



О.Є. Березін, Т.О. Самура

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦИРКУЛЮЮЧИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ-3 І -9, N-ТЕРМІНАЛЬНОГО ФРАГМЕНТА МОЗКОВОГО НАТРІЙУРЕТИЧНОГО ПЕПТИДУ У ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ Q-ІНФАРКТОМ МІОКАРДА ЗАЛЕЖНО ВІД ІНВАЗИВНОЇ ТА ТРОМБОЛІТИЧНОЇ СТРАТЕГІЇ ЛІКУВАННЯ. РЕЗУЛЬТАТИ КОГОРТНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду, інфаркт міокарда, тромболізис, ангіопластика.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, инфаркт миокарда, тромболитис, ангиопластика.

Key words: matrix metalloproteinases, NT-pro-natriuretic peptide, myocardial infarction, thrombolysis, angioplasty.

Аналіз отриманих даних показав, що вміст циркулюючих ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП вірогідно підвищується в першу добу гострого інфаркту міокарда, досягає максимальних значень протягом наступних 3 тижнів, але залишався на надлишковому рівні до 60 доби спостереження. В першу добу формування гострого інфаркту міокарда виконання інвазивної або реперфузивної стратегії лікування призводить до статистично значущого підвищення плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП при порівнянні з відповідними показниками пацієнтів, які отримували тільки ад'ювантну терапію. Наприкінці раннього післяінфарктного періоду у хворих після застосування балонної ангіопластики або тромболізісу плазмовий рівень ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП досягав нижчих значень у порівнянні з хворими без попереднього використання цих процедур.

Аналіз полученных данных показал, что содержание циркулирующих ММП-3, ММП-9 и NT-pro-MНУП достоверно повышается в первые сутки острого инфаркта миокарда, достигает максимальных значений в течение следующих трех недель, но оставался на избыточном уровне до 60 дня наблюдения. В первые сутки формирования острого инфаркта миокарда выполнение инвазивной или реперфузивной стратегии лечения приводит к статистически значимому повышению плазменного содержания ММП-3, ММП-9 и NT-pro-MНУП при сравнении с соответствующими показателями пациентов, получавших только адъювантную терапию. В конце раннего постинфарктного периода у больных после применения баллонной ангиопластики или тромболитиса плазменный уровень ММП-3, ММП-9 и NT-pro-MНУП достигал более низких значений по сравнению с больными без предшествующего использования этих процедур.

Analysis of received data showed that levels of MMP-3 MMP-9, and NT-pro-BNP increased significantly during first 24 hours of acute myocardial infarction, reached maximal values during next 2 weeks and kept epactal values up to 60th day. During first 24 hours of acute myocardial infarction invasive or thrombolytic strategies of treatment led to significant increasing of plasma levels of MMP-3, MMP-9, and NT-pro-BNP in comparing with patients treated with adjuvant treatment. By the end of early postinfarction period in patients after balloon angioplasty or thrombolysis concentrations of MMP-3, MMP-9, and NT-pro-BNP reached much lower levels in patients which passed intensive or thrombolytic treatment comparing with patients treated without mentioned procedures.

Відомо, що матриксні металопротеїнази, до яких належать, зокрема, ММП-3 (відома також як циркулюючий стромелізін-1) і ММП-9, а також N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду (NT-pro-MНУП) добре віддзеркалюють пружність біомеханічного стресу міокарда, що виникає внаслідок формування гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда (ІМ) [1]. У ряді експериментальних і клінічних досліджень показано, що циркулюючі концентрації і тканинні експресії ММП-3 і ММП-9 істотно зростають вже протягом першої доби після формування зони некрозу і зберігаються в надмірному титрі протягом госпітального періоду ІМ, виявляючи тенденцію до зниження протягом раннього післяінфарктного періоду [8,10]. У клінічних умовах встановлено, що надлишковий рівень ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП асоціюється з показниками загальної та кардіоваскулярної смерті, частотою виникнення гострої СН та імовірністю розриву інфарційованої стінки міокарда [4,9,12]. Разом з цим, підвищення ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП описано для клінічних ситуацій, пов'язаних з використанням тромболітичної терапії (ТЛТ) та інвазивної стратегії лікування [14,15].

МЕТА РОБОТИ

Вивчення динаміки циркулюючого вмісту ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП як індикаторів біомеханічного стресу у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда залежно від застосованої інвазивної або тромболітичної стратегії лікування при тривалому спостереженні.

ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження залучені 85 хворих обох статей з документованим Q-інфарктом міокарда (ІМ), 17 пацієнтів з ангіографічно документованою хронічною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом і 13 практично здорових пацієнтів того ж віку і статі. Діагноз гострого Q-інфаркту ІМ документовано відповідно до сучасних діагностичних критеріїв [11]. Критерії залучення: документований Q-інфаркт міокарда І типу (ЕКГ-ознаки, біологічні маркери) в перші 72 години після виникнення, вік старше 18 років, синусовий ритм на ЕКГ, підписана інформована згода про участь у дослідженні. У якості критеріїв виключення використовували неконтрольовану артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність III-IV функціонального класу, фракцію викиду лівого шлуночка менше 39%, важкі за-



Загальна характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

Характеристики	Хворі з Q-ІМ (n=85)	Хворі зі стабільною ІХС (n=17)	Здорові особи (n=13)
Вік, роки	56,89±9,29	57,50±4,20	54,0±2,10
Молодші 55 років	18 (21,2%)	4 (23,5%)	3 (23,1%)
45–55 років	31 (36,5%)	6 (35,3%)	6 (46,2%)
56 років і старші	36 (42,3%)	7 (41,2%)	4 (30,8%)
Чоловіча стать	47 (55,3%)	9 (52,9%)	8 (53,3%)
ІМ в анамнезі	15 (17,6%)	9 (52,9%)	-
Стенокардія напруження	18 (21,2)	4 (23,5%)	-
Прихильність до паління	14 (16,4%)	3 (17,6%)	3 (20%)
Хронічна СН I–II ФК NYHA	14 (16,4%)	3 (17,6%)	-
Цукровий діабет 2 типу	8 (9,4%)	2 (11,8%)	-
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	-
Кількість уражених коронарних артерій (за даними КАГ)			
1	24 (28,2%)	5 (29,4%)	-
2	27 (31,8%)	5 (29,4%)	-
3 і більше	34 (40%)	7 (41,1%)	-
Гіперліпідемія (Ia, IIb, IV типу за Фрідрексенном)	28 (32,9%)	6 (35,3%)	-
Рівень глюкози натще, ммоль/л	4,58±0,88	4,41±0,47	4,42±0,25
Рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,22±1,30	4,07±1,26	2,80±0,46 P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05;
Рівень загального ХС, ммоль/л	5,81±1,95	5,77±2,01	4,51±0,74

Примітка: КАГ – коронароангіографія, АГ – артеріальна гіпертензія, СН – серцева недостатність, ІМ – інфаркт міокарда, P – критерій достовірності розбіжностей між групами осіб, залучених у дослідження.

хворювання печінки і нирок, онкологічні захворювання, симптоматичні АГ, індекс маси тіла більше 30 кг/м² і менше 15 кг/м², перенесений ІМ протягом 30 діб до залучення в дослідження, перенесений геморагічний мозковий інсульт, рівень креатиніну плазми крові більше 440 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації менше 35 мл/хв/м², рівень С-реактивного протеїну понад 10 мг/дл.

Коронароангіографію (КАГ) виконували згідно до сучасних протоколів з використанням доступу через гомілкову артерію. Під час КАГ та ангіопластики використовували контрастні речовини «Ультравіст 370» (Schering AG, Німеччина), «Омніпак» (Nycomed, Норвегія).

Зразки крові для подальшого вимірювання вмісту ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP відібрані в 1-, 21- та 60-ту добу після верифікації діагнозу Q-ІМ. Вміст ММП-3/ММП-9 та NT-pro-MHUP вимірювали за допомогою ELISA з використанням наборів R&D Systems і Roche Diagnostics відповідно. Найменші концентрації для останніх визначали як 2σ вище нульової позначки, вони становлять 0,02 нг/мл, 0,14 нг/мл і 0,10 пмоль/л відповідно. Перехресних реакцій між ізоформами ММП не виявлено.

Дослідження сплановане як відкрите, когортне та проспективне.

Дослідники суворо дотримувались усіх вимог, що висувають до клінічних випробувань відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964) з поправками 1975, 1989, 1993, 1996, 2000 та 2002 років, Конференції

з гармонізації належної клінічної практики (GCP-ICH), Конвенції Ради Європи про захист прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (1997), Конвенції про захист прав і достоїнства людини в зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження, Міжнародних керівних принципів щодо етики при проведенні біомедичних досліджень над людиною, які прийняті Радою міжнародних науково-медичних організацій (1982) з поправками, внесеними в 1993 і 2002 р., і законодавства України.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакету статистичних програм «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для кожної з безперервних величин, залежних від їх типу розподілу, визначали або середню (M) і стандартне відхилення (σ), або медіану і квартилі розподілу. При парних порівняннях рівнів показників всередині груп у першу добу і наступні (21 і 60) застосовували парний критерій Вілкоксона. Для аналізу таблиць зв'язаності 2×2 застосовували двосторонній точний критерій Фішера.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в таблиці 1. Серед пацієнтів досліджуваної групи, госпіталізованих з діагнозом Q-ІМ, переважали чоловіки середнього віку з супутньою АГ (61,2%) і гіперліпідемією



(32,9%) без ІМ або стабільної стенокардії напруження в анамнезі (табл. 1). До стаціонару хворі поступили в строки до 12 годин – 64 (75,3%), від 12 до 24 годин – 13 (15,3%) та після 24 годин – 8 (9,4%) пацієнтів, але не пізніше 48 годин від початку захворювання. У 40% хворих виявлено 3 і більше коронарних артерій з документованим стенозом, що перевищує 50% (за даними КАГ). Хронічну СН І–ІІ ФК НУНА з ФВ ЛШ більше 40% і цукровий діабет 2 типу зареєстровано у 16,4% і 9,4% пацієнтів відповідно. Прихильність до паління відзначали 16,4% хворих. За рівнем глюкози натще, загального ХС і ХС ЛПНЩ обидві групи пацієнтів з документованою ІХС зіставні. У всіх пацієнтів з ІХС, незалежно від наявності гострого ІМ, вміст загального ХС, ХС ЛПНЩ був достовірно вищим, ніж у волонтерів, які відповідали досліджуваній групі тільки за віком і статтю. Разом з тим, середній вік залучених у дослідження хворих і здорових осіб був фактично однаковим. Прогностичні індекси несприятливого виходу GRACE і TIMI score при госпіталізації склали $144 \pm 9,70$ од. і $5,3 \pm 0,62$ од. відповідно.

Клінічна ситуація, що розвивалася, а також результати КАГ у хворих на хронічну ІХС з Q-ІМ потребувала у ряді випадків інвазійної стратегії лікування. Так, у 79 пацієнтів верифіковані критерії, що дозволяють виконувати негайне відкриття інфаркт-залежної артерії, яке здійснювали шляхом використання тромболітичної терапії (ТЛТ) або ургентної ангіопластики, пов'язаної зі стентуванням. При цьому у 54 (63,5%) пацієнтів досліджуваної групи виконано ТЛТ стрептокіназою (31 випадок) або альтеплазою (23 випадки) з успішним відкриттям інфаркт-залежної коронарної артерії не нижче рівня TIMI III, а у 16 (18,8%) та 9 (10,6%) проведено ургентну перкутантну ангіопластику та стентування металевим стентом BMS (bare-metal stent) відповідно. У 33 (61%) пацієнтів відкриття інфаркт-залежної артерії документовано в термін менше 2 годин після виконання ТЛТ, у 12 (22,2%) пацієнтів – через 2–4 години, а у решти – до 6 годин. Шістьом пацієнтам призначено лише ад'ювантну терапію згідно до сучасних стандартів лікування [3]. Для всіх хворих така терапія включала призначення аспірину (150 мг/добу), клопидогрелю (300 мг внутрішньо в першу добу захворювання, а потім 75 мг/добу), а також антикоагулянтну терапію (еноксапарин)

ІАПФ/АРА та бета-адреноблокатори в оптимальних для пацієнта дозах під контролем системної гемодинаміки, діурезу, ЕКГ, АЧТЧ тощо.

Вміст біологічних маркерів у пацієнтів в гострій і післяінфарктний період у порівнянні зі здоровими особами та пацієнтами з післяінфарктним кардіосклерозом наведено в таблиці 2. Як видно з отриманих даних, рівень ММП-3 прогресивно зростає більш ніж у 2,4 рази порівняно зі здоровими особами ($\Delta\%=59,2\%$) та в 1,8 рази ($\Delta\%=44,7\%$) порівняно з хворими на стабільну ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом в першу добу після виникнення гострого Q-ІМ, досягаючи максимальних значень до 21 доби захворювання ($\Delta\%=74,8\%$ та $\Delta\%=65,9\%$ відповідно), а потім повільно знижується, залишаючись на надмірному рівні в ранньому післяінфарктному періоді. Загалом, концентрація ММП-3 на 60 добу розвитку захворювання перевищує референтні значення здорових осіб на 65,2%, а рівень хворих з післяінфарктним кардіосклерозом – майже на 52,8%.

Концентрація циркулюючої ММП-9 також достовірно зростала (на 56,9% і 31,1% відповідно при порівнянні з референтними значеннями та рівнем у осіб з післяінфарктним кардіосклерозом) у першу добу захворювання. Рівень ММП-9 продовжував підвищуватись протягом 3 тижнів і досягав найбільшого рівня до 21 доби, перевищував референтні значення здорових осіб і відповідний рівень у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом на 65,6% та 45%. При цьому достовірних відмінностей між вмістом ММП-9 у першу і 21 добу гострого Q-ІМ не отримано. Після 21 доби плазмовий вміст ММП-9 виявляв чітку тенденцію до регресії, зберігаючись до 60 доби захворювання на достовірно вищому рівні порівняно зі здоровими особами та хворими на післяінфарктний кардіосклероз ($\Delta\%=41\%$ та $\Delta\%=5,7\%$ відповідно).

Привертає увагу факт, що концентрація NT-про-НУП виявлялась достовірно вищою порівняно з контрольними значеннями та рівнем у хворих на післяінфарктний кардіосклероз у першу добу ІМ ($\Delta\%=75,6\%$ та $\Delta\%=68,9\%$ відповідно), зберігаючи тенденцію до прогресивного збільшення до 21 доби захворювання. Через 3 тижні еволюції захворювання відносний приріст плазмового вмісту NT-про-МНУП склав 90,5% та 88,1% відповідно проти референтних значень та концентрації ензиму, що належав хворим зі стабільною

Таблиця 2

Вміст біологічних маркерів у пацієнтів в гострій і післяінфарктний періоди в порівнянні зі здоровими (M \pm m)

Біологічні маркери	Здорові особи (n=13)	Хворі на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (n=17)	Хворі на гострий Q-ІМ (n=85)		
			1 доба	21 доба	60 доба
ММП-3, нг/мл	3,1 \pm 0,44	4,2 \pm 0,80; P ₁₋₃ <0,05	7,6 \pm 2,20; P ₁₋₃ <0,01	12,3 \pm 2,80; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,01	8,9 \pm 2,50; P ₁₋₅ <0,001; P ₃₋₄ <0,05
ММП-9, нг/мл	7,2 \pm 1,10	11,5 \pm 1,30 P ₁₋₃ <0,001	16,7 \pm 5,10; P ₁₋₃ <0,001	20,9 \pm 4,80; P ₁₋₄ <0,001	12,2 \pm 3,60; P ₁₋₅ <0,05
NT-про-МНУП, пмоль/л	77 \pm 25	98 \pm 48	315 \pm 180; P ₁₋₃ <0,001	826 \pm 204; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,01	470 \pm 103; P ₁₋₅ <0,001; P ₄₋₅ <0,01

Вміст циркулюючих маркерів біомеханічного стресу залежно від методів лікування гострого коронарного синдрому й інфаркту міокарда за період спостереження (M±m)

Біологічні маркери	Стратегія лікування	Період спостереження		
		1 доба	21 доба	60 доба
ММП-3, нг/мл	ТЛТ	8,2±0,40	11,0±0,40; P ₁₋₂ <0,05	7,0±0,41; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
	Ангіопластика	9,4±0,25	10,1±0,30	6,9±0,37; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	6,2±0,30	13,5±0,50; P ₁₋₂ <0,001	9,5±0,44; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ <0,01
	Загалом у групі хворих	7,6±2,20	12,3±2,80	8,9±2,50
ММП-9, нг/мл	ТЛТ	19,1±0,50	22,3±0,65; P ₁₋₂ <0,05	11,2±0,46; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
	Ангіопластика	18,4±0,40	22,2±0,81; P ₁₋₂ <0,05	10,3±0,60; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	12,3±0,72	18,6±0,92; P ₁₋₂ <0,01	9,5±0,44; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ <0,01
	Загалом у групі хворих	16,7±5,10	20,9±4,80	12,2±3,60
NT-pro-MHUP, пмоль/л	ТЛТ	396±42	670±37; P ₁₋₂ <0,05	402±56; P ₂₋₃ <0,001
	Ангіопластика	405±50	665±43; P ₁₋₂ <0,05	384±33; P ₁₋₃ <0,05; P ₂₋₃ <0,05
	Ад'ювантна терапія	229±76	954±93; P ₁₋₂ <0,001	517±41; P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ <0,001
	Загалом у групі хворих	315±180	826±204; P ₁₋₂ <0,01	470±103; P ₂₋₃ <0,01

Примітки: ТЛТ – тромболітична терапія, P – критерій достовірності розбіжностей між середніми значеннями показника в групі спостереження.

ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом. У подальшому після завершення госпітального періоду лікування хворих відзначали статистично значуще зниження плазмової концентрації NT-pro-MHUP протягом післяінфарктного періоду. Проте абсолютні значення NT-pro-MHUP достовірно перевищували такі у здорових осіб і пацієнтів зі стабільною ІХС і післяінфарктним кардіосклерозом на 83,6% і 79,1% відповідно.

Отже, у перші 3 тижні після виникнення гострого Q-ІМ усі вивчені біологічні маркери біомеханічного стресу визначались у зростаючих концентраціях у крові обстежених, виявляючи виразну тенденцію до реверсії до кінця раннього післяінфарктного періоду. Циркулюючі рівні ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP до 60 днів не відновлювались і достовірно відрізнялись від показників, відзначених у першу добу розвитку захворювання. Необхідно зазначити, що за темпами зростання плазмового вмісту серед усіх біологічних маркерів переважає NT-pro-MHUP, тоді як рівні ММП-3 і ММП-9 підвищуються менше. Однак протягом 60 днів після гострого Q-ІМ лише вміст ММП-9 мав суттєву тенденцію до відновлення і найменше переважав відповідний показник пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом.

Проте для всіх випадків темпи відносного приросту ММП-3 завжди переважали ті, що притаманні ММП-9.

Елевация ММП-3 у хворих з гострим Q-ІМ є другим після NT-pro-MHUP біологічним маркером біомеханічного стресу за темпами зростання і збереженістю протягом госпітального та раннього післяінфарктного періоду. Проте рівень ММП-9 збільшувався менше й демонстрував найбільш ранню тенденцію до відновлення.

У таблиці 3 наведено дані щодо вмісту циркулюючих маркерів біомеханічного стресу залежно від методів лікування гострого інфаркту міокарда. Як свідчать отримані результати, виконання інвазивної або реперфузивної стратегії лікування призводить до статистично значущого підвищення плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP при порівнянні з показником, притаманним пацієнтам, які отримували тільки ад'ювантну терапію. Середній рівень ММП-3 у першу добу спостереження серед хворих з ТЛТ виявився нижче верифікованого у пацієнтів після виконання ангіопластики (P<0,05). У подальшому у хворих після ТЛТ з'являвся достовірний приріст ММП-3 (Δ%=25,5%; P<0,05), тоді як серед пацієнтів, яким виконували ангіопластику, рівень ММП-3 залишався відносно стабільним (Δ%=6,95%; P>0,1). На 60 добу спостереження в обох когортах осіб верифіковано статистично значуще зниження плазмового вмісту ММП-3 (Δ%=-36,4% та Δ%=-31,7% відповідно). При цьому вірогідних розбіжностей між середніми значеннями



вмісту ММП-3 у цей час серед хворих, які отримували ТЛТ або ангіопластики, не виявлено. Проте рівень ММП-3 у пацієнтів, яким призначено лише ад'ювантну терапію, залишався вірогідно вищим за такий у хворих інвазивної та реперфузивної стратегії лікування протягом усього періоду спостереження.

Отже, динаміка ММП-3 у хворих, у лікуванні яких використано інвазивну стратегію, дещо відрізнялась стриманістю зростання циркулюючого вмісту цього ензиму після виконання ангіопластики. Навпаки, ТЛТ не сприяла зниженню концентрації ММП-3 у гострий період розвитку ІМ. Однак наприкінці раннього післяінфарктного періоду середні значення ММП-3 не залежали від виду використаної інвазивної або реперфузивної стратегії лікування, тоді як ад'ювантна терапія не призводила до відновлення плазмового вмісту ММП-3 як на 21, так на 60 добу спостереження.

У першу добу спостереження середні значення вмісту ММП-9 серед хворих з виконаною ТЛТ або балонною ангіопластикой вірогідно не відрізнялись між собою.

Проте у порівнянні з середніми значеннями для групи загалом відносний приріст ММП-9 при проведенні ТЛТ, ангіопластики в перші 3 тижні виявився значно меншим і складав 14,3% ($P < 0,05$), 17,1% ($P < 0,05$) проти 20% для всієї групи хворих. Навпаки, відносний приріст плазмового вмісту ММП-9 серед осіб, які отримували ад'ювантну терапію, був значно вищим і складав 33,9%. Привертає увагу, що регрес середніх значень ММП-9 до 60 доби спостереження серед осіб, яким проведено ТЛТ або ангіопластику, був вираженішим ніж у групі загалом й у пацієнтів з призначеною ад'ювантною терапією та складав 49,8% і 53,6% відповідно. Проте середні значення рівня ММП-9 у хворих без інвазивної та реперфузивної стратегії лікування на 21 добу спостереження був вірогідно нижчим, а наприкінці раннього післяінфарктного періоду майже не відрізнявся від показників хворих, які отримали ТЛТ або ангіопластику.

При аналізі динаміки NT-pro-MHUP у хворих з ТЛТ або після виконання ангіопластики встановлено, що темп зростання плазмового вмісту цього пептиду у них у перші 3 тижні спостереження був значно нижчим ($\Delta\% = 40,9\%$ і $\Delta\% = 39,1\%$ відповідно) за притаманний усій групі ($\Delta\% = 61,8\%$) і хворим з призначеною ад'ювантною терапією ($\Delta\% = 76,0\%$). При цьому вірогідних розбіжностей між категоріями осіб з ТЛТ та ангіопластикой відносно вмісту NT-pro-MHUP до 21 доби спостереження не встановлено. Середній рівень цього пропептиду серед хворих з призначеною ад'ювантною терапією вірогідно перевищував верифікований у пацієнтів з інвазивною та реперфузивною стратегією лікування протягом усього періоду спостереження. Крім того, темп зниження NT-pro-MHUP після завершення госпітального періоду лікування був кращим за той, що відбувався у групі загалом. Так, відносний регрес плазмового вмісту NT-pro-MHUP до 60 доби серед хворих, яким виконано ТЛТ або ангіопластику, склав 40% і 42,3% відповідно (загалом у групі – 43,1%). При цьому розбіжності між показниками відносного регресу

рівня NT-pro-MHUP не набули статистичної значущості.

Отже, отримані дані свідчать, що коваріантні характеристики можуть модулювати рівень ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP з різною інтенсивністю в різні періоди розвитку захворювання, що, можливо, відбиває їх здатність асоціюватись з важкістю ішемічного або реперфузивного уражень міокарда, що є важливими для клінічного перебігу захворювання.

Результати здійсненого дослідження свідчать, що виконання ТЛТ або ангіопластики сприяє певному підвищенню вмісту ММП-9 і NT-pro-MHUP у 1 і 21 добу періоду спостереження. Проте на 60 добу середній рівень ММП-9 у плазмі крові пацієнтів з різною стратегією лікування виявився майже однаковим. З іншого боку, ангіопластика гірше запобігала підвищенню рівня ММП-9 у перші 3 тижні лікування, порівняно з ТЛТ. Навпаки, виконання ТЛТ або балонної ангіопластики сприяє повільному підвищенню рівня ММП-3 і NT-pro-MHUP з подальшою позитивною динамікою, що відбивалась як прискорений регрес надлишкового рівня цих біомаркерів. Факт можливого підвищення циркулюючого вмісту ММП-3 і ММП-9 після ТЛТ раніше описано також іншими авторами, які часто пов'язували його з ризиком кровотечі та розриву міокарда [7]. Оскільки ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP розглядають як «сурогатні» маркери біомеханічного стресу й ішемічного/реперфузивного пошкодження кардіоміоцитів, феномен підвищення рівня ММП-9 після ТЛТ та ангіопластики потребує додаткового пояснення. Можна припустити, що рівень ММП-9 віддзеркалює наявність резидуальної нестабільної атероми в інфаркт-залежній коронарній артерії (ІЗКА) [6]. Піковий рівень ММП-3 і NT-pro-MHUP, у свою чергу, може свідчити про важкість або обсяг інфарцювання, а надлишковий вміст цих маркерів протягом госпітального та раннього післяінфарктного періодів віддзеркалює інтенсивність процесів післяінфарктного кардіального ремоделювання [5,13,14]. Необхідно зазначити, що персистенція надлишкового рівня ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP зазначає імовірність виникнення атеротромботичних подій після відкриття ІЗКА серед цих хворих. На нашу думку, отримані дані про динаміку вмісту біологічних маркерів біомеханічного стресу протягом 60 діб спостереження свідчать про необхідність продовження досліджень у цьому напрямку з метою вивчення клінічної значущості описаного феномена.

ВИСНОВКИ

Вміст циркулюючих ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP вірогідно підвищується в першу добу гострого інфаркту міокарда і досягає максимальних значень протягом наступних трьох тижнів.

Концентрація біологічних маркерів біомеханічного стресу виявляла виразну тенденцію до реверсії, починаючи з 21 доби захворювання, але залишалась на надлишковому рівні до 60 доби спостереження.

У першу добу формування гострого інфаркту міокарда використання інвазивної або реперфузивної стратегії лікування призводить до статистично значущого підвищення



плазмового вмісту ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP при порівнянні з виявленим у пацієнтів, які отримували тільки ад'ювантну терапію.

Протягом перших трьох тижнів спостереження у хворих, які отримували інвазивне або реперфузивне лікування, плазмовий вміст ММП-9 і NT-pro-MHUP зберігався на вищому рівні, ніж у пацієнтів, які отримували тільки ад'ювантну терапію.

Наприкінці раннього післяінфарктного періоду у хворих після застосування балонної ангіопластики або тромболізу плазмовий рівень ММП-3, ММП-9 та NT-pro-MHUP досягав нижчих значень у порівнянні з виявленим у хворих без попереднього виконання цих процедур.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березин А.Е. Биологические маркеры кардиоваскулярных заболеваний / Березин А.Е. – К.: ТОВ «МОРИОН», 2011. – Ч. 1. – 790 с.
2. Братусь В.В. Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром: патогенез, диагностика, клиника, лечение / В.В. Братусь, В.А. Шумаков, Т.В. Талаева. – К.: Четверта хвиля, 2004. – 575 с.
3. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування: [рекомендації] / під ред. В.М. Коваленка; Асоціація кардіологів України. – К.: ПП ВМБ, 2007. – 128 с.
4. Chan D. Biomarkers in acute myocardial infarction / Chan D., Ng L.L. // BMC Med. – 2010. – Vol. 8. – P. 34–39.
5. Circulating Stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodelling and all-cause mortality after acute myocardial infarction / Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol. 10, №2. – P. 133–139.
6. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.
7. Biochemical markers of myocardial injury / Kemp M., Donovan J., Higham H., Hooper J. // Br. J. Anaesth. – 2004. – Vol. 93. – P. 63–73.
8. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit / Romanic A. M., Burns-Kurtis C. L., Gout B. [et al.] // Life Sci. – 2001. – Vol. 68. – P. 799–814.
9. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K. [et al.] // Clin. Science. – 2010. – Vol. 118. – P. 249–257.
10. Mori S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / Mori S., Gibson G., McTiernan C. F. // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.
11. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.
12. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease / Wu T.C., Leu H.B., Lin W.T. [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 35. – P. 537–545.
13. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes / Omland T., de Lemos J.A., Morrow D. A. [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 89. – P. 463–465.
14. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling / Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S. H. [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1020–1027.
15. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Sun Y. // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol. 81. – P. 482–490.

Відомості про авторів:

Березин О.Є., д. мед. н., професор каф. внутрішніх хвороб-2 ЗДМУ.

Самура Т.О., аспірант каф. внутрішніх хвороб-2 ЗДМУ.

Адреса для листування:

Самура Тетяна Олександрівна. 69118, м. Запоріжжя, вул. Луначарського, 9.

Тел.: (061) 225 12 72.

Поступила в редакцію 07.02.2012 г.