

# Матриксна металопротеїназа-9 і сполучнотканинний фактор росту та їх роль у прогресуванні гепатоміокардіального фіброзу у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жирковою хворобою печінки

**Мета роботи** — визначити закономірності прогресування стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС) в умовах формування гепатоміокардіального фіброзу за змінами показників матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) та сполучнотканинного фактора росту (СТФР) у сироватці крові на тлі неалкогольної жиркової хвороби печінки (НЖХП).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження стали 300 хворих на стабільну ІХС та хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III класу за НУНА: 160 осіб без НАЖХП (I група), 140 осіб із НАЖХП (II–V групи). Хворі із НАЖХП були розподілені залежно від стадії фіброзу печінки. Серед пацієнтів кожної групи виділені хворі на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ) та неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, еластографію печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), ММП-9 та СТФР у сироватці крові.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що формування ознак постінфарктного ремоделювання міокарда залежало від стадії фіброзу печінки та наростало в міру прогресування НАЖХП. Рівні ММП-9 та СТФР у сироватці крові збільшувались залежно від перебігу НАЖХП та стадії фіброзу печінки. Зокрема, у хворих із НАЖГ величина ММП-9 була вищою порівняно з I групою на 13,2 % (при F1 стадії), на 17,5 % (при F2 стадії), на 25,8 % (при F3 стадії) та на 36,4 % (при F4 стадії) відповідно ( $p < 0,05$ ). У хворих ІА, ІІА та ІІІА груп СТФР був вищим на 12,5; 17,1 та 26,4 % порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ) відповідно. На тлі НАСГ величина ММП-9 та СТФР достовірно перевищувала не тільки їх показник в I групі хворих, а й їх значення в осіб, хворих на НАЖГ відповідних груп.

**Висновки.** Особливостями перебігу стабільної ІХС на тлі НАЖХП є формування постінфарктного ремоделювання міокарда, прогресування якого за рівнем NT-proBNP у сироватці крові достовірно залежить від стадії фіброзу печінки. Наявність позитивної кореляції між рівнями ММП-9 й СТФР у сироватці крові та величиною NT-proBNP, індексу маси міокарда лівого шлуночка і фракції викиду лівого шлуночка свідчить про безпосередню їх участь у формуванні гепатоміокардіального фіброзу та створює можливість розглядати їх як потенційних неінвазивних маркерів діагностики фіброзу у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

## Ключові слова:

стабільна ішемічна хвороба серця, неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброгенез.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) займає одну з провідних позицій серед дифузних захворювань печінки в усьому світі та виникає в 17–33 % хворих у загальній популяції [14]. НАЖХП



**I.I. Вакалюк,  
N.G. Вірстюк**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Вакалюк Ірина Ігорівна**  
к. мед. н., доц. кафедри  
внутрішньої медицини  
стоматологічного факультету

76018, м. Івано-Франківськ,  
вул. Академіка Сахарова, 28/1  
Тел. (0342) 52-59-69  
E-mail: ivakal5@gmail.com

Стаття надійшла до редакції  
27 грудня 2017 р.

класифікується за кількома стадіями, що включають стеатоз, стеатогепатит, фіброз і цироз печінки, які відображають її поступове прогресування. Зокрема, встановлено, що НАЖХП прогресує в неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у 13–33 % випадків [2, 7]. Відомо, що НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, надмірною масою тіла, інсулінорезистентністю, атерогенною дисліпідемією та цукровим діабетом 2 типу, частота яких на сьогодні сягає пропорцій епідемії [15]. Більше того, встановлено, що у пацієнтів із НАЖХП спостерігається значно вища частота серцево-судинних захворювань, ніж у пацієнтів без НАЖХП незалежно від наявності ожиріння та традиційних факторів ризику кардіоваскулярної патології. Зокрема, показник серцево-судинної смертності за умов наявності стеатозу збільшується в 4 рази, а в групі хворих на НАСГ значно переважає показник смертності від захворювань печінки, складаючи при цьому 36 % проти 6,8 % [4].

Встановлено, що в 30–40 % загальної когорти пацієнтів виявляють фіброз печінки вже при первинному обстеженні та досить часто процес протікає без вираженої клінічної симптоматики [3]. У зв'язку з цим, визначення ступеня фіброзу печінки та диференціювання відповідних стадій НАЖХП на ранніх етапах є клінічно важливим, адже посідає вагому нішу у виборі подальшої тактики лікування та, відповідно, покращення прогнозу таких хворих.

«Золотим стандартом» для діагностики НАЖХП вважається біопсія печінки, що дозволяє визначити ступінь активності НАСГ та стадію фіброзу печінки. Проте, на сьогодні велика увага приділяється неінвазивним методам діагностики фіброзу, серед яких провідне місце належить еластографії та лабораторним методам дослідження з визначенням прямих і непрямих маркерів фіброзу [12]. Матриксні металопротеїнази (ММП) є цинк-іонозалежними ферментами, що беруть участь у регуляції позаклітинного матриксу, клітинної міграції та ремоделювання тканин. Встановлено, що ММП-9 відіграє важливу роль у фіброгенезі НАЖХП, а її активність та експресія асоціюються з оксидативним стресом [11, 13]. У свою чергу, сполучнотканинний фактор росту (СТФР) являє собою багатий цистеїном компонент білка, що зв'язує гепарин, і також пов'язаний з позаклітинним матриксом. Він посідає важливе місце у хондрогенезі, розвитку ангіогенезу та скелетної системи в ембріональному періоді [8]. Окрім того, СТФР відіграє вирішальну роль у проліферації та диференціації клітин, синтезі позаклітинного матриксу, адгезії та міграції клітин [14]. Встановлено, що

СТФР корелює з важкістю фіброзу печінки, незалежно від ступеня запалення у пацієнтів із хронічним гепатитом С [1]. Проте, недостатньо вивченим залишається внесок ММП-9 та СТФР у прогресування печінкового та міокардіального фіброгенезу у хворих із НАЖХП, поєднану із стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

**Мета роботи** — визначити закономірності прогресування стабільної ІХС в умовах формування гепатоміокардіального фіброзу за змінами показників ММП-9 та СТФР у сироватці крові на тлі НАЖХП. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету імені проф. М.М. Бережницького ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та лікування» (держ. реєстр. № 0115U000995).

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження стали 300 хворих на стабільну ІХС та хронічну серцеву недостатність (ХСН) II–III класу за NYHA, які перенесли гострий коронарний синдром більше 3 міс тому. Серед них було виділено 160 осіб без НАЖХП (I група) та 140 осіб із НАЖХП (II–V групи). Хворі із НАЖХП були розподілені залежно від стадії фіброзу печінки, а саме: II група — пацієнти з F1 стадією фіброзу печінки (n = 50); III група — пацієнти з F2 стадією фіброзу печінки (n = 38); IV група — пацієнти з F3 стадією фіброзу печінки (n = 45) та V група — пацієнти з F4 стадією фіброзу печінки (n = 7). Серед пацієнтів кожної групи були виділені хворі на неалкогольний жировий гепатоз (НАЖГ), а саме ІА група (n = 50), ІІА група (n = 31), ІІІА група (n = 8) та хворі на НАСГ: ІІІБ група (n = 7), ІІІВ група (n = 37) і ІІІВ група (n = 7).

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Неалкогольний стеатогепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014) [6], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [5], згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [9]. Діагноз стабільної ІХС був верифікований за даними електрокардіографії, результатами коронарографії та наявності в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Стабільна ішемічна хвороба серця» (Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016) [4].

**Таблиця 1.** Структурно-функціональний стан серця у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від стадії фіброзу печінки,  $M \pm m$ 

Показник	I група (n = 160)	IIA група (n = 50)	III група (n = 38)		IV група (n = 45)		VB група (n = 7)
			IIIA група (n = 31)	IIIB група (n = 7)	IVA група (n = 8)	IVB група (n = 37)	
КСР ЛШ, см	4,27 ± 0,16	4,78 ± 0,21*	5,17 ± 0,34*	5,67 ± 1,03*	5,89 ± 1,02*	6,35 ± 0,29*	7,63 ± 1,12*
КДР ЛШ, см	6,13 ± 0,11	6,87 ± 0,34*	7,37 ± 0,37*	7,83 ± 1,15*	8,27 ± 1,13*	8,79 ± 0,49*	9,22 ± 1,12*
КСО ЛШ, мл	82,14 ± 3,07	92,81 ± 4,57*	100,21 ± 5,56**	112,24 ± 7,27*	124,88 ± 7,32**	137,16 ± 5,15*	151,72 ± 7,52*
КДО ЛШ, мл	153,72 ± 5,19	175,24 ± 6,89*	187,54 ± 7,34**	207,54 ± 8,52*	219,05 ± 8,47*	235,04 ± 7,27*	256,45 ± 8,48*
УО, мл	81,09 ± 1,32	91,63 ± 3,28*	98,11 ± 3,74**	108,82 ± 6,52*	119,66 ± 6,69**	132,56 ± 4,17*	154,35 ± 6,67*
ТМШПд, см	1,23 ± 0,05	1,38 ± 0,15*	1,48 ± 0,21*	1,59 ± 0,59*	1,62 ± 0,53*	1,81 ± 0,27*	2,01 ± 0,55*
ТЗС ЛШд, см	1,12 ± 0,07	1,25 ± 0,17*	1,38 ± 0,23*	1,46 ± 0,64*	1,54 ± 0,59**	1,70 ± 0,25*	1,92 ± 0,63*
ММ ЛШ, г	272,11 ± 6,17	310,20 ± 6,52*	329,25 ± 7,48**	378,63 ± 8,35*	361,90 ± 8,47**	434,28 ± 7,59*	542,85 ± 8,52*
ІММ ЛШ, г/м <sup>2,7</sup>	59,51 ± 3,35	65,46 ± 5,59*	69,62 ± 6,47*	72,97 ± 7,24*	77,60 ± 7,62**	87,12 ± 6,43*	107,15 ± 7,86*
ВТС ЛШ, ум. од.	0,38 ± 0,08	0,41 ± 0,07	0,43 ± 0,09*	0,45 ± 0,12*	0,48 ± 0,11*	0,51 ± 0,08*	0,54 ± 0,13*
ФВ ЛШ, %	49,78 ± 2,19	44,30 ± 3,35*	41,32 ± 3,42*	39,43 ± 5,53*	40,32 ± 5,64*	37,90 ± 3,47*	35,25 ± 5,68*

Примітка.\* Достовірність різниці порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ ); \*\* достовірність різниці порівняно з хворими на НАСГ у групі ( $p < 0,05$ ). Так само у табл. 2.

Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби, анамнезу життя, об'єктивного статусу), електрокардіографію, коронарографію, ехокардіографію, еластографію печінки, оцінку функціонального стану печінки, визначення рівня N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), ММП-9 та СТФР у сироватці крові.

Стан серцевої гемодинаміки вивчали за методом ехокардіографії на ехокардіографі Sonoace-4800 (Medison, Korea) в М- і В-режимі з парастернальної, субкостальної, супрастернальної та апікальної позицій. Визначали наступні показники: кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), см; кінцевий діастолічний розмір ЛШ (КДР ЛШ), см; кінцевий систолічний об'єм ЛШ (КСО ЛШ), мл; кінцевий діастолічний об'єм ЛШ (КДО ЛШ), мл; ударний об'єм (УО), мл; товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд), см; товщину задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗС ЛШд), см; фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ), %. Масу міокарда ЛШ (ММ ЛШ, г) обчислювали за формулою Penn-Convention:  $ММ\ ЛШ = 1,04 \times ([КДР + ТЗС\ ЛШ + ТМШП]^3 - [КДР]^3) - 13,6$ . Відносну товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ) розраховували за формулою:  $ВТС\ ЛШ = (ТЗС\ ЛШ + ТМШП) : КДР\ ЛШ$ . Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2013) ІММ ЛШ розраховували за формулою:  $ІММ\ ЛШ = ММ\ ЛШ : зріст^{2,7}$  [12]. Пороговими величинами ІММ ЛШ вважали 44 г/м<sup>2,7</sup> для жінок і 48 г/м<sup>2,7</sup> для чоловіків.

Фіброз печінки діагностували за величиною швидкості зсувної хвилі (м/с) методом еластографії з оцінкою ступеня фіброзу за шкалою

METAVIR [10] на апараті Siemens ACUSON S2000. Кількість успішних вимірювань становила не менше 10 для кожного пацієнта. Виділяли наступні стадії фіброзу за METAVIR: F1 із швидкістю зсувної хвилі в межах 1,23–1,37 м/с; F2 із швидкістю зсувної хвилі в межах 1,38–2,0 м/с; F3 із швидкістю зсувної хвилі в межах 2,01–2,64 м/с; F4 із швидкістю зсувної хвилі понад 2,64 м/с. Функціональний стан печінки оцінювали за активністю аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, загального білірубину, прямого білірубину,  $\gamma$ -глутамілтранспептидази, лужної фосфатази.

Рівень NT-proBNP, ММП-9 та СТФР у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic pasteur, France), набори фірми Human Sex-depend test, тести Elisa, Німеччина.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення — табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 StatSoft, USA. Оцінку достовірності розбіжності середніх величин проводили за допомогою парного t-критерію Стьюдента. Середні величини подані у вигляді ( $M \pm m$ ), де  $M$  — середнє значення показника,  $m$  — стандартна похибка середнього. Результати вважали статистично достовірними при значенні  $p < 0,05$ . Наявність кореляційного взаємозв'язку визначали за допомогою коефіцієнта рангової кореляції ( $r$ ) Spearman.

### Результати та обговорення

Дослідження структурно-функціонального стану серця виявило наявність ознак гіпертрофії ЛШ у всіх групах обстежених хворих (табл. 1). Більше того, формування ознак постінфарктно-

**Таблиця 2.** Рівень циркулюючих біологічних маркерів у хворих на стабільну ішемічну хворобу серця, поєднану з неалкогольною жировою хворобою печінки залежно від стадії фіброзу печінки,  $M \pm m$ 

Показник	I група (n = 160)	IIA група (n = 50)	III група (n = 38)		IV група (n = 45)		VB група (n = 7)
			IIIA група (n = 31)	IIIB група (n = 7)	IVA група (n = 8)	IVB група (n = 37)	
NT-proBNP, пг/мл	75,3 ± 3,6	93,7 ± 2,8*	119,3 ± 7,4**	163,6 ± 9,3*	236,1 ± 8,2**	328,7 ± 7,4*	415,3 ± 9,3*
ММП-9, нг/мл	146,4 ± 4,7	193,7 ± 5,2*	256,3 ± 6,4**	314,6 ± 4,8*	378,2 ± 7,3**	442,7 ± 6,9*	533,5 ± 8,6*
СТФР, нг/л	302,3 ± 16,3	379,2 ± 18,4*	517,3 ± 19,2**	693,6 ± 18,7*	798,5 ± 19,6**	986,4 ± 17,5*	1357,2 ± 19,8*

го ремоделювання міокарда чітко залежало від стадії фіброзу печінки та наростало в міру прогресування НАЖХП. Зокрема, КСР ЛШ був на 11,9; 21,1 та 37,9 % вищим у осіб IIA, IIIA та IVA груп порівняно з його величиною в I групі ( $p < 0,05$ ) відповідно. За умов НАСГ КСР ЛШ перевищував значення осіб I групи на 32,8 % (IIIB група) та був у 1,5 і 1,8 раза вищим у хворих IVB і VB груп ( $p < 0,05$ ) відповідно. Подібну направленість змін спостерігали за показником КДР ЛШ. Зокрема, цей показник поступово наростав у міру прогресування фібротичних змін печінки, досягнувши свого найбільшого значення в VB групі ( $p < 0,05$ ). Зокрема, якщо у хворих IIA групи КДР ЛШ був на 12,1 % вищим порівняно з I групою, то IIIA групи – на 20,2 %, IVA групи – на 34,9 % вищим порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ).

Об'ємні показники ЛШ збільшувались поряд з метричними показниками ехокардіографії. Зокрема, КСО ЛШ у хворих на НАЖГ IIA та IIIA груп перевищував його значення в осіб I групи на 12,9 і 21,9 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих IIIB групи величина КСО ЛШ достовірно перевищувала його рівень в I групі на 36,6 % та була вищою на 12,0 % порівняно з хворими IIIA групи ( $p < 0,05$ ) відповідно. У пацієнтів із F3 стадією фіброзу цей показник був вищим у 1,5 раза (IVA група) та 1,7 раза (IVB група) ( $p < 0,05$ ) відповідно. Найбільшу величину КСО ЛШ спостерігали у хворих VB групи, що достовірно перевищувало як показник I групи в 1,8 раза, так і IVB групи на 10,6 % ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, КДО ЛШ у хворих на НАЖГ IIA, IIIA та IVA груп перевищував його величину в I групі на 13,9; 22,0 та 42,4 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. При цьому, при НАСГ КДО ЛШ був на 35,0; 52,9 та 66,8 % вищим за його значення в I групі хворих ( $p < 0,05$ ) відповідно. Величина УО, зважаючи на збільшення об'ємних параметрів ЛШ, достовірно перевищувала її значення в усіх групах обстежених хворих порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ) та була найвищою на тлі НАСГ, складаючи при цьому (108,82 ± 6,52) мл, (132,56 ± 4,17) мл та (154,35 ± 6,67) мл у пацієнтів IIIB, IVB і VB груп ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Аналіз динаміки ТМШПд і ТЗС ЛШД виявив закономірності, властиві іншим метричним показникам ехокардіографії. Зокрема, у хворих із F2 стадією фіброзу ТЗС ЛШД була вищою на 23,2 % (IIIA група) та 30,4 % (IIIB група) порівняно з показником у I групі ( $p < 0,05$ ). За умов значних фібротичних змін печінки F3 стадії ТЗС ЛШД у хворих IVA групи була більшою на 37,5 % порівняно з I групою та на 51,7 % перевищувала це значення в IVB групі ( $p < 0,05$ ).

Зважаючи на описані вище закономірності зміни товщини міокарда та КДР ЛШ, ІММ ЛШ наростав поряд із прогресуванням НАЖХП. Зокрема, його величина у хворих на НАЖГ IIA, IIIA та IVA груп була більшою на 10,0; 16,9 та 30,4 % порівняно з показником у I групі ( $p < 0,05$ ) відповідно. Наявність НАСГ обумовила його зростання до (72,97 ± 7,24); (87,12 ± 6,43) та (107,15 ± 7,86) г/м<sup>2,7</sup> у пацієнтів IIIB, IVB і VB груп відповідно, що достовірно перевищувало як показник I групи, так і його величину у хворих на НАЖГ відповідних груп ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, ВТС ЛШ поступово наростала в міру прогресування фіброзу печінки, будучи більшою за її значення в I групі хворих на 13,2 % (IIIA група), 18,4 % (IIIB група), 26,3 % (IVA група), 34,2 % (IVB група) та на 42,1 % (VB група) відповідно ( $p < 0,05$ ).

Описані умови ремоделювання міокарда зумовили зниження скоротливої здатності ЛШ. Зокрема, найбільш прогностично несприятливі зміни встановлено у хворих VB групи з F4 стадією фіброзу печінки. За умов F2 та F3 стадій фіброзу у хворих на НАЖГ величина ФВ ЛШ була на 16,9 і 19,0 % нижчою порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ). При НАСГ цей показник був нижчим на 20,8 і 23,7 % у відповідних IIIB і IVB групах ( $p < 0,05$ ).

Встановлено наростання рівня NT-proBNP поряд із прогресуванням фіброзу печінки (табл. 2). Зокрема, у хворих із F1 стадією фіброзу цей показник був вищим за його рівень в I групі на 12,4 % ( $p < 0,05$ ). При F2 стадії фіброзу величина NT-proBNP у хворих на НАЖГ перевищувала його значення в I групі на 15,8 %, при НАСГ – на 21,7 % ( $p < 0,05$ ). У свою чергу,

при F3 стадії фіброзу рівень NT-proBNP був вищим порівняно з I групою на 31,3 % (IVA група) та 43,6 % (IVB група) відповідно ( $p < 0,05$ ). Найвищої величини NT-proBNP досягнув у хворих із F4 стадією фіброзу. Причому, це значення не тільки достовірно перевищувало його рівень у осіб I групи на 55,1 %, а й було достовірно вищим на 25,3 % порівняно з IIIБ групою та на 12,6 % — порівняно з IVB групою відповідно ( $p < 0,05$ ). Описана динаміка змін рівня NT-proBNP є свідченням впливу фіброзу печінки на формування міокардіального фіброзу, що обумовлює розвиток та прогресування ХСН у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Рівень ММП-9 у сироватці крові збільшувався залежно від перебігу НАЖХП та стадії фіброзу печінки. Зокрема, у хворих на НАЖГ величина ММП-9 була вищою порівняно з I групою на 13,2 % (при F1 стадії), 17,5 % (при F2 стадії), 25,8 % (при F3 стадії) та на 36,4 % (при F4 стадії) відповідно ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, на тлі НАСГ величина ММП-9 достовірно перевищувала не тільки її показник у I групі хворих, а й її значення у хворих на НАЖГ відповідних груп. Так, у IIIБ групі рівень ММП-9 був вищим на 21,5 % порівняно з I групою та на 12,3 % порівняно з IIIА групою ( $p < 0,05$ ) відповідно. В IVB групі цей показник був вищим на 30,2 % порівняно з I групою та на 11,7 % порівняно з IVA групою ( $p < 0,05$ ) відповідно. Нами виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнем ММП-9 і NT-proBNP у сироватці крові ( $r = 0,7434$ ;  $p = 0,0001$ ); між рівнем ММП-9 у сироватці крові та ІММ ЛШ ( $r = 0,6731$ ;  $p = 0,0006$ ); між рівнем ММП-9 у сироватці крові та ФВ ЛШ ( $r = 0,5909$ ;  $p = 0,0011$ ) у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Отримані нами результати підтверджують роль ММП-9, як новітнього предиктора розвитку кардіоваскулярної патології, у формуванні прогресуючого перебігу ІХС. Дослідження S. Blankenberg та співавт. показало, що серед 1127 хворих на ІХС у 97 пацієнтів виникла смерть від серцево-судинних причин при середньому рівні ММП-9 62,2 порівняно з 47,8 нг/мл у тих, хто не мав фатального перебігу захворювання ( $p = 0,0001$ ). Окрім того, Y. Inokubo та співавт. довели, що величина ММП-9 нарастає відповідно до важкості порушення коронарного кровотоку. Більше того, N. Tarrats та співавт. показали, що концентрація ММП-9 збільшується при зростанні рівня туморнекротизуючого фактора- $\alpha$ . У свою чергу, J. Wanninger та співавт. встановили, що збільшення активності ММП-9 обумовлене запальними та фібротичними змінами печінки в умовах формування НАСГ [8].

Рівень СТФР нарастає на тлі прогресування фіброзу печінки. Зокрема, у хворих IIIА, IIIБ та IVA груп цей показник був вищим на 12,5; 17,1 та 26,4 % порівняно з I групою ( $p < 0,05$ ) відповідно. При НАСГ СТФР достовірно перевищував його значення порівняно як з I групою, так і з хворими на НАЖГ відповідних груп. Зокрема, якщо у хворих IIIБ групи рівень СТФР був вище на 22,9 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з його значенням в I групі та на 13,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з IIIА групою, то в IVB групі перевищував на 32,6 та 12,4 % його показник в I та IVA групах ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Отримані нами результати підтверджуються іншими дослідженнями. Зокрема, J. Zhang та співавт. довели, що стадія фіброзу печінки у хворих із хронічним гепатитом позитивно корелює з рівнем СТФР [15]. У свою чергу, В.М. Коваленко та співавт. виявили, що у хворих на хронічний гепатит С мають місце високі рівні сироваткового СТФР. При цьому найвищого значення СТФР досягнув у хворих на фіброз печінки F4 стадії, що наближається до результатів, отриманих нами у хворих із НАЖХП. Подібні результати отримали Нога та співавт., які встановили, що збільшення рівня СТФР відбувається паралельно з прогресуванням фіброзу печінки [8]. Виявлені прямі кореляційні взаємозв'язки між рівнем СТФР і NT-proBNP у сироватці крові ( $r = 0,6803$ ;  $p = 0,0015$ ); між рівнем СТФР у сироватці крові та ІММ ЛШ ( $r = 0,6105$ ;  $p = 0,0019$ ); між рівнем СТФР у сироватці крові та ФВ ЛШ ( $r = 0,5729$ ;  $p = 0,0012$ ) у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

Таким чином, ММП-9 та СТФР відіграють провідну роль не тільки у розвитку печінкового фіброгенезу, а й формуванні міокардіального фіброзу, що в сукупності сприяє прогресуванню коморбідного перебігу стабільної ІХС і ХСН у хворих із НАЖХП. Це, в свою чергу, створює необхідність врахування їх величини при розрахунку довгострокового прогнозу в такій категорії хворих та обумовлює перспективу подальших досліджень.

## Висновки

1. Особливостями перебігу стабільної ІХС на тлі НАЖХП є формування постінфарктного ремоделювання міокарда, що характеризується поєднанням дилатації порожнини ЛШ, гіпертрофією його стінок та зниженням скоротливої здатності, прогресування якого за рівнем NT-proBNP у сироватці крові достовірно залежить від стадії фіброзу печінки.

2. У хворих на стабільну ІХС на тлі НАЖХП виявлено наростання рівня ММП-9 та СТФР у

сироватці крові в міру прогресування фіброзу печінки, що було більш вираженим за наявності НАСГ.

3. Встановлено наявність позитивних кореляційних взаємозв'язків між рівнями ММП-9 й СТФР у сироватці крові та величиною NT-проВНР, ІММ ЛШ і ФВ ЛШ, що свідчить про безпосередню їх участь у формуванні гепатоміокардіального фіброзу та створює можли-

вість розглядати їх як потенційних неінвазивних маркерів діагностики фіброзу у хворих на стабільну ІХС, поєднану з НАЖХП.

**Перспективи подальших досліджень.** Доцільним є вивчення оптимальних шляхів впливу на різні патогенетичні ланки поєднаної патології у хворих на стабільну ІХС та НАЖХП й розробка новітніх диференційованих підходів до комплексного лікування таких хворих.

**Конфлікт інтересів немає. Участь авторів:** концепція та дизайн дослідження — І.І. Вакалюк, Н.Г. Вирстюк; збір та обробка матеріалу, статистична обробка даних, написання тексту — І.І. Вакалюк; редагування тексту, формулювання висновків — Н.Г. Вирстюк.

## Список літератури

1. Винницкая Е.В., Дроздов В.Н., Юнусова Ю.М. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических болезнях печени // Тер. архив.— 2013.— № 2.— С. 27—31.
2. Зайцева О.Е. Неалкогольный стеатогепатит. Больше чем просто стеатоз? // Therapia.— 2016.— № 7.— С. 111.
3. Звягинцева Т.Д. Неалкогольный стеатогепатит: механизмы развития и тактика лечения // Здоров'я України.— 2017.— № 1.— С.1—3.
4. Кравченко В.В., Соколов Ю.М., Талаева Т.В. Уніфікований клінічний протокол «Стабільна ішемічна хвороба серця» // Наказ МОЗ України № 152 від 02.03.2016.— Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20150716\\_1dod.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dn_20150716_1dod.pdf).
5. Харченко Н.В., Ліщишина О.М., Анохіна Г.А. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах «Неалкогольна жирова хвороба печінки».— 2014.— Режим доступу: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf).
6. Хобзей М.К., Харченко Н.В., Ліщишина О.М. Уніфікований клінічний протокол «Неалкогольний стеатогепатит» // Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014.— Режим доступу: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukr\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukr_nsg.pdf).
7. Bhala N., Jouness R. I., Bugianesi E. Epidemiology and natural history of patients with NAFLD // Curr. Pharm. Des.— 2013.— Vol. 19.— P. 5169—5176. doi:10.2174/13816128113199990336.
8. Colaka Y., Senatesb E., Coskunpinarc E. et al. Concentrations of connective tissue growth factor in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis // Disease Markers.— 2012.— Vol. 33.— P. 77—83.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol.— 2016.— Vol. 64 (6).— P. 1388—1402.
10. Ferraioli G. Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis // J. Ultrasound in Medicine.— 2014.— Vol. 33 (2).— P. 197—203.
11. Krolevets T., Livzan M., Kolbina M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Pharmacy and Pharmacology.— 2016.— Vol. 4.— P. 707—714.
12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.— 2013.— Vol. 31 (7).— P. 1281—1357.
13. Okazaki I., Noro T., Tsutsui N. et al. Fibrogenesis and carcinogenesis in nonalcoholic steatohepatitis: involvement of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase // Cancers.— 2014.— Vol. 6 (3).— P. 1220—1255.— <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190539/>
14. World Gastroenterology Organization. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: world gastroenterology organisation global guidelines // World Gastroenterology Organisation. 2012 [cited 2012 Dec 1].— <http://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html>.
15. World Gastroenterology Organization. Obesity: World Gastroenterology Organization Global Guideline // World Gastroenterology Organization. 2012 [cited 2012 Dec 1].— <http://www.worldgastroenterology.org/obesity.html>.

## І.І. Вакалюк, Н.Г. Вирстюк

ГВУЗ «Івано-Франковський національний медичинський університет»

Матриксная металлопротеиназа-9 и соединительнотканый фактор роста и их роль в прогрессировании гепатоміокардіального фіброза у больных со стабільной ішеміческой болезнью сердца, совмещенной с неалкогольной жировой болезнью печени

**Цель работы** — определить закономерности прогрессирования стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) в условиях формирования гепатоміокардіального фіброза по изменениям показателей матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и соединительнотканного фактора роста (СТФР) в сыворотке крови на фоне неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

**Материалы и методы.** Объектом исследования стали 300 больных со стабильной ИБС и ХСН II—III класса по NYHA: 160 больных без НАЖБП (I группа), 140 больных с НАЖБП (II—V группы). Больные с НАЖБП были разделены в зависимости от стадии фіброза печени. Среди пациентов каждой из групп выделены больные неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, электрокардиографию, коронарографию, эхокардиографию, эластографию печени, оценку функционального состояния печени, определение уровня N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-проВНР), ММП-9 и СТФР в сыворотке крови.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что формирование признаков постинфарктного ремоделирования миокарда зависело от стадии фіброза печени и нарастало по мере прогрессирования НАЖБП. Уровни ММП-9 и

СТФР в сыворотке крови увеличивались в зависимости от течения НАЖБП и стадии фиброза печени. В частности, у больных с НАЖГ величина ММП-9 была выше по сравнению с I группой на 13,2 % (при F1 стадии), 17,5 % (при F2 стадии), 25,8 % (при F3 стадии) и на 36,4 % (при F4 стадии) ( $p < 0,05$ ) соответственно. У больных IIA, IIIA и IVA групп СТФР был выше на 12,5; 17,1 и 26,4 % по сравнению с I группой ( $p < 0,05$ ) соответственно. На фоне НАСГ величина ММП-9 и СТФР достоверно превышала не только их показатель в I группе больных, но и их значение у больных с НАЖГ соответствующих групп.

**Выводы.** Особенности течения стабильной ИБС на фоне НАЖБП является формирование постинфарктного ремоделирования миокарда, прогрессирование которого по уровню NT-проBNP в сыворотке крови достоверно зависит от стадии фиброза печени. Наличие положительной корреляции между уровнями ММП-9 и СТФР в сыворотке крови и величиной NT-проBNP, индекса массы миокарда левого желудочка и фракции выброса левого желудочка свидетельствует о непосредственном их участии в формировании гепатомиокардиального фиброза и создает возможность рассматривать их как потенциальных неинвазивных маркеров диагностики фиброза у больных со стабильной ИБС, совмещенной с НАЖБП.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, неалкогольная жировая болезнь печени, фиброгенез.

## I.I. Vakalyuk, N.G. Virstyuk

SHMI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

### Matrix metalloproteinase-9 and connective tissue growth factor and their role in progression of hepato-myocardial fibrosis in patients with stable coronary heart disease combined with nonalcoholic fatty liver disease

**Objective** — to determine the regularities of the stable coronary heart disease (CHD) progression in condition of the formation of hepato-myocardial fibrosis by serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and connective tissue growth factor (CTGF) against the background of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Materials and methods.** Examinations involved 300 patients with stable CHD and chronic heart failure II–III class NYHA were examined: 160 patients without NAFLD (Group I); 140 patients with NAFLD (Groups II–V). Patients with NAFLD were divided depending on the liver fibrosis stage. Among the patients of each group, patients with nonalcoholic steatosis and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) were selected. All patients underwent routine clinical examinations, electrocardiography, coronary angiography, echocardiography, liver elastography, evaluation of the liver functional state, measurement of serum NT-proBNP, MMP-9 and CTGF levels.

**Results and discussion.** It has been established, that formation of the signs of postinfarction myocardium remodeling depended on the liver fibrosis stage and increased with the NAFLD progression. Serum MMP-9 and CTGF levels increased depending on the NAFLD course and liver fibrosis stage. In particular, in patients with nonalcoholic steatosis, serum MMP-9 level was higher vs. Group I by 13.2 % (at stage F1), by 17.5 % (at stage F2), by 25.8 % (at stage F3), and by 36.4 % (at F4 stage) respectively ( $p < 0.05$ ). In patients of Groups IIA, IIIA and IVA, serum CTGF level was higher by 12.5, 17.1 and 26.4 % vs. Group I ( $p < 0.05$ ) respectively. Against the NASH background, serum MMP-9 and CTGF levels were significantly higher not only vs. their levels in Group I, but also vs. patient with nonalcoholic steatosis of the respective groups.

**Conclusions.** It has been established that peculiarities of the stable CHD course against the NAFLD background was the formation of postinfarction myocardium remodeling, the progression of which significantly depends on the liver fibrosis stage, as it is detected by serum NT-proBNP levels. The presence of a positive correlation between serum MMP-9, CTGF levels and serum NT-proBNP, left ventricular myocardial mass index, and left ventricular ejection fraction levels, indicated their direct involvement in the formation of hepato-myocardial fibrosis, making it possible to consider them as potential noninvasive markers for the fibrosis diagnosis in patients with stable CHD, combined with NAFLD.

**Key words:** stable coronary heart disease, nonalcoholic fatty liver disease, fibrogenesis.