая недостаточность являются одним из основных факторов, влияющих на выживаемость пациентов с инфарктом миокарда как в раннем, так и в отдаленном периодах. Ремоделирование миокарда – это комплексный процесс изменения структурно-геометрического и функционального состояния миокарда [1, 2]. В его основе на тканевом уровне лежат изменения клеточно-стромального соотношения и морфо-функциональных характеристик основных клеточных элементов [3–4]. Инфаркт миокарда (ИМ) представляет собой сочетание патогенетических механизмов, когда растяжение и увеличение зоны инфарктированной ткани уже в первые 72 часа приводят к возрастанию объема левого желудочка (ЛЖ) с сочетанной перегрузкой объемом и давлением неинфарктированных участков миокарда [5]. Ремоделирование миокарда является основным патогенетическим компонентом развития систолической и диастолической дисфункции у больных ИМ. Доказано, что прогрессирование патологического ремоделирования ЛЖ зависит не только от размеров ИМ, локализации очага некроза, объема жизнеспособного миокарда, выраженности гипертрофии кардиомиоцитов, но и от состояния экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) [6].

ЭЦМ занимает до 25% массы всего ЛЖ и состоит из волокон коллагена (1, 3, 4 типов), гликопротеингликанов, сигнальных молекул и в норме обеспечивает целостное и координированное сокращение миокарда [7, 8], на процесс деградации которого влияет система матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов (ТИМП). Активно изучается роль ММП в патогенезе патологического ремоделирования миокарда [9, 10]. Важнейшими составляющими патологического ремоделирования являются экспрессия эндотелина, цитокинов [фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и провоспалительных интерлейкинов (ИЛ)], продукция оксида азота, натрийуретических пептидов [мозгового (BNP) и предсердного (ANP) натрийуретических пептидов], а также высвобождение протеолитических ферментов, продукция которых инициирована некрозом кардиомиоцитов [10]. Кроме того, доказано, что провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1, -6, трансформирующий фактор роста, ФНО- $\alpha$  и другие, могут стимулировать синтез ММП [10, 11].

В ранее проведенных исследованиях определено, что высокие концентрации ММП способствуют прогрессированию процессов патологического ремоделирования миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), однако исследования, посвященные изучению роли ММП в развитии патологического ремоделирования миокарда у пациентов с инфарктом миокарда, немногочисленны, а результаты их противоречивы [10, 12].

## Цель исследования

Оценить роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

## Материалы и методы

В проспективное когортное исследование, организованное на базе МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», последовательно включены 175 пациентов с диагнозом ИМ-пST. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен объединенным локальным этическим комитетом учреждения. До включения в исследование у всех пациентов получено письменное информированное согласие.

Диагноз ИМ был подтвержден согласно критериям ВНОК (2007 г.): начало симптомов не более чем за 48 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие предположить ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент  $\geq 20$  мин, одышка, синкопальное состояние, остановка кровообращения и др.); электрокардиографические изменения, подъем или снижение сегмента ST  $\geq 1$  мм в двух смежных отведениях; предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; формирование патологического зубца Q; выявление кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (общая креатинфосфокиназа — КФК и ее фракция МВ, тропонины I и T). Критериями исключения были возраст пациента моложе 18 лет, а также любые клинически значимые состояния, способные изменять уровень изучаемых биохимических маркеров (онкологические и системные заболевания; наличие почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности; острые инфекционные заболевания или обострение хронических; психические заболе-

вания, а также смерть больного в первые сутки после госпитализации).

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпСТ составил 61,3 (33; 89) года. Из 175 больных было 116 (66,3%) мужчин. Преобладающими анамнестическими факторами ри-

ска явились артериальная гипертензия (АГ) — 76% и стенокардия в анамнезе (53,7%), а также проявления хронической сердечной недостаточности (50,3%) (таблица 1). Продолжительность периода пребывания больных в стационаре составила 14±2 дня.

| Признак<br>Feature                                                                                    | Значение<br>Value<br>n (%) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Мужчины<br>Male gender                                                                                | 116 (66,3)                 |
| Возраст, годы<br>Age, years                                                                           | 62 (33; 87)                |
| Курение<br>Smoking status                                                                             | 69 (39,2)                  |
| АГ в анамнезе<br>Past medical history of arterial hypertension                                        | 133 (76,0)                 |
| Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )<br>Obesity (body mass index $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> ) | 55 (31,4)                  |
| Сахарный диабет<br>Diabetes mellitus                                                                  | 34 (19,4)                  |
| ПИКС<br>Cardiac fibrosis                                                                              | 36 (20,6)                  |
| Стенокардия в анамнезе<br>Past medical history of stable angina                                       | 94 (53,7)                  |
| ОНМК<br>Past medical history of stroke                                                                | 15 (8,6)                   |
| ХСН<br>Chronic heart failure                                                                          | 88 (50,3)                  |
| ИМ передней локализации<br>Anterior myocardial infarction                                             | 90 (51,4)                  |
| ФВ ЛЖ, %<br>Left ventricular ejection fraction, %                                                     | 49 (23; 68)                |
| ФВ ЛЖ < 46%<br>Left ventricular ejection fraction < 46%                                               | 68 (38,9)                  |
| Класс ОСН по Killip II-IV<br>Acute heart failure, Killip II-IV                                        | 31 (17,7)                  |
| Оценка по шкале TIMI, баллы<br>TIMI score                                                             | 6 (2;13)                   |

Таблица 1.

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИМпСТ

Table 1.

Clinicopathological features of the patients with STEMI

**Примечание.** Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Здесь и в таблице 5: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сер-

дечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОСН — острая сердечная недостаточность.

Data are presented as n (%) or median and interquartile range.

У всех больных проводили сбор демографических, клинических, анамнестических данных, а также стандартные исследования, включая общий и биохимический анализы крови, электрокардиологическое исследование. Коронарография (КГ) пациентам выполнена на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Исследования выполнялись на ультразвуковом сканере «ACUSON 128 XP/10» (США) по общепринятой методике из парастерального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечении с одновременной регистрацией ЭКГ. Эхокардиографическое исследование выполнено всем пациентам на первые и 12-е

сутки госпитализации на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). Проводилось определение конечного диастолического объема (КДО), конечного систолического объема (КСО), конечного диастолического размера (КДР), конечного систолического размера (КСР), размеров левого и правого предсердия (ЛП и ПП), также оценивали общую сократимость миокарда, состояние клапанного аппарата, размеров стенок ЛЖ, наличие и степень дискинезии зоны некроза и рубцовых изменений, аневризмы, поврежденных папиллярных мышц и зон разрыва миокарда по стандартной методике в двухмерном и одномерном режимах, а также в режимах импуль-

сной и непрерывно-волновой доплер-ЭХО-КГ. Фракцию выброса ЛЖ рассчитывали по формуле:  $ФВ = (КДО - КСО/КДО) \times 100\%$  (по методике Тейхольца). Для диагностики диастолической дисфункции производилась оценка трансмитрального кровотока с помощью показателей: отношение пиковой скорости раннего диастолического (Е) и предсердного (А) наполнения (отношение Е/А), время изоволюметрической релаксации (ВИР), время потока раннего диастолического наполнения (отношение D/T) с помощью импульсной доплер-Эхо-КГ.

У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сутки от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-1, 3 и 9, а также NT-proBNP и proANP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США). [10, 13].

С помощью спектрофотометрии оценивали активность КФК и МВ-КФК, которая составила: 450,0 (24,7; 8887,0) и 65,0 (11,3; 875,0) ед./л соответственно.

Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет, в анамнезе которых ранее не прослеживалось АГ, ИБС, СД, а также клинически значимой сопутствующей патологии, из них было 52 (59,8%) мужчины и 35 (40,2%) женщин. Медикаментозное лечение эти лица не получали.

В зависимости от эхокардиографических показателей все пациенты были разделены на несколько групп по наличию/отсутствию систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. При этом признаком систолической дисфункции ЛЖ считали  $ФВ\ ЛЖ < 55\%$ . Диастолическая дисфункция диагностировалась при  $Е/А < 1$  — она была отнесена к нерестриктивному типу, проявляющемуся замедленным расслаблением миокарда ЛЖ и отсутствием повышения конечного диастолического давления. Систолическая дисфункция была диагностирована у 128 (73%) больных, в то время как диастолическая дисфункция выявлена у 112 (64%) пациентов.

В стационаре все больные получали терапию с учетом рекомендаций ВНОК (2007 г.) по лечению больных с острым ИМпСТ, включавшему  $\beta$ -адреноблокаторы, дезагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ); кроме того, по показаниям назначались нитраты, диуретики, антагонисты рецепторов альдостерона, блокаторы кальциевых каналов. При

оценке качества медикаментозной терапии, получаемой пациентами в стационаре, выявлено несоответствие назначений действующим рекомендациям ВНОК (2007 г.). Так антиагрегантная терапия (ацетилсалициловая кислота и/или клопидогрель) была назначена 96,6% пациентов,  $\beta$ -адреноблокаторы — 97,1%, ингибиторы АПФ — 87,4%, статины — в 93,1% случаев.

При поступлении в стационар селективная КГ выполнена 156 (89%) пациентам с последующим проведением первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) инфаркт-зависимой артерии — 131 (75%) больному. Основные причины отказа от проведения ЧКВ — характер поражения коронарного русла (многососудистое, диффузное, дистальное поражение). Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) проводилась стрептокиназой и алтеплазой 10 (5,7%) пациентам (таблица 2).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 7.0 (StatSoft, Inc, США). Применяли стандартные методы описательной статистики. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). При распределении данных, отличном от нормального, две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни. Оценку значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводили с помощью критерия Вилкоксона. Анализ различий частот в двух независимых группах выполняли при помощи точного критерия Фишера с двусторонней достоверной вероятностью, критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Во всех случаях нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ . Диагностическую ценность исследуемых методов проверяли с помощью построения ROC-кривой, где диагностически значимым являлось значение площади под ROC-кривой (С-статистика), превышающее 0,70 (с помощью программы MedCalc Statistical Software версии 9.3.0.0, Бельгия).

## Результаты

При оценке динамики эхокардиографических показателей на первые и 12-е сутки госпитального периода у больных ИМпСТ определено, что достоверных различий по данным показателям нет. Учитывая это, в последующем анализе учитывались только данные ЭХО-КГ, проведенной на 12-е сутки заболевания.

В результате чего у всех пациентов выявлены признаки ремоделирования миокарда с преобладанием систолической либо диастолической дисфункции (таблица 3).

| Медикаментозная и реперфузионная терапия<br><i>Treatment option</i>            | Число больных<br><i>Number of patients</i> |      |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------|
|                                                                                | абс.<br>п                                  | %    |
| Дезагреганты<br><i>Antiplatelet drugs</i>                                      | 169                                        | 96,6 |
| Антикоагулянты<br><i>Anticoagulants</i>                                        | 169                                        | 96,6 |
| $\beta$ -адреноблокаторы<br><i>Beta blockers</i>                               | 170                                        | 97,1 |
| Блокаторы ангиотензина II<br><i>Angiotensin II receptor blockers</i>           | 3                                          | 1,7  |
| Ингибиторы АПФ<br><i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>              | 153                                        | 87,4 |
| Статины<br><i>Statins</i>                                                      | 163                                        | 93,1 |
| Нитраты<br><i>Nitrates</i>                                                     | 86                                         | 49,1 |
| Антагонисты рецепторов альдостерона<br><i>Aldosterone receptor antagonists</i> | 67                                         | 38,3 |
| Диуретики<br><i>Diuretics</i>                                                  | 86                                         | 49,1 |
| Реваскуляризация<br><i>Revascularization</i>                                   | 141                                        | 80,6 |
| ЧКВ со стентированием<br><i>Percutaneous coronary intervention</i>             | 130                                        | 74,3 |
| Баллонная ангиопластика<br><i>Balloon angioplasty</i>                          | 1                                          | 0,6  |
| Системная ТЛТ<br><i>Systemic thrombolytic therapy</i>                          | 10                                         | 5,7  |

Таблица 2.

Лечение на стационарном этапе

Table 2.

Inpatient treatment

**Примечание.** АПФ — ангиотензинпревращающий фер-

мент; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ТЛТ — тромболитическая терапия.

| Параметр<br><i>Parameter</i> | Значения,<br>1-е сутки (n = 175)<br><i>Values, 1<sup>st</sup> day (n = 175)</i> | Значения,<br>12-е сутки (n = 175)<br><i>Values, 12<sup>th</sup> day (n = 175)</i> | p*       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------|
| КДО, мл<br><i>LVEDV, mL</i>  | 159,74 (90,0; 307,0)                                                            | 162,09 (87,0; 306,0)                                                              | p > 0,05 |
| КСО, мл<br><i>LVESV, mL</i>  | 81,04 (35,0; 203,0)                                                             | 83,1 (37,0; 204,0)                                                                | p > 0,05 |
| КДР, см<br><i>LVEDD, cm</i>  | 5,68 (4,8; 7,6)                                                                 | 5,64 (4,6; 7,7)                                                                   | p > 0,05 |
| КСР, см<br><i>LVESD, cm</i>  | 4,22 (3,0; 6,3)                                                                 | 4,18 (3,2; 6,7)                                                                   | p > 0,05 |
| ФВ, %<br><i>LVEF, %</i>      | 49 (23; 68)                                                                     | 52 (21; 68)                                                                       | p > 0,05 |
| Е/А                          | 0,78 (0,47; 2,2)                                                                | 0,62 (0,47; 2,0)                                                                  | p > 0,05 |
| Д/Т                          | 227,0 (216,0; 238,0)                                                            | 223,0 (210,0; 236,0)                                                              | p > 0,05 |
| ВИР, мс<br><i>IVRT, ms</i>   | 120 (97,0; 132,0)                                                               | 117 (94,0; 135,0)                                                                 | p > 0,05 |

Таблица 3.

Динамика эхокардиографических показателей в периоде госпитализации у пациентов с ИМнST

Table 3.

Dynamic changes in echocardiographic parameters during the hospitalization in patients with STEMI

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ФВ — фракция выброса, Е/А — отношение пиковой скорости раннего диастолического (Е) и предсердного (А) наполнения, ВИР — время изоволюметрической релаксации.

Data are presented as median and interquartile range;

LVEDV — left ventricular end-diastolic volume, LVESV — left ventricular end-systolic volume, LVEDD — left ventricular end-diastolic diameter, LVESD — left ventricular end-systolic diameter, LVEF — left ventricular ejection fraction, E — peak early diastolic velocity of mitral inflow, A — peak late atrial wave velocity of mitral inflow, D/T — time interval from E to the baseline flow velocity, IVRT — isovolumic relaxation time

\*statistical criterion Mann-Whitney U-test

При анализе концентраций матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови пациентов с ИМ установлено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза на первые сутки и в 2,7 раза на 12-е сутки превышают значения здоровых лиц. При оценке динамики концентрации ММП в пери-

оде стационарного лечения было установлено, что значения всех изучаемых биомаркеров в сыворотке крови на 12-е сутки ИМпСТ оказались в 1,1-1,6 раза ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с показателями первых суток заболевания (таблица 4).

Таблица 4.

Концентрации ММП (-1, -3, -9) в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами лиц контрольной группы

Table 4.

Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9 in patients with STEMI as compared to healthy blood donors

| Показатель<br>Feature           | Контрольная группа,<br>n = 87 (1)<br>Healthy blood donors,<br>n = 87 (1) | Больные с ИМпСТ, n = 175<br>Patients with STEMI, n = 175 |                                            | P                                                             |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
|                                 |                                                                          | 1-е сутки (2)<br>1 <sup>st</sup> day (2)                 | 12-е сутки (3)<br>12 <sup>th</sup> day (3) |                                                               |
| ММП-1, пг/мл<br>MMP-1<br>pg/mL  | 0,9 (0,5; 18,6)                                                          | 1,5 (0,3; 19,5)                                          | 2,4 (0,2; 24,0)                            | * $p_{1,2}=0,002$<br>* $p_{1,3}=0,0001$<br># $p_{2,3}=0,0001$ |
| ММП-3, пг/мл<br>MMP-3,<br>pg/mL | 12,5 (0,2; 65,0)                                                         | 15,0 (1,2; 86,9)                                         | 17,5 (3,8; 208,3)                          | * $p_{1,2}=0,03$<br>* $p_{1,3}=0,04$<br># $p_{2,3}=0,0001$    |
| ММП-9, пг/мл<br>MMP-9,<br>pg/mL | 86,0 (15,2; 200,0)                                                       | 109,0 (14,2; 1496,0)                                     | 121,6 (1,8; 1868,0)                        | * $p_{1,2}=0,03$<br>* $p_{1,3}=0,03$<br># $p_{2,3}=0,045$     |

**Примечание.** Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

\*статистический критерий Манна-Уитни, #статистический критерий Вилкоксона

Data are presented as median and interquartile range

\*according to Mann-Whitney U-test, #Wilcoxon signed-rank test

Таким образом, пациенты с ИМпСТ характеризуются достоверно более высокими значениями ММП -1, -3 и -9 на протяжении всего периода госпитализации по сравнению с значениями, полученными в контрольной группе. При этом для всех анализируемых МПП характерно повышение их концентрации к 12-м суткам госпитального периода.

При анализе концентраций в сыворотке крови натрийуретических пептидов как биомаркеров ремоделирования миокарда определено, что их медианные значения превышают показатели здоровых лиц. Так, в группе больных ИМпСТ концентрации NT-proBNP в 2,3 раза (пер-

вые сутки) и в 1,5 раза (12-е сутки) превышают значения контрольной группы; при этом концентрации proANP – в 3,5 раза (первые сутки), в 1,8 раза (12-е сутки). При оценке госпитальной динамики показателей концентрации натрийуретических пептидов было установлено, что концентрации NT-proBNP и proANP у больных ИМпСТ снижаются к 12-м суткам ИМ. Так, значения NT-proBNP на 12-е сутки ИМпСТ оказались в 1,5 раза ( $p=0,0001$ ) ниже по сравнению с показателями первых суток заболевания. Аналогичная тенденция определена и для proANP, однако статистически значимых различий выявлено не было ( $p > 0,05$ ) (таблица 5).

Таблица 5.

Концентрация натрийуретических пептидов в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами пациентов контрольной группы

Table 5.

Serum levels of natriuretic peptides in patients with STEMI as compared to healthy blood donors

| Показатель<br>Feature                        | Контрольная группа,<br>n = 83 (1)<br>Healthy blood donors,<br>n = 83 (1) | Больные с ИМпСТ, n = 175<br>Patients with STEMI, n = 175 |                                            | P                                                              |
|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                              |                                                                          | 1-е сутки (2)<br>1 <sup>st</sup> day (2)                 | 12-е сутки (3)<br>12 <sup>th</sup> day (3) |                                                                |
| NT-proBNP, фмоль/мл<br>NT-proBNP,<br>fmol/mL | 42,5<br>(13,2; 146,0)                                                    | 98,0<br>(4,6; 543,7)                                     | 64,03<br>(4,6; 543,7)                      | * $p_{1,2}=0,0001$<br>* $p_{1,3}=0,0001$<br># $p_{2,3}=0,0001$ |
| proANP, нмоль/мл<br>proANP,<br>nmol/mL       | 0,5 (0,2; 4,8)                                                           | 1,75 (0,1; 12,1)                                         | 0,92 (0,1; 14,9)                           | * $p_{1,2}=0,0001$<br>* $p_{1,3}=0,0001$<br># $p_{2,3}>0,05$   |

**Примечание.** Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль)

\*статистический критерий Манна-Уитни, #статистический критерий Вилкоксона

Data are presented as n (%) or median and interquartile range

\*according to Mann-Whitney U-test, #Wilcoxon signed-rank test

Группу больных ИМпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ представили 84 мужчин (65,63%) мужчин и 44 (34,37%) женщины. При сравнении пациентов в зависимости от наличия или отсутствия систолической дисфункции ЛЖ по наличию сопутствующих заболеваний (хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни) и основных факторов риска достоверных различий в группах выявлено не было. Определено, что среди пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 1,5 раза чаще встречался ранее перенесенный ИМ ( $p=0,03$ ) по сравнению с пациентами без систолической дисфункции ЛЖ. Вместе с тем выявлены статистически значимые различия по клиническим характеристикам больных. Так, в группе пациентов с ИМпСТ с систолической дисфункцией ЛЖ достоверно чаще отмечался ИМ передней локализации (57,03% vs 36,17%;  $p=0,003$ ), а также наличие ОЧН II-IV класса по Killip (22,65% vs 6,38%;  $p=0,001$ ) по сравнению с пациентами без систолической дисфункции ЛЖ (**Таблица 6**).

При анализе концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от наличия признаков систолической дисфункции миокарда ЛЖ определено, что в группе пациентов с ФВ ЛЖ  $<55\%$  ( $n=128$ ) регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-3, а также для NT-proBNP и proANP как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ в 2-3 раза превышала аналогичные значения в группе больных без систолической дисфункции. Достоверных различий концентраций ММП-1 и ММП-9 в изучаемых группах выявлено не было.

Признаки диастолической дисфункции ЛЖ ( $E/A < 1$ ) выявлены у 112 больных, в группе которых преобладали мужчины – 68 (60,7%) человек. Медиана возраста в группе составила 65 (40; 80) лет. По наличию сопутствующей патологии (хронической обструктивной болезнью легких, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни) достоверных различий в группах с диастолической дисфункцией и без нее выявлено не было. При сравнительном анализе анамнестических данных определено, что в группе больных с диастолической дисфункцией достоверно ( $p < 0,05$ ) частота рас-

пространенности АГ и гиперхолестеринемии на 19,55% ( $p=0,03$ ) и 9,62% ( $p=0,04$ ) соответственно больше, чем в группе больных без признаков диастолической дисфункции ЛЖ. Определено, что среди пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ почти в 2 раза чаще встречался ранее перенесенный ИМ ( $p=0,002$ ). В группе с диастолической дисфункцией ЛЖ достоверно чаще встречались ИМ передней локализации (65,5% vs 47,62%;  $p=0,03$ ), а также развитие ОЧН II-IV класса по Killip (20,54% vs 12,7%;  $p=0,02$ ). Это обусловлено тем, что в группу пациентов с диастолической дисфункцией вошли и пациенты с наличием ФВ ЛЖ  $< 55\%$ . По другим основным клиническим показателям статистически значимые различия между группами выявлены не были.

Сравнительный анализ концентраций ММП (-1, -3, -9), а также NT-proBNP и proANP в зависимости от выявления признаков диастолической дисфункции ЛЖ продемонстрировал, что в группе пациентов с  $E/A < 1$  ( $n=112$ ) также регистрируются более высокие концентрации всех изучаемых маркеров. Однако статистически значимые различия определены только для ММП-9 как на 1-е, так и на 12-е сутки ИМ, концентрация их в группе пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ в 1,5-2 раза превышала аналогичные значения в группе больных без диастолической дисфункции ЛЖ (**Таблица 8**). Достоверных различий концентраций ММП-3, ММП-1 и NT-proBNP в изучаемых группах выявлено не было (**таблица 6**).

Таким образом, для больных ИМпСТ с признаками систолической дисфункции ЛЖ характерны более высокие значения ММП-3, а также NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ. В то же время у больных ИМпСТ с диастолической дисфункцией ЛЖ отмечены более высокие значения только ММП-9 (на 1-е и 12-е сутки) по сравнению с пациентами без диастолической дисфункции ЛЖ.

При проведении корреляционного анализа изучаемых маркеров и эхокардиографических показателей, определенных на 1-е сутки ИМ, выявлена статистически значимая прямая связь между уровнями ММП-3 и КДО (на 1-е сутки:  $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ; на 12-е сутки:  $r=0,35$ ,  $p=0,03$ ), ММП-3 и КСО (на 1-е сутки:  $r=0,33$ ,  $p=0,04$ ; на 12-е сутки:  $r=0,35$ ,  $p=0,04$ ), ММП-3 и КСР (на 12-е сутки:  $r=0,49$ ,  $p=0,001$ ), а также NT-proBNP и КСО (на 1-е сутки:  $r=0,41$ ,  $p=0,03$ ; на 12-е сутки:  $r=0,36$ ,  $p=0,002$ ). Выявлена об-

Таблица 6.

Концентрации ММП (-1, -3, -9), NT-proBNP, proANP в сыворотке крови больных ИМ-пСТ в зависимости от наличия систолической и диастолической дисфункции ЛЖ

Table 6.

Serum levels of MMP-1, MMP-3, MMP-9, NT-proBNP, and proANP in patients with STEMI having systolic or diastolic left ventricular dysfunction

| Показатель<br>Feature                     | С систолической дисфункцией<br>ЛЖ (n = 128)<br>Left ventricular systolic<br>dysfunction (n = 128)        |                                            | Без систолической<br>дисфункции ЛЖ (n = 47)<br>Without left ventricular systolic<br>dysfunction (n = 47)   |                                            | P*                                                 |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                           | 1-е сутки (1)<br>1 <sup>st</sup> day (1)                                                                 | 12-е сутки (2)<br>12 <sup>th</sup> day (2) | 1-е сутки (3)<br>1 <sup>st</sup> day (3)                                                                   | 12-е сутки (4)<br>12 <sup>th</sup> day (4) |                                                    |
| ММП-1, пг/мл<br>MMP-1, pg/mL              | 1,53 (0,28; 19,54)                                                                                       | 2,6 (0,21; 24,0)                           | 1,28 (0,34; 12,69)                                                                                         | 2,14 (0,28; 11,88)                         | P <sub>1,3</sub> >0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |
| ММП-3, пг/мл<br>MMP-3, pg/mL              | 35,35 (1,2; 86,88)                                                                                       | 48,1 (3,8; 208,3)                          | 14,4 (1,9; 67,04)                                                                                          | 16,5 (4,6; 56,82)                          | P <sub>1,3</sub> =0,005<br>P <sub>2,4</sub> =0,004 |
| ММП-9, пг/мл<br>MMP-9, pg/mL              | 126,0 (21,4; 1868)                                                                                       | 115,35 (14,16; 1496)                       | 121,0 (23,3; 923,3)                                                                                        | 106,6 (20,0; 998,0)                        | P <sub>1,3</sub> >0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |
| NT-proBNP, фмоль/мл<br>NT-proBNP, fmol/mL | 128,0 (4,6; 543,7)                                                                                       | 74,8 (1,3; 364,0)                          | 46,8 (5,2; 411,0)                                                                                          | 50,84 (4,09; 208,0)                        | P <sub>1,3</sub> =0,002<br>P <sub>2,4</sub> =0,002 |
| proANP, нмоль/мл<br>proANP, nmol/mL       | 2,02 (0,1; 12,1)                                                                                         | 1,14 (0,1; 14,9)                           | 0,4 (0,14; 9,3)                                                                                            | 0,32 (0,11; 6,4)                           | P <sub>1,3</sub> =0,001<br>P <sub>2,4</sub> =0,03  |
| Показатель<br>Feature                     | С диастолической дисфункцией<br>ЛЖ (n = 112)<br>With left ventricular diastolic<br>dysfunction (n = 112) |                                            | Без диастолической<br>дисфункции ЛЖ (n = 63)<br>Without left ventricular<br>diastolic dysfunction (n = 63) |                                            | P*                                                 |
|                                           | 1-е сутки (1)<br>1 <sup>st</sup> day (1)                                                                 | 12-е сутки (2)<br>12 <sup>th</sup> day (2) | 1-е сутки (3)<br>1 <sup>st</sup> day (3)                                                                   | 12-е сутки (4)<br>12 <sup>th</sup> day (4) |                                                    |
| ММП-1, пг/мл<br>MMP-1, pg/mL              | 1,7 (0,76; 13,54)                                                                                        | 2,6 (0,26; 24,0)                           | 1,22 (0,30; 9,54)                                                                                          | 2,0 (0,22; 10,88)                          | P <sub>1,3</sub> >0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |
| ММП-3, пг/мл<br>MMP-3, pg/mL              | 19,35 (2,8; 106,88)                                                                                      | 25,1 (3,8; 208,3)                          | 11,4 (1,2; 58,04)                                                                                          | 23,8 (2,6; 66,83)                          | P <sub>1,3</sub> >0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |
| ММП-9, пг/мл<br>MMP-9, pg/mL              | 229,0 (26,6; 1868)                                                                                       | 175,0 (17,34; 1326)                        | 122,1 (22,3; 789,3)                                                                                        | 106,6 (20,0; 998,0)                        | P <sub>1,3</sub> =0,005<br>P <sub>2,4</sub> =0,004 |
| NT-proBNP, фмоль/мл<br>NT-proBNP, fmol/mL | 103,0 (3,6; 543,7)                                                                                       | 96,4 (1,3; 387,1)                          | 72,6 (3,1; 437,2)                                                                                          | 56,67 (3,38; 235,0)                        | P <sub>1,3</sub> >0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |
| proANP, нмоль/мл<br>proANP, nmol/mL       | 1,72 (0,14; 13,8)                                                                                        | 1,04 (0,1; 14,9)                           | 0,4 (0,18; 8,7)                                                                                            | 3,5 (0,11; 6,4)                            | P <sub>1,3</sub> =0,05<br>P <sub>2,4</sub> >0,05   |

**Примечание.** Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль)

\*статистический критерий Манна-Уитни

Data are presented as n (%) or median and interquartile range

\*according to Mann-Whitney U-test

ратная корреляционная связь между показателями ММП-3, NT-proBNP и ФВ ЛЖ ( $p < 0,05$ ). Несмотря на то, что сравнительный анализ продемонстрировал достоверно более высокие концентрации ММП-1, ММП-3 и proANP в группе больных ИМпСТ с признаками диастолической дисфункции миокарда ЛЖ, корреляционный анализ показал статистически значимую отрицательную связь между концентрациями proANP и отношением пиковой скорости трансмитрального потока (на 1-е сутки:  $r = -0,44$ ,  $p = 0,004$ ; на 12-е сутки:  $r = -0,39$ ,  $p = 0,01$ ), а также временем потока раннего диастолического наполнения (на 1-е сутки:  $r = -0,21$ ,  $p = 0,04$ ; на 12-е сутки:  $r = -0,22$ ,  $p = 0,04$ ). В свою очередь, концентрации ММП-1 и ММП-9 не показали статистически значимой связи с показателями ЭХО-КГ.

Учитывая результаты анализа, следует предположить, что ММП-1, ММП-3 и NT-proBNP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы для оценки наличия патологического ремоделирования миокарда ле-

вого желудочка. Для выявления биомаркеров (концентрации которых определены в 1-е сутки ИМ), оказывающих наибольшее влияние на развитие патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ, проведен анализ различия частот бинарного признака в двух независимых выборках с последующим расчетом доверительного интервала для разности относительных частот. В связи с этим все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ ( $n = 143$ ), 2-я группа – без признаков ремоделирования ( $n = 32$ ). В данном случае в группу с ремоделированием миокарда ЛЖ вошли все пациенты с наличием как систолической, так и/или диастолической дисфункции ЛЖ. Определено, что пациенты с концентрациями ММП-3 (1-е сутки)  $> 18,0$  пг/мл (ОШ=2,5; 95% ДИ 0,2-0,5), а также при значениях NT-proBNP  $> 79,1$  фмоль/мл (ОШ=2,4; 95% ДИ 0,3-0,5) имеют большую вероятность развития патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ (таблица 7).

| Показатель<br>Feature                                                                   | ОШ<br>OR | 95% ДИ<br>95% CI | $\chi^2$ | P     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------------|----------|-------|
| ММП-1 (1-е сутки) > 1,2 пг/мл<br>MMP-1 (1 <sup>st</sup> day) > 1.2 pg/mL                | 0,8      | 0,3-1,0          | 0,54     | 0,257 |
| ММП-3 (1-е сутки) > 18,0 пг/мл<br>MMP-3 (1 <sup>st</sup> day) > 18.0 pg/mL              | 2,5      | 1,2-2,9          | 2,56     | 0,001 |
| ММП-9 (1-е сутки) > 66,9 пг/мл<br>MMP-9 (1 <sup>st</sup> day) > 66.0 pg/mL              | 1,1      | 0,6-1,4          | 1,3      | 0,06  |
| NT-proBNP (1-е сутки) > 79,1 фмоль/мл<br>NT-proBNP (1 <sup>st</sup> day) > 79.1 fmol/mL | 2,4      | 1,9-2,7          | 2,45     | 0,03  |
| proANP (1-е сутки) > 0,6 нмоль/мл<br>proANP (1 <sup>st</sup> day) > 0.6 nmol/mL         | 0,4      | 0,1-0,7          | 0,79     | 0,397 |

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал.

OR — odds ratio, CI — confidence interval

**Таблица 7.**

Биомаркеры, ассоциированные с развитием патологического ремоделирования миокарда ЛЖ к 10-12-м суткам ИМ

**Table 7.**

Biomarkers associated with the development of left ventricular pathological remodeling on the 10th-12th day after STEMI onset

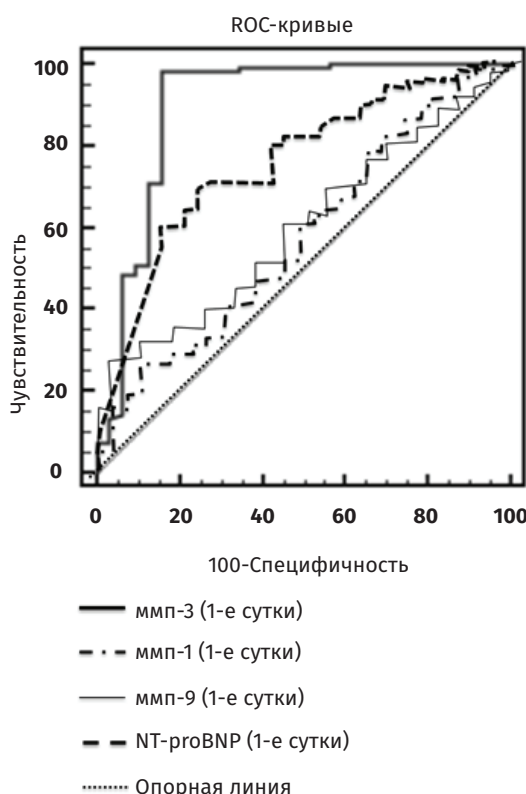
На следующем этапе проведен ROC-анализ для определения прогностического потенциала каждого из маркеров в отношении развития патологического ремоделирования миокарда в периоде госпитализации у больных ИМпСТ (рисунк 1).

По результатам анализа площадь под ROC-кривой для ММП-3 (1-е сутки) составила 0,89 (95% ДИ: 0,84 - 0,94;  $p < 0,0001$ ), в то время как чувствительность данной прогностической модели — 98,5%, а специфичность — 84,4%. Для ММП-1 (1-е сутки) площадь под ROC-кривой была 0,58 (95% ДИ: 0,50 - 0,66;  $p = 0,1415$ ), чувствительность — 26,2 и специфичность — 90,3. В то же время прогностический потенциал NT-proBNP (1-е сутки) был выше, чем ММП-1, но значительно ниже, чем ММП-3: площадь под ROC-кривой составила 0,74 (95% ДИ: 0,67 - 0,8;  $p < 0,0001$ ), чувствительность — 68,5, а специфичность — 75,0.

## Обсуждение

Прогнозирование патологического ремоделирования у больных ИМ является важной клинической задачей, учитывая высокую частоту развития СН, которая приводит к снижению качества жизни пациентов, увеличению числа госпитализаций и повышению риска внезапной кардиальной смерти. В последние годы проводились многочисленные исследования с целью выявления наиболее важных показателей, позволяющих оценить риск развития СН как клинического следствия процесса ремоделирования, и собственно ремоделирования миокарда, оцениваемого по данным клинко-инструментального обследования.

Попытки использовать биологические маркеры для прогнозирования течения патологического ремоделирования предпринимаются уже более 10 лет. Так, Hyungseop Kim [14] с соавторами предложили способ прогнозирования



**Рисунок 1.**

Характеристические ROC-кривые ММП (-1, -3, -9) и NT-proBNP в определении риска патологического ремоделирования ЛЖ в периоде госпитализации у больных ИМпСТ

**Figure 1.**

ROC curves of MMP-1, MMP-3, MMP-9, and NT-proBNP in determining the risk of pathological left ventricular remodeling during the hospitalization in patients with STEMI

развития патологического ремоделирования миокарда ЛЖ у больных, перенесших ОКС, с использованием биологических маркеров. Определено, что после начала развития ИМ происходит активация ряда нейrogормонов. Выраженность и время их воздействия тесно связаны с размерами инфаркта и степенью дисфункции ЛЖ. Данный метод основан на определении уровней NT-proBNP, СРБ и ТнI в крови на момент поступления пациента с ИМ. Пациенты с уровнями СРБ > 3,5 мг/л и NT-proBNP > 500 пг/мл вошли в группу высокого риска развития СН и других неблагоприятных серьезных исходов. Недостатком является низкая чувствительность способа прогнозирования патоло-

гического ремоделирования миокарда, так как оценивалась комбинированная конечная точка, включавшая кардиальную смерть, ИМ, в том числе повторный, госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, появление или прогрессирование СН. Кроме того, результаты ремоделирования миокарда оценивались в среднем через 1 год от включения в исследование. Уровни NT-proBNP и СРБ, использованные для проведения прогноза, оценивались при поступлении пациента с ОКС и в этот момент отражали процесс острого ремоделирования, связанного с ишемией, повреждением и экспансией миокарда.

Представленные факты явились стимулом для поиска новых, более совершенных подходов к прогнозированию патологического ремоделирования миокарда, в частности, с использованием ММП. Один из возможных способов прогнозирования патологического ремоделирования миокарда ЛЖ с использованием ММП был предложен Dominic Kelly [15]. В своем исследовании, в которое включено 348 больных ИМ, Dominic Kelly проанализировал связь между параметрами ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ, изменениями КДО и КСО ЛЖ, движениями свободной стенки ЛЖ при проведении ЭХО-КГ во время госпитализации и в динамике через 6 месяцев), исходами ИМ, с одной стороны, и уровнями TIMP1, ММП-9, с другой, сравнивая последние с уровнем NTproBNP. Доказано, что высокие концентрации ММП-3 в сыворотке крови связаны с развитием патологического ремоделирования ЛЖ ( $p=0,017$ ), а также определена прямая корреляционная связь между концентрациями ММП-3 и КДО ( $p=0,017$ ), КСО ( $p=0,007$ ) и обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ ( $p=0,043$ ). Данная прогностическая модель показала независимую прогностическую ценность для ФВ ЛЖ во время госпитализации уровней TIMP-1, ММП-9, NTproBNP и для ФВ ЛЖ через 6 месяцев – только уровней TIMP-1 и NTproBNP. У пациентов с уровнями TIMP-1 более 135 нг/мл или NTproBNP более 1472 фмоль/мл был высокий риск развития конечной точки. Чувствительность прогнозирования первичной конечной точки составила для TIMP-1 39% и для NTproBNP – 34%; специфичность – TIMP-1 – 97% и NTproBNP – 93%; точность способа прогнозирования первичной конечной точки (включавшей не только случаи госпитализации с прогрессированием СН за счет патологического ремоделирования, но и смерти) с

учетом NTproBNP составила 83,7%, TIMP-1 – 88,1%. В проведенном нами исследовании подтверждением наличия тесной связи с ММП стала выявленная статистически значимая прямая связь между ММП-3, NT-proBNP, (определенными на 1-е сутки ИМ), с одной стороны, и значениями показателей ремоделирования миокарда ЛЖ: КСР, КСО, КДР и КСР, с другой, и обратная корреляционная связь с ФВ ЛЖ.

Однако сопоставление прогностического значения концентраций ММП-3, ММП-9 и NT-proBNP в острый и ранний постинфарктный периоды часто приводит к противоречивым результатам [16, 17]. Так, по данным А.Е. Березина [18], установлено существование тесной ассоциации плазменного уровня ММП-3, ММП-9 и NT-proBNP с рядом клинических, гемодинамических и прогностических характеристик. Squire I. с соавторами [19] определили, что уровень ММП-2 и ММП-9 в плазме крови у пациентов с острым ИМ тесно коррелирует с эхокардиографическими показателями ремоделирования и тяжестью нейро-гуморальной активации и может быть использован как независимый предиктор развития патологического ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМ. При этом если активность ММП-2 ассоциируется с тяжестью нарушений пространственной архитектоники миокарда, то активность ММП-9 в большей мере отражает объем сформировавшейся зоны инфарктирования [20]. Существуют данные, что уровень циркулирующей ММП-3 в плазме крови коррелирует с вероятностью смертельного исхода, величиной ФВ ЛЖ, тяжестью нарушений локальной контрактильной и релаксационной способности миокарда, а также величиной постинфарктной дилатации полости ЛЖ [21]. Таким образом, система ММП привлекает внимание исследователей именно возможностью с помощью мониторинга концентрации различных ее изоформ в плазме крови достаточно точно оценивать локальную активность пролиферативных систем.

Анализ различий в госпитальной динамике концентраций ММП и других традиционных биомаркеров продемонстрировал возможность наличия отличительных особенностей ремоделирования у пациентов с систолической и диастолической дисфункциями миокарда. В работах, посвященных изучению диастолической дисфункции миокарда ЛЖ у больных ИМ, активно дискутируется роль ММП-9. В иссле-

довании Chu J.W., в которое включены 116 пациентов, доказано, что высокие концентрации ММП-9 обратно коррелируют с признаками диастолической дисфункции миокарда ЛЖ (показателями E/A, D/T). При этом скорректированное отношение шансов для ММП-9 в оценке развития диастолической дисфункции миокарда составило 11.2 (2.3-56.0,  $p < 0,004$ ) [22].

Противоположные данные получены в исследовании Багрий А.Э. [23], в которое были включены 48 больных ИМпST. У всех пациентов на 1-3-е сутки определялись сывороточные концентрации ММП-2 и ММП-9, а также проводилось эхокардиографическое исследование на 10-14-е сутки ИМ. В исследовании определено, что сывороточные концентрации ММП-2 и ММП-9 были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в группе пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ  $< 45\%$ ), а также находились в прямой корреляционной связи с КДР и обратно коррелировали с ФВ ЛЖ. В исследовании Shifang Ding [24] в анализ включено 96 пациентов с острым ИМ; анализировались концентрации ММП-9 в сыворотке крови в зависимости от признаков ремоделирования ЛЖ. Доказано, что высокие концентрации ММП-9 наблюдаются в группе пациентов с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ, а также прямо коррелируют с такими показателями, как КДО, КСО, а также обратно коррелируют с ФВ ЛЖ. Однако в исследовании Ana Lucia Cogni [25] продемонстрировано, что в группе пациентов с ИМпST ( $n=29$ ) с признаками ремоделирования миокарда ЛЖ, напротив, наблюдались низкие сывороточные концентрации ММП-9 ( $p=0,007$ ) и высокие концентрации ММП-2 ( $p=0,011$ ), определенные через 12 и 72 часа от начала клинических проявлений ИМ.

В проведенном нами исследовании не выявлено статистически значимых различий по уровню концентраций ММП-1 в группе больных ИМпST с систолической дисфункцией ЛЖ. Однако в исследовании Szejima H. и Ogawa H. [26] был изучен вопрос о взаимосвязи высоких концентраций ММП-1 сыворотки крови и ФВ ЛЖ у больных острым ИМ. В исследование были включены 24 пациента, у которых проводилось определение сывороточных концентраций ММП-1 через 24 часа, 3 дня, 7 дней, 2 недели и 4 недели от начала заболевания. Эхокардиографическое исследование проводилось через 4 недели от ИМ. Авторы определили, что сывороточные концентрации ММП-1 были выше

через 7 дней и 2 недели, чем при поступлении ( $p < 0,001$ ). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФВ ЛЖ (1-я – группа ФВ ЛЖ  $< 55\%$ , 2-я группа – ФВ ЛЖ  $\geq 55\%$ ). Обе группы были сопоставимы по клинико-анамнестическим данным. Определено, что концентрации ММП-1 в сыворотке крови, определенные через 24 часа ( $p < 0,01$ ), 7 дней ( $p < 0,01$ ) и 2 недели ( $p < 0,05$ ), были ниже в группе пациентов с ФВ ЛЖ  $< 55\%$ .

Таким образом, результаты исследований, направленных на оценку роли биомаркеров, в частности ММП, в развитии патологического ремоделирования у пациентов с ИМ, демонстрируют отсутствие единого мнения. До сих пор не определены наиболее диагностически ценные ММП, оптимальные сроки их оценки, а также их связь с характером процесса ремоделирования.

## Заключение

Определено, что наибольшая чувствительность и специфичность в отношении выявления пациентов с признаками формирующегося в госпитальном периоде патологического ремоделирования, имеет место у ММП-3, определяемой на 1-е сутки ИМ. При этом доказано, что пациенты с признаками систолической дисфункции в госпитальном периоде заболевания имели достоверно более высокие значения ММП-3, NT-proBNP и proANP на 1-е и 12-е сутки ИМ относительно пациентов без систолической дисфункции ЛЖ, в то время как у пациентов с диастолической дисфункцией таковых различий выявлено не было. Следует предположить, что ММП-3 и NT-proBNP, proANP, определенные на 1-е и 12-е сутки ИМ, могут быть использованы в качестве маркеров формирующегося патологического ремоделирования миокарда левого желудочка.

## Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири».

## Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch

of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2015-0012 "Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in a large industrial region of Siberia"

# Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

## Литература / References:

1. Azevedo PS, Polegato BF, Minicucci MF, Paiva SA, Zornoff LA. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106 (1): 62-69. doi: 10.5935/abc.20160005.
2. Lukaszewski M, Kosiorowska K, Kaminska D, Obremska M, Mazanowska O, Krajewska M. Myocardial remodeling after kidney transplantation: a case report. *BMC Nephrol.* 2018; 19 (1): 372. doi: 10.1186/s12882-018-1185-x.
3. Lai YC, Li N, Lawrence W, Wang S, Levine A, Burchardt DM, et al. Myocardial remodeling and susceptibility to ventricular tachycardia in a model of chronic epilepsy. *Epilepsia Open.* 2018; 3 (2): 213-223. doi: 10.1002/epi4.12107.
4. Hassell ME, Vlastra W, Robbers L, Hirsch A, Nijveldt R, Tijssen JG, et al. Long-term left ventricular remodelling after revascularisation for ST-segment elevation myocardial infarction as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Open Heart.* 2017; 4 (1): e000569. doi: 10.1136/openhrt-2016-000569.
5. Galli A, Lombardi F. Postinfarct Left Ventricular Remodelling: A Prevailing Cause of Heart Failure. *Cardiol Res Pract.* 2016; 2016: 2579832. doi: 10.1155/2016/2579832.
6. Ali SR, Ranjbarvaziri S, Talkhabi M, Zhao P, Subat A, Hojjat A, et al. Developmental heterogeneity of cardiac fibroblasts does not predict pathological proliferation and activation. *Circ Res.* 2014; 115 (7): 625-635. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303794.
7. Travers JG, Kamal FA, Robbins J, Yutzey KE, Blaxall BC. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res.* 2016; 118 (6): 1021-1040. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565.
8. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci.* 2014; 71 (4): 549-574. doi: 10.1007/s00018-013-1349-6.
9. Spinale FG. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev.* 2007; 87 (4): 1285-1342. doi: 10.1007/s00251-018-1093-z.
10. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis. *Matrix Biol.* 2018; 68-69: 490-506. doi: 10.1016/j.matbio.2018.01.013.
11. Bowers SL, Banerjee I, Baudino TA. The extracellular matrix: at the center of it all. *J Mol Cell Cardiol.* 2010; 48 (3): 474-482. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.08.024.
12. Ruddy JM, Ikonomidis JS, Jones JA. Multidimensional Contribution of Matrix Metalloproteinases to Atherosclerotic Plaque Vulnerability: Multiple Mechanisms of Inhibition to Promote Stability. *J Vasc Res.* 2016; 53 (1-2):1-16. doi: 10.1159/000446703.
13. Liu CY, Heckbert SR, Lai S, Ambale-Venkatesh B, Ostovaneh MR, McClelland RL, et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (25): 3102-3109. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.044.
14. Kim H, Yang DH, Park Y, Han J, Lee H, Kang H, et al. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ J.* 2006; 70: 1379-1384. doi: 10.1253/circj.70.1379.
15. Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2008; 29 (17): 2116-2124. doi: 10.1093/eurheartj/ehn315.
16. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002; 106 (23): 2913-2918. doi: 10.1161/01.CIR.0000041661.63285.AE.
17. Wu TC, Leu HB, Lin WT, Lin CP, Lin SJ, Chen JW. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35 (9): 537-545. doi: 10.1111/j.1365-2362.2005.01548.x.
18. Berezin AYe, Samura TA. Prognostic potential of matrix metalloproteinase 3, matrix metalloproteinase 9, and brain natriuretic peptide in patients who have had Q myocardial infarction. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2012; (1): 43-51. Russian (Березин А.Е., Самура Т.А. Прогностический потенциал матриксной металлопротеиназы 3, матриксной металлопротеиназы 9 и мозгового натрийуретического пептида у пациентов, перенесших Q инфаркт миокарда // Укр. терапевт. журн. 2012. № 1. С. 43-51).
19. Squire IB, Evans J, Ng LL, Loftus IM, Thompson MM. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction. *J Card Fail.* 2004; 10 (4): 328-333. doi: 10.1016/j.cardfail.2003.11.003.
20. Kelly D, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Khan S, Samani NJ, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur Heart J.* 2007; 28 (6): 711-718. doi: 10.1093/eurheartj/ehm003.
21. Kelly D, Khan S, Cockerill G, Ng LL, Thompson M, Samani NJ, et al. Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur*

- J Heart Failure. 2008; 10 (2): 133-139. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.009.
22. Chu JW, Jones GT, Tarr GP, Phillips LV, Wilkins GT, van Rij AM, et al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. *Int J Cardiol.* 2013. 167 (4): 1242-1246. doi 10.1016/j.ijcard.2012.03.147.
23. Bagriy AE, Chumachenko NV, Tsyba NYu, Babina TV. Evaluation of plasma levels of MMP-2 and MMP-9 in predicting left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction with ST elevation. *Nutrition Experimental and Clinical Medicine: Donetsk.* 2010. 1 (14): 23-26. Russian (Багрий А.Э., Чумаченко Н.В., Цыба Н. Ю., Бабина Т.В. Оценка плазменных уровней ММП-2 и ММП-9 в прогнозировании ремоделирования левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией ST // Питание экспериментальной та клінічної медицини: сб. ст. Донецк, 2010. Т. 1, вып. 14. С. 23-26).
24. Atik T, Durmaz B, Yorganci OU, Cogulu O, Kioutsouk M, Ozkinay F. Changes of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during left ventricular remodeling in acute myocardial infarction patients after percutaneous coronary intervention. *Biomed Res.* 2013; 24 (2): 179-184.
25. Cogni AL, Farah E, Minicucci MF, Azevedo PS, Okoshi K, Matsubara BB, et al. Metalloproteinases-2 and -9 predict left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2013; 100 (4): 315-321. doi: 10.5935/abc.20130049.
26. Valgimigli M, Merli E, Malagutti P, Soukhomovskaia O, Cicchitelli G, Antelli A, et al. Hydroxyl radical generation, levels of tumor necrosis factor-alpha, and progression to heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43 (11): 2000-2008. doi: 10.1016/j.jacc.2004.01.036.

### Сведения об авторах

**Печерина Тамара Борзалиевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** формирование базы данных, клиническое сопровождение проекта.

**ORCID:** 0000-0002-4771-484X

**Груздева Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** научное редактирование.

**ORCID:** 0000-0003-3729-616X

**Барбараш Ольга Леонидовна**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** окончательное редактирование текста статьи.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

### Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна,  
650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6  
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

### Для цитирования:

Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании патологического ремоделирования миокарда левого желудочка у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST// *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2019. Т. 4, № 2. С. 28-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41>.

### Authors

**Dr. Tamara B. Pecherina**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** examined the patients; processed and analyzed the data; wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4771-484X

**Prof. Olga V. Gruzdeva**, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

**ORCID:** 0000-0003-3729-616X

**Contribution:** wrote the manuscript.

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

**Contribution:** wrote the manuscript.

**ORCID:** 0000-0002-4642-3610

### Corresponding author:

Dr. Tamara B. Pecherina,  
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation  
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

### For citation:

Tamara B. Pecherina, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash. The role of matrix metalloproteinases in left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019; 4 (2): 28-41. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-2-28-41>.