

# Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования

А.Е. Березин, Т.А. Самура

Запорожский государственный медицинский университет

**Резюме.** Обследованы 85 больных обоих полов с документированным Q-инфарктом миокарда (ИМ) на протяжении 1 года после госпитализации по этому показанию. В качестве твердых клинических конечных точек учитывали все фатальные и нефатальные атеротромботические события, потребность в проведении urgentной ангиопластики, стентирования, все случаи сердечной недостаточности (СН) и госпитализации в связи с этой причиной. При проведении унивариантного анализа оказалось, что уровень концентрации стромелизина-1 (матриксной металлопротеиназы (ММП)-3) в плазме крови  $>9,7$  нг/мл тесно ассоциируется с повышением риска одногодичной смертности в когорте пациентов, перенесших Q-ИМ. Использование в прогностической модели анализа содержания циркулирующих ММП-3 и ММП-9 соотносится с повышением положительной прогностической ценности каждого из них, достигая 70% при прогностических чувствительности и специфичности 84 и 82% соответственно. Дополнительная оценка концентрации мозгового натрийуретического пептида не способствует повышению суммарного прогностического потенциала ММП-3 и ММП-9, особенно у лиц с классом острой СН выше I (по Killip) при госпитализации.

**Ключевые слова:** циркулирующий стромелизин-1, матриксная металлопротеиназа, инфаркт миокарда, клинические исходы, прогноз.

## Введение

Интенсивность процессов кардиального ремоделирования во многом определяет величину индивидуального кардиоваскулярного риска у пациентов в острый и ранний постинфарктный период (Pfeffer M.A., Braunwald E., 1990), сохраняя при этом взаимосвязь с показателями общей и внезапной смерти, а также с частотой возникновения впервые выявленной сердечной недостаточности (СН) (White H.D. et al, 1987). При этом репозиция внеклеточного матрикса часто рассматривается как детерминирующая составляющая изменения пространственной архитектоники сердца не только непосредственно после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), но и в относительно отдаленный период (Webb C.S. et al., 2006). Важную роль в этих процессах играют стромелизины, реализующие свою активность против широкого спектра компонентов внеклеточного матрикса, таких как протеогликаны, ламинины, фибронектин, витронектин и некоторые типы коллагенов (van den Borne S.W. et al., 2009). Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что представители стромелизинов металлопротеиназы (ММП)-3 и ММП-9, способствующие деградации широкого круга различных субстратов (желатин I, III, IV и V типа, а также коллаген III, IV, IX и X типа), принимают непосредственное участие в репозиции внеклеточного каркаса сердца в острый и постинфарктный период (Romanic A.M.

et al., 2001; Mori S. et al., 2006). В клинических условиях избыточный уровень ММП-3 и ММП-9 тесно коррелировал с выраженностью постинфарктной нейрогуморальной активации, а также с показателями общей и кардиоваскулярной смерти, в том числе и вследствие острой СН и разрыва стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ) при трехнедельном наблюдении (Wu T.C. et al., 2005; Dhillon O.S. et al., 2009). Вместе с тем сопоставление прогностического значения циркулирующих концентраций ММП-3, ММП-9 и N-терминального-про-мозгового натрийуретического пептида (NT-про-НУП/NT-проBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide) в острый и ранний постинфарктный период часто приводит к противоречивым результатам.

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностического потенциала ММП-3, ММП-9 и NT-про-НУП у пациентов с Q-ИМ в острый и постинфарктный период.

## Объект и методы исследования

В исследование было включено 85 больных обоего пола с документированным Q-ИМ. Диагноз Q-ИМ был документирован в соответствии с диагностическими критериями European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarc-

tion. Они включают повышение содержания миокардиальной фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в плазме крови в  $\geq 2$  раза выше лимита допустимых значений, рост уровня тропонина I в пределах 30 ч после манифестации первых симптомов ангинозной боли, превышающей по длительности 20 мин, или появление нового патологического зубца Q либо диагностически значимой элевации сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) в  $\geq 3$  подтверждающих друг друга отведениях (Thygesen K. et al., 2007).

Критериями включения явились документированный Q-ИМ I типа (ЭКГ-признаки, биологические маркеры) в первые 72 ч после возникновения, возраст старше 18 лет, синусовый ритм, подписанное информированное согласие об участии в исследовании.

В качестве критериев исключения использовались неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ); стенокардия напряжения III-IV функционального класса (ФК); фракции выброса (ФВ) ЛЖ  $<39\%$ ; декомпенсированный сахарный диабет; тяжелые заболевания печени и почек, способные оказать самостоятельное влияние на клинические исходы; онкологические заболевания; симптоматическая АГ; индекс массы тела (ИМТ)  $>30$  кг/м<sup>2</sup> и  $<15$  кг/м<sup>2</sup>; инфекционные заболевания в течение 3 нед до момента скринирования пациента; ИМ, перенесенный в течение 30 сут до включения в исследование; геморрагический инсульт в анамнезе; черепно-мозговая травма

в течение 3 мес до включения в исследование; уровень креатинина плазмы крови  $>440$  мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $<35$  мл/мин/м<sup>2</sup>; уровень С-реактивного протеина  $>10$  мг/дл; наличие традиционных противопоказаний к применению нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, тромболитической терапии (ТЛТ); кардиогенный шок и потребность в проведении аортальной баллонной контрапульсации на протяжении 72 ч до подписания информированного согласия.

Проведено открытое когортное контролируемое испытание в параллельных группах больных. После подписания информированного согласия всем пациентам проведены общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, осуществлено взятие образцов крови в день поступления в клинику и документации диагноза «острый Q-ИМ», а также на 21-е и 60-е сутки после этого. При этом были строго выдержаны всех требования, предъявляемые к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека, Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики, Конвенцией Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях, а также законодательством Украины.

В качестве твердых клинических конечных точек учитывались все фатальные и нефатальные атеротромботические события, включая повторный ИМ и внезапную сердечную смерть, потребность в проведении ургентной ангиопластики, стентирования/аорто-коронарного шунтирования, все случаи СН и госпитализации в связи с этой причиной, зарегистрированные в течение 1 года после подписания информированного согласия.

Для всех пациентов с документированным ИМ был рассчитан прогностический индекс Global Registry of Acute Coronary events (GRACE) в соответствии с действующими соглашениями (Eagle K.A. et al., 2004) при поступлении в стационар, а также на 21-й и 60-й день после перенесенного ИМ.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995) на аппарате Vivid 3 expert (General Electric, США) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком Р5 МГц. Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объемы (КСО) ЛЖ измерялись планметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда — методом цилиндров. ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности ЛЖ (wall motion index — WMI) оценивались

в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography (Asmi M.H., Walsh M.J., 1995).

Образцы крови для последующего определения уровней ММП-3, ММП-9, NT-про-НУП отбирались непосредственно после верификации диагноза, а на 21-й и 60-й день — в утренние часы (7:00–8:00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты и центрифугировались при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в минуту в течении 3 мин. После этого образцы плазмы крови немедленно замораживались, а затем хранились при температуре не выше  $-35$  °С. Содержание ММП-3, ММП-9, а также NT-про-НУП было измерено с помощью иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay — ELISA) с использованием наборов фирм «R&D Systems» и «Roche Diagnostics» соответственно. Наименьшие детектируемые концентрации определялись как 2σ выше нулевой отметки и составляли 0,02 нг/мл; 0,14 нг/мл и 0,1 пмоль/л соответственно. Перекрестных реакций между изоформами ММП не было. При регистрации фатальной твердой клинической точки учитывались последние доступные данные о содержании биологических маркеров для соответствующих пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ Statistica 6.0. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро — Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от типа их распределения, рассчитывали либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна — Уитни. При проведении парных сравнений уровня показателей внутри групп в первые и последующие (21-е и 60-е) сутки применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для проверки гипотезы об идентичности распределений показателей в динамике использовали критерий Фридмана. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена — Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, то использовали коэффициент корреляции Спирмена.

## Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в течение 1 года наблюдения

первичная конечная точка была зарегистрирована у 17 пациентов, которые составили 1-ю подгруппу. Все остальные выжившие пациенты были включены во 2-ю подгруппу для последующей обработки данных. Основными причинами наступления смертельного исхода явились повторный фатальный ИМ и внезапная сердечная смерть (82,4 и 17,6% соответственно) (табл. 1). Кроме того, в 1-й подгруппе были отмечены в 11,8% случаев впервые возникшая СН, в 23,5% — госпитализация вследствие прогрессирования хронической СН, в 11,8% — проведение ургентной ангиопластики или стентирования, а также в 17,6% — нефатальный повторный ИМ. Таким образом, общее количество ожидаемых кардиоваскулярных событий в 1-й подгруппе пациентов составило 28 по сравнению со 2-й, в которой этот показатель был равен 21 ( $p<0,05$ ). При этом в когорте умерших больных значительно реже проводились ТЛТ и назначение клопидогреля, а перкутанная ангиопластика и стентирование не выполнялись вообще. В то же время у умерших больных был более высокий класс острой СН по градации Killip, хотя индекс GRACE между обоими подгруппами пациентов достоверно не различался. При анализе данных анамнеза установлено, что в подгруппе умерших пациентов достоверно чаще отмечали ИМ, стенокардию напряжения, хроническую СН, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемию до госпитализации, приверженность курению и отягощенный по преждевременной ишемической болезни сердца (ИБС) семейный анамнез. Кроме того, когорта умерших пациентов состояла в основном из представителей мужского пола. Необходимо отметить, что содержание биологических маркеров в когорте умерших пациентов достоверно превышало таковой у выживших больных.

При этом при проведении корреляционного анализа удалось установить существование тесной ассоциации между плазменным уровнем ММП3 и NT-про-НУП с рядом клинических, гемодинамических и прогностических характеристик (табл. 2).

При проведении унивариантного анализа оказалось, что наибольшую прогностическую ценность в отношении твердых клинических конечных точек имеют класс острой СН по Killip выше I при госпитализации (ОР=2,72; 95% ДИ=1,70–3,24;  $p=0,042$ ), ММП-3 (ОР=2,68; 95% ДИ=1,40–4,32;  $p<0,05$ ), ФВ ЛЖ (ОР=2,60; 95% ДИ=1,50–3,30;  $p<0,001$ ), ММП-9 (ОР=2,50; 95% ДИ=1,10–3,70;  $p<0,05$ ) и мужской пол (ОР=2,02; 95% ДИ=1,55–2,80;  $p<0,05$ ) (табл. 3). При этом использование двух маркеров неблагоприятного клинического исхода, таких как класс острой СН по Killip выше I и уровень ММП-3 выше точки разделения 9,7 нг/мл, приводит к повышению прогнозирующей ценности последних с 32 и 46% для каждого до 53,8% (прогностические чувствительность и специфичность — 82,35 и 82,4% соответственно). Применение только биологических маркеров, таких как ММП-3 и ММП-9, приводит к достижению еще более высокой позитивной про-



Показатель	Вся группа больных (n=85)	Подгруппы больных		p
		1-я (n=17)	2-я (n=68)	
<b>Демографические данные</b>				
Возраст, лет	56,89±9,29	59,10±2,35	55,0±5,11	>0,1
Мужской пол	47 (55,3%)	14 (82,4%)	33 (48,5%)	<0,001
<b>Анамнестические данные</b>				
ИМ	15 (17,6%)	9 (52,9%)	6 (8,8%)	<0,001
Стенокардия напряжения	18 (21,2)	8 (47%)	10 (14,7%)	<0,001
Хроническая стенокардия напряжения I–II ФК NYHA	4 (4,7%)	2 (11,8%)	2 (2,94%)	<0,001
Сахарный диабет 2-го типа	8 (9,4%)	3 (17,6%)	5 (7,4%)	<0,05
АГ	52 (61,2%)	10 (58,8%)	42 (61,7%)	>0,1
Приверженность курению	14 (16,4%)	8 (47%)	6 (8,8%)	<0,001
Отягощенный по ранней ИБС семейный анамнез	6 (7,1%)	4 (23%)	2 (2,94%)	<0,001
Гиперлипидемия	28 (32,9%)	15 (88,2%)	13 (19,1%)	<0,05
<b>Факторы риска неблагоприятного исхода при госпитализации</b>				
GRACE-индекс	113±27	110±15	115±20	<0,1
Класс острой СН по Killip >I	12 (14,1%)	9 (52,9%)	3 (4,4%)	<0,05
<b>Реваскуляризационные процедуры при госпитализации</b>				
ТЛТ	54 (63,5%)	2 (11,8%)	52 (76,4%)	<0,05
Ургентная перкутанная ангиопластика	16 (18,8%)	0	16 (23,5%)	–
Стентирование	9 (10,6%)	0	9 (13,2%)	–
<b>Медикаментозная терапия при выписке</b>				
Ацетилсалициловая кислота	82 (96,4%)	17 (100%)	65 (95,6%)	>0,1
Клопидогрель	76 (89,4%)	13 (76,5%)	63 (92,6%)	<0,05
Статины	71 (83,5%)	15 (88,2%)	56 (82,4%)	>0,1
Блокаторы β-АР	68 (80%)	14 (82,4%)	54 (79,4%)	>0,1
ИАПФ/АРА	77 (90,6%)	14 (82,4%)	63 (92,6%)	>0,05
<b>Содержание биологических маркеров</b>				
ММП-3, нг/мл	7,6; 95% ДИ=3,5–9,10	9,7; 95% ДИ=6,6–11,0	6,5; 95% ДИ=4,8–8,8	<0,05
ММП-9, нг/мл	16,7; 95% ДИ=5,5–22,7	18,1; 95% ДИ=7,1–22,7	16,7; 95% ДИ=6,3–19,0	>0,05
NT-про-НУП, пмоль/л	315; 95% ДИ=189–686	885; 95% ДИ=375–1280	204; 95% ДИ=105–549	<0,001
<b>Твердая клиническая конечная точка</b>				
Фатальный повторный ИМ	14 (16,4%)	14 (82,4%)	0	–
Нефатальный повторный ИМ	10 (11,7%)	3 (17,6%)	7 (10,3%)	<0,05
Внезапная сердечная смерть	3 (3,5%)	3 (17,6%)	0	–
Ургентная ангиопластика/стентирование	7 (8,3%)	2 (11,8%)	5 (7,4%)	<0,02
Впервые зарегистрированная СН	7 (8,3%)	2 (11,8%)	5 (7,4%)	<0,05
Госпитализация вследствие прогрессирования СН	8 (9,4%)	4 (23,5%)	4 (5,9%)	<0,001
<b>Всего событий</b>	<b>49 (57,6%)</b>	<b>28 (неприменимо)</b>	<b>21 (30,9%)</b>	<b>&lt;0,05</b>

АР – адренорецепторы, ДИ – доверительный интервал, АРА – антагонист рецепторов к ангиотензину-2, ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

гнозирующей ценности, соответствующей 70% (прогностические чувствительность и специфичность — 84 и 82% соответственно). Вместе с тем дополнительная оценка концентрации NT-про-НУП не способствует повышению суммарного прогностического потенциала ММП-3 и ММП-9 (позитивная прогнозирующая ценность — 64%, прогностические чувствительность и специфичность — 82 и 80% соответственно).

Таким образом, в результате проведенного исследования удалось установить прогностический потенциал элевации ММП-3 у пациентов, перенесших Q-ИМ. При этом прогнозирующая ценность данного показателя существенно возрастает при использовании комбинации биологических маркеров (таких как ММП-3 и ММП-9) или ММП-3 в сочетании с фактом наличия при госпитализации острой СН I класса по Killip.

Полученные нами данные подтверждают сведения о том, что ММП-3 обладает независимой прогностической ценностью в отношении риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов, перенесших Q-ИМ. Вместе с тем, результаты настоящего исследования показывают ограничения прогнозирующей ценности NT-про-НУП в когорте пациентов без клинических признаков СН и с ФВ, превышающей 40%. Сходные данные были получены и в ряде других исследований (Omland T. et al., 2002; Smilde T.D. et al., 2006; Dhillion O.S. et al., 2009). Кроме того,

ранее предполагалось, что уровень ММП-3 и ММП-9 может возрастать после проведения ТЛТ или коронарной интервенцион-

ной процедуры и в некоторой мере отражать риск кровотечений после применения тромболитика (Creemers E.E. et al., 2001;

**Таблица 2** Корреляционная взаимосвязь между плазменным уровнем ММП-3, ММП-9 и NT-про-НУП с рядом анамнестических, клинических, гемодинамических и прогностических характеристик

Показатель	ММП-3		ММП-9		NT-про-НУП	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	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 ЛЖ	0,58	<0,02	0,40	<0,05	0,56	<0,001
GRACE-индекс	0,18	<0,01	0,20	<0,01	0,14	<0,05
ХС ЛПНП >3,7 ммоль/л	0,22	<0,05	0,28	<0,02	0,12	<0,05
Приверженность курению	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

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

**Таблица 3** Прогностическое значение некоторых анамнестических, клинических, гемодинамических и биологических факторов у пациентов, перенесших Q-ИМ. Результаты унивариантного анализа

Показатель	Относительный риск		
	M	95% ДИ	p
Возраст	1,10	1,01–1,11	<0,001
Мужской пол	2,02	1,55–2,80	<0,05
ФК СН	1,26	1,02–3,40	<0,05
ФВ ЛЖ	2,60	1,50–3,30	<0,001
GRACE-индекс	1,12	0,98–1,80	>0,2
ММП-3	2,68	1,40–4,32	<0,05
ММП-9	2,50	1,10–3,70	<0,05
NT-про-НУП	1,98	1,16–2,80	<0,05
Класс острой СН по Killip >I	2,72	1,70–3,24	0,042
WMI	1,36	1,09–2,60	<0,05
Сахарный диабет 2-го типа	1,25	1,16–2,55	<0,05
АГ	1,03	0,98–1,70	>0,2
Приверженность курению	1,26	0,84–2,10	>0,1
Отягощенный по ранней ИБС семейный анамнез	1,06	1,00–3,10	<0,05
Гиперлипидемия	1,15	1,02–2,10	<0,05

Kelly D. et al., 2008). В последующем было установлено, что этот феномен в большей мере связан с генетическим полиморфизмом тканевых ингибиторов ММП, чем с активностью последних (Kelly D. et al., 2007; Sun Y., 2009). В нашем исследовании не выявлено ассоциаций между проведением ТЛТ и риском повышения циркулирующего уровня ММП-3 и ММП-9. Также нами не установлена устойчивая корреляция между уровнем ММП-9 и риском возникновения кровотечений, в том числе интракраниальных, вероятно, вследствие недостаточной статистической мощности исследования. Кроме того, в соответствии с критериями включения/исключения мы пытались минимизировать риск развития серьезных кровотечений у пациентов, включенных в настоящее исследование. Вероятно, это и послужило причиной отсутствия данного осложнения в когорте обследованных больных, завершивших период наблюдения.

Вместе с тем во многих исследованиях не была поставлена задача соотнести традиционную систему по оценке риска выживания пациентов в постинфарктный период с системой GRACE и мультимаркерным подходом взвешенных рисков. Анализ полученных нами данных показывает: независимо от претестовой величины индекса GRACE, комбинация биологических маркеров (ММП-3 и ММП-9) позволяет с высокой степенью надежности прогнозировать величину одногодичной смертности в когорте больных с Q-ИМ и различными дополнительными факторами кардиоваскулярного риска.

Полагаем, что эти данные могут быть полезны при проведении стратификации пациентов в группу высокого риска смертельного исхода вследствие кардиоваскулярных факторов и, возможно, для индивидуализации тактики медикаментозного лечения и программ реваскуляризации.

## Выводы

1. Концентрация ММП-3 в плазме крови  $>9,7$  нг/мл тесно ассоциируется с повышением риска одногодичной смертности в когорте пациентов, перенесших Q-ИМ.

2. Использование в прогностической модели анализа содержания циркулирующих ММП-3 и ММП-9 соотносится с повышением положительной прогнозирующей ценности каждого из них, достигая 70% при прогностических чувствительности и специфичности 84 и 82% соответственно.

3. Дополнительная оценка концентрации NT-про-НУП не способствует повышению суммарного прогностического потенциала ММП-3 и ММП-9, особенно у лиц с наличием при госпитализации острой СН с классом Killip выше I.

## Литература

- Asmi M.H., Walsh M.J. (1995) A practical guide to echocardiography. Chapman & Hall Medical, London, 260 p.
- Creemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F., Daemen M.J. (2001) Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ. Res.*, 89(3): 201–210.
- Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K. et al. (2009) Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality

in patients with acute coronary syndrome. *Clin. Sci (Lond.)*, 118(4): 249–257.

Eagle K.A., Lim M.J., Dabbous O.H. et al. (2004) A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*, 291(22): 2727–2733.

Kelly D., Cockerill G., Ng L.L. et al. (2007) Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *Eur. Heart J.*, 28(6): 711–718.

Kelly D., Khan S., Cockerill G. et al. (2008) Circulating stromelysin-1 (MMP-3): a novel predictor of LV dysfunction, remodeling and all-cause mortality after acute myocardial infarction. *Eur. J. Heart Fail.*, 10(2): 133–139.

Mori S., Gibson G., McTiernan C.F. (2006) Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model. *J. Card. Fail.*, 12(4): 314–325.

Omland T., Persson A., Ng L. et al. (2002) N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*, 106(23): 2913–2918.

Pfeffer M.A., Braunwald E. (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*, 81(4): 1161–1172.

Romanic A.M., Burns-Kurtis C.L., Gout B. et al. (2001) Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit. *Life Sci*, 68(7): 799–814.

Smilde T.D., van Veldhuisen D.J., Navis G. et al. (2006) Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation*, 114(15): 1572–1580.

Sun Y. (2009) Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc. Res.*, 81(3): 482–490.

Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. (2007) ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 116(22): 2634–2653.

van den Borne S.W., Cleutjens J.P., Hane-maaijer R. et al. (2009) Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction. *Cardiovasc. Pathol.*, 18(1): 37–43.

Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S.H. et al. (2006) Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation*, 114(10): 1020–1027.

White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. (1987) Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*, 76(1): 44–51.

Wu T.C., Leu H.B., Lin W.T. et al. (2005) Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.*, 35(9): 537–545.

## Прогностичний потенціал маркерів біохімічного стресу у пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Результати проспективного однорічного дослідження

О.Є. Березин, Т.А. Самура

**Резюме.** Обстежено 85 хворих обох статей із задокументованим Q-інфарктом міокарда (ІМ) протягом 1 року після госпіталізації з цього приводу. Як тверді клінічні кінцеві точки враховувалися всі фатальні та нефатальні атеротромботичні події, по-

треба в ургентній ангіопластиці, стентуванні, всі випадки серцевої недостатності (СН) та госпіталізації з цього приводу. При проведенні уніваріантного аналізу виявлялося, що рівень концентрації стромелізіну-1 (матриксної металопротеїнази (ММП)-3) у плазмі крові  $>9,7$  нг/мл тісно асоційований з підвищенням ризику однорічної смертності в когорті пацієнтів, які перенесли Q-ІМ. Використання в прогностичній моделі аналізу концентрації циркулюючих ММП-3 і ММП-9 співвідноситься з підвищенням позитивної прогностичної цінності кожного з них, яка досягає 70% при прогностичних чутливості та специфічності 84 і 82% відповідно. Додаткова оцінка концентрації мозкового натрійуретичного пептиду не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу ММП-3 і ММП-9, особливо в осіб із класом гострої СН  $>I$  (за Killip) при госпіталізації.

**Ключові слова:** циркулюючий стромелізин-1, матриксна металопротеїназа, інфаркт міокарда, клінічні результати, прогноз.

## Prognostic value of biochemical stress markers in patients with Q-myocardial infarction. Results of prospective study

A.E. Berezin, T.A. Samura

**Summary.** 85 patients (male and female) with documented Q-myocardial infarction (MI) were observed during 1 year period after hospitalization due to mentioned above indication. Hard end-points were including both fatal and non-fatal atherothrombotic events, new cases of both urgently angioplastic and stenting, all newly diagnostic cases of heart failure and hospitalization ration due to it. Univariate analysis showed that increasing of circulating stromelysin-1 (matrix metalloproteinase (MMP)-3) above optimal cut-point (9.7 ng/ml) was closely associated with 1-year cardiovascular mortality risk in patients after Q-MI. Usage of both MMP-3 and MMP-9 in prognostic model is tightly related with its positive prognostic value of 70% (prognostic sensitivity and specificity are 84% and 82% respectively). Additional assessment of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide level cannot improve the summary prognostic capacity of both MMP-3 and MMP-9, especially in cases of pre-admission Killip class  $>I$  acute heart failure.

**Key words:** circulating stromelysin-1, matrix metalloproteinase, myocardial infarction, clinical outcomes, prognosis.

## Адрес для переписки:

Березин Александр Евгеньевич  
69121, Запорожье, а/я 6323  
Запорожский государственный  
медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2