

Т.О. Самура

**Зіставлення прогностичного потенціалу маркерів біомеханічного стресу – циркулюючого стромелізіну-1, матриксної металопротеїнази-9 та N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду – у пацієнтів з гостим Q-інфарктом міокарда. Результати когортного дослідження**

Запорізький державний медичний університет

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

У дослідження залучені 85 хворих обох статей з документованим Q-інфарктом міокарда. Виконували ехокардіографію та визначали циркулюючі рівні ММП-3, ММП-9 і NT-про-МНУП у день надходження в клініку і документації діагнозу гострий Q-ІМ, а також на 21 та 60 добу після виникнення гострого Q-ІМ. Аналіз отриманих даних показав, що перевищення плазмової концентрації ММП-3 вище 9,7 нг/мл і ММП-9 вище 18,1 нг/мл тісно асоціюється зі збільшенням ризику однорічної смертності пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Використаний у прогностичній моделі аналіз вмісту циркулюючих ММП-3 і ММП-9 співвідноситься з підвищенням позитивної прогностичної цінності кожного з них, досягаючи 70% при прогностичній чутливості та специфічності 84% і 82% відповідно.

**Сопоставление прогностического потенциала маркеров биомеханического стресса – циркулирующего стромелизина-1, матриксной металлопротеиназы-9 и N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида – у пациентов с острым Q-инфарктом миокарда. Результаты когортного исследования**

Т.О. Самура

В исследование включены 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда. Выполняли эхокардиографию и определяли циркулирующие уровни ММП-3, ММП-9 и NT-про-МНУП в день поступления в клинику и документации диагноза острый Q-ИМ, а также на 21 и 60 сутки после возникновения острого Q-ИМ. Анализ полученных данных показал, что превышение плазменной концентрации ММП-3 выше 9,7 нг/мл и ММП-9 выше 18,1 нг/мл тесно ассоциируется с увеличением риска годичной смертности пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Использованный в прогностической модели анализ содержания циркулирующих ММП-3 и ММП-9 соотносится с повышением положительной прогностической ценности каждого из них, достигая 70% при прогностической чувствительности и специфичности 84% и 82% соответственно.

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

**Патология.** – 2012. – №1 (24). – С. 67–73

**Comparison of the prognostic potential of biomechanic stress markers - circulating stromelysin-1, matrix metalloproteinase-9 and N-terminal fragment of brain natriuretic peptide in patients with acute Q-wave myocardial infarction. Results of cohort study**

T. Samura

85 patients after documented Q-wave myocardial infarction (MI) were observed. Echocardiography was performed and circulating levels of such biomarkers as MMP-3, MMP-9 and NT-pro-BNP were detected on the day of hospitalization and diagnosis of acute IM, on 21 and 60 days after onset of acute MI. The analysis of revealed data has shown that increase of MMP-3 and MMP-9 above optimal cut-point (9.7 ng/ml and 18.1 ng/ml respectively) was closely associated with up of 1-year cardiovascular mortality risk in patients after Q-MI. Used in prognostic model analysis of content of circulating MMP-3 and MMP-9 is correlated with increase of positive prognostic value of both of them rising up to 70% (prognostic sensitivity and specificity are 84% and 82% respectively).

**Key words:** matrix metalloproteinases, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, myocardial infarction, prognosis.

**Pathologia.** 2012; №1 (24): 67–73

Репозицію позаклітинного матриксу розглядають як одну з найважливіших детермінант післяінфарктного ремоделювання, багато в чому вона визначає величину індивідуального кардіоваскулярного ризику [20]. Раніше встановлено, що рання післяінфарктна дилатація порожнини лівого шлуночка і сферична трансформація останньої тісно асоційовані з несприятливим прогнозом [11,28]. Важливу роль у процесах зміни просторової архітекτονіки серця у хворих з інфарктом міокарда (ІМ) відіграють матриксні металопротеїнази (ММП), біоло-

гічна роль яких переважно визначається здатністю деградувати широкий спектр компонентів позаклітинного матриксу, таких як протеоглікани, ламінін, фібронектин, вітронектин і деякі типи колагенів [9]. Відомо, що ряд металопротеїназ, до яких належать, зокрема, ММП-3 (відома також як циркулюючий стромелізин-1) і ММП-9, що сприяють деградації желатину I, III, IV і V типів, а також колагену III, IV, IX і X типів, що беруть активну участь у репозиції [21].

У ряді експериментальних і клінічних досліджень показано, що циркулюючі концентрації і тканинні експресії ММП-3 і ММП-9 істотно зростають вже протягом 1 доби після формування зони некрозу і зберігаються в надмірному титрі протягом гострого періоду ІМ [14,17].

У клінічних умовах при 3-тижневому спостереженні встановлено, що надлишковий рівень ММП-3 і ММП-9 тісно корелює з показниками загальної та кардіоваскулярної смерті, частотою виникнення гострої СН і ймовірністю розриву стінки міокарда ЛШ [16,22]. Чи зберігають ММП-3 і ММП-9 свій прогностичний потенціал при тривалішому спостереженні за пацієнтами, які перенесли Q-ІМ, залишалось не цілком зрозумілим.

Водночас, порушення цитоархітекτονіки міокарда, асоційоване зі зниженням контрактильної та релаксаційної здатності останнього, а також прозапальна і нейрогуморальна активація, сприяють експресії генів, що кодують продукцію мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) [10]. Останній розглядають як індикатор біомеханічного стресу, що характеризується досить високим прогностичним потенціалом у пацієнтів з СН, що розвинулась внаслідок різних причин, включаючи ІМ [2]. Оскільки молекула МНУП має короткий період напіввиведення в плазмі крові, з метою підвищення точності вимірювання її концентрації прийнято ідентифікувати вміст стабільного метаболіту останнього – N-кінцевого (термінального) фрагменту МНУП (NT-pro-MНУП) [12]. Встановлено, що концентрація NT-pro-MНУП істотно підвищується вже до 24 годин після виникнення ІМ довго залишається стабільно високою, що, можливо, опосередковано відображає інтенсивність процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ, обсяг інфарціювання і тяжкість ураження міокарда [8,26]. У спеціально спланованому дослідженні Omland T. і співавторів [18] показано, що рівень NT-pro-MНУП у пацієнтів з ГКС, які померли, був достовірно вищим, ніж у тих, які вижили, незалежно від плазмового пулу тропоніну і наявності характерних для Q-ІМ змін на ЕКГ. Більше того, виявилось, що пацієнти з ГКС, розцінені як низькоризикові за фактом відсутності елевації сегмента ST на ЕКГ і наявності збереженої ФВ ЛШ, мали суттєво гірший прогноз у разі виявлення у них підвищеної концентрації NT-pro-MНУП [18]. Прогностична цінність NT-pro-MНУП зберігала своє значення як у пацієнтів з ГКС з різною масою міокарда, так і у хворих з дисфункцією ЛШ різного ступеня тяжкості [10,13]. У пацієнтів з гострим ІМ концентрація NT-pro-MНУП не тільки характеризувалась більшою прогностичною цінністю щодо госпітальної летальності, ніж традиційні шкали GRACE, але й при одночасному використанні здатна підвищувати точність останньої [19]. Водночас, прогностичний потенціал помірної елевації циркулюючого NT-pro-MНУП в ранньому постінфарктному періоді у пацієнтів без клінічних ознак СН залишався предметом для наукової дискусії [4]. Передбачається, що концентрації ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП можуть мати різну цінність щодо ризику настання кардіоваскулярних подій у гострий і післяінфарктний періоди Q-ІМ.

## Мета роботи

Вивчення прогностичного потенціалу ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MНУП у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда в гострому і ранньому післяінфарктному періодах відповідно до ризику настання фатальних і не фатальних кардіоваскулярних подій.

## Пацієнти і методи дослідження

У дослідження залучені 85 хворих обох статей з документованим Q-ІМ відповідно до діагностичних критеріїв, ESC / ACCF / AHA / WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, що включають збільшення вмісту МВ-КФК плазми крові в двічі і більше вище ліміту допустимих значень, тропоніну I (Advia Centaur Troponin-I assay; Siemens) [30].

Критеріями залучення були документований Q-інфаркт міокарда в перші 72 години після виникнення, вік старше 18 років, синусовий ритм, підписана інформована згода про участь у дослідженні. У якості критеріїв виключення використовували неконтрольовану артеріальну гіпертензію (АГ), СН III–IV ФК, ФВ ЛШ менше 39%, декомпенсований цукровий діабет, важкі захворювання печінки і нирок, онкологічні захворювання, симптоматичну АГ, ІМТ більше 30 кг/м<sup>2</sup> і менше 15 кг/м<sup>2</sup>, інфекційні захворювання протягом 3 тижнів до моменту скринінгу пацієнта, перенесений інфаркт міокарда протягом 30 днів до включення в дослідження, перенесений геморагічний мозковий інсульт, черепно-мозкову травму протягом 3 місяців до залучення в дослідження, рівень креатиніну плазми крові більше 440 мкмоль/л, СКФ менше 35 мл/хв/м<sup>2</sup>, рівень С-реактивного протеїну понад 10 мг/мл, наявність традиційних протипоказань до застосування нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину, тромболітичної терапії (ТЛТ), кардіогенний шок та/або потреба в проведенні аортальної балонної контрпульсації протягом 72 годин до підписання інформованої згоди.

Дизайн дослідження: відкрите, когортне, проспективне дослідження.

Після підписання інформованої згоди всім пацієнтам проведено загальноклінічне дослідження, ехокардіографія, доплерографія, а також взято зразки крові у день надходження в клініку і документації діагнозу гострий Q-ІМ, а також на 21 і 60 добу. Дослідники суворо дотримувались усіх вимог, що висуваються до клінічних випробувань, відповідно до Гельсінської декларації прав людини (1964), Конференцією 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, Конвенції про права людини та біомедицину, включаючи Додатковий протокол до Конвенції про біомедичні дослідження, і законодавства України.

Як тверді клінічні кінцеві точки враховували всі фатальні й не фатальні атеротромботичні події, включаючи повторний ІМ і раптову серцеву смерть, потребу в проведенні ургентної ангіопластики, стентуванні/АКШ, всі випадки СН та госпіталізації у зв'язку з цією при-

чиною, зареєстровані протягом року після підписання інформованої згоди.

Для всіх пацієнтів з документованим ІМ розраховано прогностичний індекс GRACE відповідно до чинних рекомендацій [1] при надходженні до стаціонару, а також на 21 і 60 день після перенесеного ІМ.

Оцінку кардіогемодинаміки здійснювали за допомогою трансторакальної ехокардіографії за загальноприйнятим методом [3] на апараті Vivid 3 expert (General Electric, США) в M-і B-режимах ехолокації з парастернальних, субкостальної і апікальної позиції по короткій і довгій осі датчиком P5 MHz. Кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-систолічний (КСО) об'єми ЛШ вимірювали планіметричним модифікованим методом Сімпсона, а у разі верифікації важких порушень локальної контрактильності міокарда – методом циліндрів [3]. ФВ ЛШ і індекс регіонарної скоротливої здатності лівого шлуночка (WMI – wall motion index) оцінювали відповідно до вимог American Society of Echocardiography [3].

Зразки крові для подальшого визначення рівнів ММП-3, ММП-9, NT-pro-MHUP відбирали безпосередньо після верифікації діагнозу в ранкові години

(7.00–8.00) в охолоджені силіконові пробірки з додаванням 2 мл 5% розчину трилону Б і центрифугували при постійному охолодженні зі швидкістю 6 тис. обертів на хвилину протягом 3 хвилин. Після цього плазму крові негайно заморожували і зберігали за температури не вище -35°C. Вміст ММП-3, ММП-9, а також NT-pro-MHUP вимірювали за допомогою техніки ELISA з використанням наборів фірми R&D Systems і Roche Diagnostics відповідно. Найменші детектовані концентрації для останніх визначали як 2  $\sigma$  вище нульової позначки, становлять 0,02 нг/мл, 0,14 нг/мл і 0,10 пмоль/л відповідно. Перехресних реакцій між ізоформами ММП не було. При реєстрації фатальної твердої клінічної точки враховували останні з доступних даних про вміст біологічних маркерів для відповідних пацієнтів. Загальну характеристику пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в таблиці 1.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів статистичних програм «Statistica 6.0». Гіпотезу про нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уїлка. Для кожної з безперервних величин, залежно від типу їх розподілу, визначали або середню

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів, які взяли участь у дослідженні

| Характеристики  | Вся група хворих (n=85) | Підгрупи хворих       |                               |
|---|-------------------------|-----------------------|-------------------------------|
|   |                         | 1-а (n=17)            | 2-а (n=68)                    |
| Демографічні дані   |                         |                       |                               |
| Вік, роки   | 56,89±9,29              | 59,10±2,35            | 55,0±5,11, P>0,1              |
| Чоловіча стать  | 47 (55,3%)              | 14 (82,4%)            | 33 (48,5%); P<0,001           |
| Анамнестичні дані   |                         |                       |                               |
| ІМ  | 15 (17,6%)              | 9 (52,9%)             | 6 (8,8%) P<0,001              |
| Стенокардія напруження                                      | 18 (21,2)               | 8 (47%)               | 10 (14,7%) P<0,001            |
| Хронічна СН I–II ФК NYHA                                    | 4 (4,7%)                | 2 (11,8%)             | 2 (2,94%) P<0,001             |
| Цукровий діабет 2 типу                                      | 8 (9,4%)                | 3 (17,6%)             | 5 (7,4%) P<0,05               |
| АГ  | 52 (61,2%)              | 10 (58,8%)            | 42 (61,7%), P>0,1             |
| Прихильність до паління                                     | 14 (16,4%)              | 8 (47%)               | 6 (8,8%), P<0,001             |
| Обтяжений сімейний анамнез за ранньою ІХС                   | 6 (7,1%)                | 4 (23%)               | 2 (2,94%), P<0,001            |
| Гіперліпідемія  | 28 (32,9%)              | 15 (88,2%)            | 13 (19,1%), P<0,05            |
| Фактори ризику несприятливого результату при госпіталізації |                         |                       |                               |
| GRACE індекс  | 113±27                  | 110±15                | 115±20; P<0,1                 |
| Клас гострої СН по Killip вище 1                            | 12 (14,1%)              | 9 (52,9%)             | 3 (4,4%); P<0,05              |
| Реваскуляризаційні процедури при госпіталізації             |                         |                       |                               |
| ТЛТ   | 54 (63,5%)              | 2 (11,8%)             | 52 (76,4%); P<0,05            |
| Ургентна перкутантна ангіопластика                          | 16 (18,8%)              | -                     | 16 (23,5%)                    |
| Стентування   | 9 (10,6%)               | -                     | 9 (13,2%)                     |
| Медикаментозна терапія при виписці                          |                         |                       |                               |
| Ацетилсаліцилова кислота                                    | 82 (96,4%)              | 17 (100%)             | 65 (95,6%) P>0,1              |
| Клопідогрель  | 76 (89,4%)              | 13 (76,5%)            | 63 (92,6%) P<0,05             |
| Статини   | 71 (83,5%)              | 15 (88,2%)            | 56 (82,4%) P>0,1              |
| Бета-АБ   | 68 (80%)                | 14 (82,4%)            | 54 (79,4%) P>0,1              |
| ІАПФ / АРА  | 77 (90,6%)              | 14 (82,4%)            | 63 (92,6%) P>0,05             |
| Вміст біологічних маркерів                                  |                         |                       |                               |
| ММП-3, нг/мл  | 7,6; 95% ДІ= 3,5-9,10   | 9,7; 95% ДІ= 6,6-11,0 | 6,5; 95% ДІ= 4,8-8,8; P<0,05  |
| ММП-9, нг/мл  | 16,7; 95% ДІ=5,5-22,7   | 18,1; 95% ДІ=7,1-22,7 | 16,7; 95% ДІ=6,3-19,0; P>0,05 |
| NT-pro-MHUP, пмоль/л  | 315; 95% ДІ=189-686     | 885; 95% ДІ=375-1280  | 204; 95% ДІ=105-549; P<0,001  |

(М) і стандартне відхилення ( $\sigma$ ), або медіану і квартилі розподілу. При порівнянні груп хворих з ГКС і з СС за основними показниками (залежно від типу розподілів аналізованих показників) використовували непарний t-критерій Стьюдента або U-критерій Манна-Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп у першу добу застосовували парний критерій Вілкоксона. Для аналізу таблиць зв'язності 2×2 застосовували двосторонній точний критерій Фішера. Для вивчення взаємозв'язку змінних застосовували методи регресійного і кореляційного аналізу. Якщо не вдавалось встановити нормальність розподілу хоча б одного з порівнюваних показників, використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

### Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що протягом одного року спостереження первинну кінцеву точку зареєстровано у 17 пацієнтів, які склали 1 підгрупу. Всі інші пацієнти, які вижили, включені в 2 підгрупу для подальшої обробки даних.

Серед померлих хворих значно рідше проводили тромболітичну терапію (ТЛТ) і призначення клопидогрелю, а перкутанту ангіопластику та стентування не виконували взагалі. Водночас, померлі хворі мали вищий клас гострої СН за градацією Killip, хоча індекс GRACE між обома підгрупами пацієнтів достовірно не відрізнявся. При аналізі даних анамнезу встановлено, що в підгрупі померлих пацієнтів достовірно частіше спостерігали ІМ, стенокардію напруження, хронічну СН, цукровий діабет 2 типу, гіперліпідемію до госпіталізації, прихильність до паління і обтяжений сімейний анамнез за передчасною ІХС. Крім того, серед померлих пацієнтів більшість

становлять чоловіки. Необхідно зазначити, що вміст біологічних маркерів у померлих пацієнтів достовірно перевищував такий у хворих, які вижили.

Основними причинами смертельного результату були повторний фатальний ІМ і раптова серцева смерть (82,4% і 17,6% відповідно) (табл. 2). Крім того, у 1 підгрупі пацієнтів відзначено, що в 11,8% випадків вперше виникла СН, в 23,5% – госпіталізація внаслідок прогресування хронічної СН, в 11,8% – проведено ургентну ангіопластику або стентування, а також 17,6% – не фатальний повторний ІМ. Отже, загальна кількість очікуваних кардіоваскулярних подій у 1 підгрупі пацієнтів склала 28, порівняно з 2 групою, в якій цей показник дорівнював 21 ( $P < 0,05$ ).

При проведенні кореляційного аналізу вдалось встановити існування тісного зв'язку між плазмовим рівнем ММП і NT-pro-MHUP з низкою клінічних, гемодинамічних і прогностичних характеристик (табл. 3). Для ММП-3 найбільш значущими були асоціації з ФВ ЛШ, WMI та ФК СН, ФК СН і WMI зберігали своє значення як одних з найважливіших детермінант, що визначають циркулюючий пул ММП-9 і NT-pro-MHUP. Привертає увагу той факт, що величина індексу GRACE і гіперліпідемія не виявили тенденції до помірної асоціації з вмістом зазначених біологічних маркерів. Отже, можна припустити, що вплив останніх на клінічні результати більшою мірою визначається тяжкістю тотальної і локальної дисфункції міокарда, а також ФК СН.

Проведений ROC-аналіз показав, що оптимальною точкою поділу (cut-off point) на кривій AUC для ММП-3 є 9,7 нг/мл ( $AUC_{ROC} = 0,87 \pm 0,051$ , чутливість = 77,8%, специфічність = 90,8%) (табл. 4). Cut-off point

Таблиця 2

### Основні кардіоваскулярні події, зареєстровані у пацієнтів, залучених у дослідження

| Характеристики                            | Вся група хворих (n=85) | Підгрупи хворих   |                       |
|---|-------------------------|-------------------|-----------------------|
|   |                         | 1-а (n=17)        | 2-а (n=68)            |
| Фатальний повторний ІМ                    | 14 (16,4%)              | 14 (82,4%)        | -                     |
| Нефатальний повторний ІМ                  | 10 (11,7%)              | 3 (17,6%)         | 7 (10,3%) $P < 0,05$  |
| Раптова серцева смерть                    | 3 (3,5%)                | 3 (17,6%)         | -                     |
| Ургентна ангіопластика/ стентування       | 7 (8,3%)                | 2 (11,8%)         | 5 (7,4%) $P < 0,02$   |
| Вперше зареєстрована СН                   | 7 (8,3%)                | 2 (11,8%)         | 5 (7,4%) $P < 0,05$   |
| Госпіталізація внаслідок прогресування СН | 8 (9,4%)                | 4 (23,5%)         | 4 (5,9%) $P < 0,001$  |
| Всього подій                              | 49 (57,6%)              | 28 (не застосов.) | 21 (30,9%) $P < 0,05$ |

Таблиця 3

### Кореляційний взаємозв'язок між плазмовим рівнем ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP з низкою анамнестичних, клінічних, гемодинамічних і прогностичних характеристик

| Характеристики        | ММП-3 |        | ММП-9 |        | NT-pro-MHUP |        |
|-----------------------|-------|--------|-------|--------|-------------|--------|
|                       | r     | P      | r     | P      | r           | P      |
| Вік                   | 0,36  | <0,001 | 0,30  | <0,05  | 0,38        | <0,001 |
| ФК СН                 | 0,42  | <0,05  | 0,46  | <0,001 | 0,68        | <0,001 |
| ФВ ЛШ                 | 0,58  | <0,02  | 0,40  | <0,05  | 0,56        | <0,001 |
| GRACE індекс          | 0,18  | <0,01  | 0,20  | <0,01  | 0,14        | <0,05  |
| ХС ЛПНЩ > 3,7 ммоль/л | 0,22  | <0,05  | 0,28  | <0,02  | 0,12        | <0,05  |
| Схильність до паління | 0,12  | <0,05  | 0,14  | <0,05  | 0,16        | <0,05  |
| WMI                   | 0,48  | <0,05  | 0,42  | <0,05  | 0,46        | <0,02  |

Примітка: ФК – функціональний клас, СН – серцева недостатність, ЛШ – лівий шлуночок, ХС – холестерин, ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності, WMI – індекс регіонарної скоротливої здатності лівого шлуночка (wall motion index).

## Результати ROC-аналізу для циркулюючої ММП-3, ММП-9 і NT-pro-MHUP у пацієнтів з гострим Q-ІМ

| ROC-характеристики                 | Біологічні маркери |            |             |
|------------------------------------|--------------------|------------|-------------|
|                                    | ММП-3              | ММП-9      | NT-pro-MHUP |
| Точка поділу                       | 9,7 нг/мл          | 18,1 нг/мл | 885 пмоль/л |
| AUC                                | 0,87±0,051         | 0,80±0,026 | 0,72±0,030  |
| Чутливість, %                      | 77,8               | 70,5       | 58          |
| Позитивна прогностична цінність, % | 32                 | 41         | 31          |
| Специфічність, %                   | 90,8               | 75         | 68,6        |

для ММП-9 складала 18,1 нг/мл (AUC ROC=0,80±0,026, чутливість =70,5%, специфічність =75%), а для NT-pro-MHUP – 885 пмоль/л (AUC ROC=0,72±0,03, чутливість =58%, специфічність =68,6%).

При проведенні уніваріантного аналізу виявилось, що найбільшу прогностичну цінність щодо зустрічання твердих клінічних кінцевих точок мають клас гострої СН по Killip вище I при надходженні (OR=2,72; 95% ДІ=1,70-3,24; P=0,042), ММП-3 (BP=2,68; 95% ДІ=1,40-4,32; P<0,05), ФВ ЛШ (BP=2,60; 95% ДІ=1,50-3,30; P<0,001), ММП-9 (BP=2,50; 95% ДІ=1,10-3,70; P<0,05) і чоловіча стать (BP=2,02; 95% ДІ=1,55-2,80; P<0,05) (табл. 5). У поліваріантній моделі прогностична цінність зазначених факторів збереглась, хоча абсолютні величини ОР дещо знизились. Значить, виявлені фактори ризику можуть мати незалежний вплив щодо настання несприятливого клінічного результату.

Використання 2 маркерів несприятливого клінічного результату, таких як клас гострої СН по Killip вище I і рівень ММП-3 вище точки поділу 9,7 нг/мл призводить до підвищення передбачення цінності останніх з 32% і 46% для кожного до 53,8% (прогностична чутливість =82,35% і специфічність =82,4%). Застосування тільки біологічних маркерів, таких як ММП-3 і ММП-9 призводить до досягнення ще вищої позитивної прогностичної цінності, відповідної 70% (прогностична чутливість =84% і специфічність =82%). Разом з тим, додаткова оцінка концентрації NT-pro-MHUP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу ММП-3 і ММП-9 (позитивна прогностична цінність =64%, прогностична чутливість =82% і специфічність =80%) (рис. 1).

У результаті здійсненого дослідження вдалося встановити, що прогностичний потенціал елевації ММП-3 і ММП-9 у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда, достовірно не відрізняється і перевершує такий у NT-pro-MHUP. При цьому прогностична цінність біологічних маркерів щодо настання несприятливих клінічних наслідків при однорічному спостереженні може бути істотно вищим у разі використання комбінації ММП-3 з ММП-9, або ММП-3 з фактом наявності гострої СН вище I класу за Killip при госпіталізації. Водночас, додатковий вимір рівня NT-pro-MHUP не підвищує прогностичний потенціал комбінації ММП-3 з ММП-9. У пацієнтів з гострою СН вище I класу за Killip, зареєстрованою при госпіталізації, додатковий аналіз рівня циркулюючого NT-pro-MHUP дозволяє отримати порівнянний з ММП-3+ММП-9 прогностичний потенціал. Необхідно взяти до уваги, що відсутність клінічних ознак СН негативно

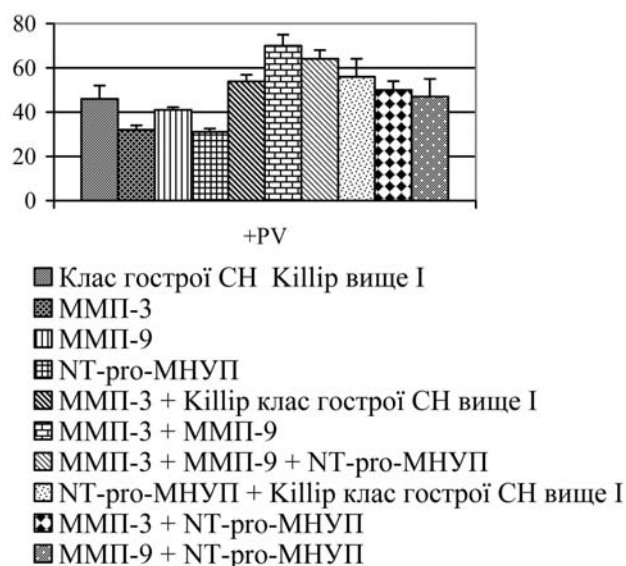


Рис. 1. Позитивна прогностична цінність (+PV) біологічних маркерів і ознак гострої СН щодо настання несприятливих клінічних результатів («твердих» кінцевих точок) у обстежених пацієнтів при однорічному спостереженні.

позначається на можливості ізолюваного використання рівня NT-pro-MHUP у прогностичних моделях, особливо при абсолютних значеннях плазмових концентрацій останнього менше 885 пмоль/л.

Отримані дані підтверджують відомості про те, що ММП-3 і ММП-9 зберігають незалежну прогностичну цінність відносно ризику виникнення несприятливих клінічних наслідків у пацієнтів, які перенесли Q-ІМ при однорічному спостереженні. Раніше передбачалось, що рівень ММП-3 і ММП-9 може зростати після проведення ТЛТ або коронарної інтервенційної процедури і певною мірою відображати ризик кровотеч після використання тромболітика [6,15]. Надалі встановлено, що цей феномен більшою мірою пов'язаний з генетичним поліморфізмом тканинних інгібіторів ММП, ніж з активністю останніх [23,29]. У нашому дослідженні не виявлено асоціацію між проведенням ТЛТ і ризиком підвищення циркулюючого рівня ММП-3 і ММП-9. Також не виявлено стійкої кореляції між описаним раніше взаємозв'язком між ММП-9 і ризиком виникнення кровотеч, у тому числі інтракраніальних, імовірно, внаслідок недостатньої статистичної потужності дослідження. Крім того, відповідно до критеріїв залучення/виключення, зроблено спробу мінімізувати ризик серйозних кровотеч у пацієнтів, залучених у дослідження. Можливо, це і стало причиною відсутності такого

**Прогностичне значення деяких анамнестичних, клінічних, гемодинамічних і біологічних факторів у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Результати уніваріантного та мультіваріантного аналізу**

| Характеристики  | OP (уніваріантна модель) |           |        | OP (поліваріантна модель) |           |        |
|---|--------------------------|-----------|--------|---------------------------|-----------|--------|
|   | М                        | 95% ДІ    | P      | М                         | 95% ДІ    | P      |
| Вік   | 1,10                     | 1,01–1,11 | <0,001 | 0,98                      | 0,90–1,02 | <0,05  |
| Чоловіча стать  | 2,02                     | 1,55–2,80 | <0,05  | 1,88                      | 1,02–2,64 | <0,05  |
| ФК СН   | 1,26                     | 1,02–3,40 | <0,05  | 1,25                      | 1,00–3,11 | <0,05  |
| ФВ ЛШ   | 2,60                     | 1,50–3,30 | <0,001 | 2,20                      | 1,10–3,10 | <0,001 |
| GRACE індекс  | 1,12                     | 0,98–1,80 | >0,2   | 1,10                      | 0,88–1,50 | >0,1   |
| ММП-3   | 2,68                     | 1,40–4,32 | <0,05  | 2,66                      | 1,10–4,00 | <0,01  |
| ММП-9   | 2,50                     | 1,10–3,70 | <0,05  | 2,22                      | 1,04–3,20 | <0,02  |
| NT-pro-MHUP   | 1,98                     | 1,16–2,80 | <0,05  | 1,56                      | 1,16–2,80 | <0,01  |
| Клас гострої СН за Killip вище I                        | 2,72                     | 1,70–3,24 | 0,042  | 2,50                      | 1,03–3,30 | <0,05  |
| Wmi   | 1,36                     | 1,09–2,60 | <0,05  | 1,36                      | 0,87–2,10 | <0,05  |
| Цукровий діабет 2 типу                                  | 1,25                     | 1,16–2,55 | <0,05  | 1,24                      | 1,11–2,42 | <0,05  |
| АГ  | 1,03                     | 0,98–1,70 | >0,2   | 1,04                      | 0,98–1,80 | <0,05  |
| Схильність до паління                                   | 1,26                     | 0,84–2,10 | >0,1   | 1,09                      | 0,74–2,00 | >0,1   |
| Обтяжений сімейний анамнез щодо раннього виникнення ІХС | 1,06                     | 1,00–3,10 | <0,05  | 1,02                      | 0,60–2,80 | >0,05  |
| Гіперліпідемія  | 1,15                     | 1,02–2,10 | <0,05  | 1,16                      | 1,00–2,24 | <0,05  |

*Примітка:* CP – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал, М – мода, Р – критерій достовірності відмінностей, ФК – функціональний клас, ФВ – фракція викиду, СН – серцева недостатність, ММП – матриксні металопротеїнази, МНУП – мозковий натрійуретичний пептид, АГ – артеріальна гіпертензія, ІХС – ішемічна хвороба серця.

ускладнення серед обстежених хворих, які завершили період спостереження.

Разом з тим, результати цього дослідження показують наявність істотних обмежень щодо прогностичної цінності елевації циркулюючого NT-pro-MHUP серед пацієнтів без клінічних ознак СН і ФВ, що перевищує 40%. Близькі дані отримано і в низці інших досліджень [7,16,18]. У деяких дослідженнях, переважно коротко-строківих, продемонстровано незалежний прогностичний потенціал NT-pro-MHUP. Так, у пілотному дослідженні OPUS (Orbofiban in Patients with Unstable coronary Syndromes), у якому взяли участь 2525 пацієнтів з ГКС, рівень МНУП виміряли рутинно, протягом перших 40 годин після верифікації діагнозу [25]. Аналіз отриманих даних показав, що плазмовий пул МНУП є незалежним від віку, статі, змін на ЕКГ, наявності стенокардії та рівня тропоніну і С-реактивного протеїну фактором ризику несприятливого прогнозу у хворих з ГКС. Існують дані про те, що рівень NT-pro-MHUP, виміряний при надходженні хворих з ГКС у клініку, тісно асоціюється з віддаленим прогнозом, незалежно від характеру змін на ЕКГ, рівня тропоніну і наступним інфарцюванням [8]. У дослідженні TACTICS-TIMI 18 (n=1676) переконливо продемонстровано високі прогностичні якості МНУП щодо настання несприятливого прогнозу у «тропонін-негативних» хворих з ГКС [8]. Тим не менш, у цьому дослідженні не вдалось підтвердити гіпотезу про збереження прогностичного потенціалу претестового рівня NT-pro-MHUP щодо ризику виникнення кардіоваскулярних подій протягом 1 року після перенесеного Q-ІМ. Навпаки, надійність комбінації ММП-3 і ММП-9 була достовірно вищою, а додатковий аналіз

NT-pro-MHUP не сприяв підвищенню прогностичної цінності як ММП-3 і ММП-9, так і їх комбінації.

Разом з тим, у багатьох дослідженнях не поставлено задачу співвіднесення традиційної системи оцінки ризику виживання пацієнтів у післяінфарктний період з використанням системи GRACE і мультимаркерного підходу зважених ризиків. Аналіз отриманих даних показує, що незалежно від претестового значення індексу GRACE комбінація біологічних маркерів, що включають ММП-3 і ММП-9, дозволяє з високим ступенем надійності прогнозувати величину однорічної смертності серед хворих з Q-ІМ і різними додатковими факторами кардіоваскулярного ризику, незалежно від рівня NT-pro-MHUP або наявності клінічних ознак СН/ФВ, менше 40%.

Отже, ці дані можуть бути корисними при стратифікації пацієнтів у групу високого ризику виникнення смертельного випадку внаслідок кардіоваскулярних причин і, можливо, індивідуалізації тактики медикаментозного лікування і програм ревааскуляризації.

Конфлікт інтересів: не декларується.

### Висновки

1. Перевищення плазмової концентрації ММП-3 вище 9,7 нг/мл і ММП-9 вище 18,1 нг/мл тісно асоціюється зі збільшенням ризику однорічної смертності серед пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда.

2. Використаний у прогностичній моделі аналіз вмісту циркулюючих ММП-3 і ММП-9 співвідноситься з підвищенням позитивної прогностичної цінності кожного з них, досягаючи 70% при прогностичній чутливості і специфічності 84% і 82% відповідно.

3. Серед хворих з гострим Q-ІМ без клінічних ознак СН ізолюване використання рівня NT-pro-MHUP у прогностичних моделях обмежене.

4. У пацієнтів з гострою СН вище I класу за Killip, зареєстрованою при госпіталізації, додатковий аналіз рівня циркулюючого NT-про-МНУП дозволяє отримати порівняльний з ММП-3+ММП-9 прогностичний потенціал.

5. Додаткова оцінка концентрації NT-про-МНУП не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу ММП-3 і ММП-9, особливо у осіб з наявністю при госпіталізації гострої СН з класом Killip вище I.

#### Список літератури

1. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. [et al.] // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733.
2. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research / Gheorghide M., Zannad F., Sopko G., Klein L. // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112. – P. 3958–3968.
3. *Asmi M.H.* A practical guide to echocardiography / M.H. Asmi, M.J. Walsh. – London: Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
4. *Chan D.* Biomarkers in acute myocardial infarction / Chan D., Ng L.L. // *BMC Med*. – 2010. – Vol. 8. – P. 34–39.
5. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9 or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure / George J., Patal S., Wexler D. [et al.] // *Am. Heart J.* – 2005. – Vol. 150. – P. 484–487.
6. 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.
7. Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction / Smilde T.D., van Veldhuisen D.J., Navis G. [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 1572–1580.
8. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18 / Morrow D.A., de Lemos J.A., Sabatine M.S. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1264–1272.
9. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / Van den Borne S.W., Cleutjens J.P., Hanemaaijer R. [et al.] // *Cardiovasc. Pathol.* – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.
10. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population / McDonagh T.A., Cunningham A.D., Morrison C.E. [et al.] // *Heart*. – 2001. – Vol. 86. – P. 21–26.
11. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / White H.D., Norris R.M., Brown M.A. [et al.] // *Circulation*. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
12. Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples / Mueller T., Gegenhuber A., Dieplinger B. [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 42. – P. 942–944.
13. *Macdonald S. P.* Rapid risk stratification in suspected acute coronary syndrome using serial multiple cardiac biomarkers: a pilot study / Macdonald S.P., Nagree Y. // *Emerg. Med. Australas.* – 2008. – Vol. 20, №5. – P. 403–409.
14. 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.
15. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? / Creemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F., Daemen M. J. // *Circ. Res.* – 2001. – Vol. 89. – P. 201–210.
16. 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.
17. *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.
18. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes / Omland T., Persson A., Ng L. [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2913–2918.
19. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide complements the GRACE risk score in predicting early and late mortality following acute coronary syndrome / Khan S.Q., Narayan H., Ng K.H. [et al.] // *Clin. Sci. – Lond.*, 2009. – Vol. 117. – P. 31–39.
20. *Pfeffer M.A.* Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / Pfeffer M. A., Braunwald E. // *Circulation*. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.
21. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Inokubo Y., Hanada H., Ishizaka H. [et al.] // *Am. Heart J.* – 2001. – Vol. 141. – P. 211–217.
22. 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.
23. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling 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.
24. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / Squire I.B., Evans J., Ng L.L. [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2004. – Vol. 10. – P. 328–333.
25. 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.
26. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction / Hama N., Itoh H., Shirakami G. [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1558–1564.
27. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure / Yan A.T., Yan R.T., Spinale F.G. [et al.] // *Eur. J. Heart Failure*. – 2008. – Vol. 10. – P. 125–128.
28. 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.
29. *Sun Y.* Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors / Sun Y. // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 81. – P. 482–490.
30. *Thygesen K.* Universal Definition of Myocardial Infarction / Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.

#### Відомості про автора:

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. E-mail: panaceja@mail.ru

Надійшла в редакцію 7.02.2012 р.