

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.4](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.4)

С. В. Сідь, В. В. Литвиненко

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна

E. V. Sid, V. V. Litvinenko

State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ МАРКЕРАМИ ДЕГРАДАЦІЇ ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСУ ТА СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Relationships between markers of extracellular matrix degradation and systemic inflammatory response among patients with acute myocardial infarction

Резюме

Незважаючи на всі профілактичні, діагностичні та лікувальні можливості сьогодення хвороби системи кровообігу є провідними причинами смертності дорослого населення як у світі так і в Україні сучасні консенсуси Європейського товариства кардіологів мають рекомендації з багатолітнім доказовим досвідом щодо діагностики гострого інфаркту міокарда. Вони наголошують, що біомаркери некрозу міокарда повинні відповідати сучасним вимогам точності, відтворюваності, а особливо чутливості та специфічності. Наразі сумісно з класичними маркерами пошкодження серцевого м'язу все частіше в клінічній практиці використовуються маркери, що відображають різні патогенетичні напрямки розвитку гострого інфаркту міокарда: маркери міокардальної дисфункції та маркери активації запально-го процесу.

Мета дослідження. Визначити взаємозв'язки між маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда.

Матеріали та методи. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ІХС: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнти зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 року

Abstract

Despite all the preventive, diagnostic and therapeutic possibilities of our time, diseases of the circulatory system are the leading causes of death among adult population both in the world and in Ukraine. Modern consensuses of the European society of Cardiology have recommendations with many years of based-on-evidence experience in the diagnosis of acute myocardial infarction. They note that biomarkers of myocardial necrosis must meet modern requirements of accuracy, reproducibility, and especially sensitivity and specificity. Now, together with classical markers of heart muscle damage, markers reflecting various pathogenetic directions of acute myocardial infarction are increasingly used in clinical practice; they include markers of myocardial dysfunction and markers of inflammatory process activation.

Purpose of the study. Identify relationships between markers of the extracellular matrix degradation and systemic inflammatory response among patients with acute myocardial infarction.

Materials and methods. Results of the study are based on data from a comprehensive survey of 305 IHD patients: 162 patients with STEMI, 81 individuals with NSTEMI, and the control group consisted of 62 patients with angina pectoris (functional class II and III for 31 people). The sample of patients was carried out in the period from 2015 to January 2018 on the basis of MI «Regional medical center of cardiovascular diseases» of the Zaporizhzhia regional Council. All

на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Всі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Результати та обговорення. Найбільш високий рівень ВЧ-СРБ був у групі хворих STEMI та склав 10,91 (9,40–13,43) мг/л і достовірно перевищував на 24% рівень цього показника в групі хворих на NSTEMI – 8,80 (7,05–10,91) мг/л, ($p < 0,05$). Рівень показника ФНП-а був достовірно найбільшим у групі хворих STEMI 2,10 (1,53–2,86) нг/мл проти рівня 1,67 (1,09–2,20) нг/мл групи хворих NSTEMI, ($p < 0,05$) і перевищував у 2,4 рази рівень 0,89 (0,67–1,55) нг/мл у групі осіб хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$). У хворих ГІМ обох груп як з STEMI, так і NSTEMI, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-6 у порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де цей показник дорівнював 2,26 (1,22–3,66) нг/мл, у 5-й 3,2 рази відповідно, ($p < 0,05$). Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 серед груп хворих STEMI і NSTEMI склало 2,78 (1,72–4,68) проти 1,82 (1,49–2,36) відповідно і було на 50,8% вище ($p < 0,05$). Були виявлені прямі зв'язки між: рівнями МПП-9 та ВЧ-СРБ ($R = +0,61$, $p = 0,001$), рівнями МПП-9 та ФНП-а ($R = +0,62$, $p = 0,001$), рівнем МПП-9 та співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10, рівнями ТІМП-2 та ВЧ-СРБ ($R = +0,50$, $p = 0,001$).

Ключові слова: матриксна металопротеїназа-9, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-2, гострий інфаркт міокарда.

305 surveyed people were comparable in age, social status, and gender (with the ratio of men to women was 4 to 1).

Results and discussion. The highest level of HS-CRP was in the group of STEMI patients and amounted to 10,91 (9,40–13,43) mg/l and significantly exceeded by 24% the level of this indicator in the group of NSTEMI patients – 8,80 (7,05–10,91) mg/l, ($p < 0,05$). The level of TNF- α was significantly higher in the STEMI group of 2,10 (1,53–2,86) pg/ml versus 1,67 (1,09–2,20) pg/ml in the NSTEMI group of patients, ($p < 0,05$) and the leap rate was 2,4 times higher than the level of 0,89 (0,67–1,55) pg/ml in the group of patients with stable IHD ($p < 0,05$). In both groups of AMI patients with both STEMI and NSTEMI, there was a significant increase in IL-6 levels compared to the group of patients with stable IHD, where this indicator was 2,26 (1,22–3,66) pg/ml, 5 and 3,2 times, respectively ($p < 0,05$). The IL-6/IL-10 ratio in the STEMI and NSTEMI groups was 2,78 (1,72–4,68) versus 1,82 (1,49–2,36), respectively, and was significantly 50,8% higher ($p < 0,05$). Reliable direct links were found between: the levels of MPP-9 and HF-CRP ($R = +0,61$, $p = 0,001$), the levels of MPP-9 and TNF- α ($R = +0,62$, $p = 0,001$), the level of MPP-9 and the IL-6/IL-10 ratio, the levels of TIMP-2 and CRP ($R = +0,50$, $p = 0,001$).

Keywords: matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2, acute myocardial infarction.

ВСТУП

Не зважаючи на всі профілактичні, діагностичні та лікувальні можливості сьогодення хвороби системи кровообігу є провідними причинами смертності дорослого населення як у світі так і в Україні. Поява та розвиток реперфузійних центрів на території України помітно знизили смертність від гострого інфаркту міокарда та його ускладнень до 4%, що відповідає рівню розвинених країн світу. Між тим висока ймовірність гострої серцевої недостатності та розвиток порушень ритму загрожуючих життю є основною причиною смерті даної грипи пацієнтів [1, 2].

Термін гострий інфаркт міокарда доцільно використовувати при доведеності факту пошкодження міокарду та клінічними проявами некрозу міокарда, що дає можливість припустити наявність ішемії серцевого м'язу. Сучасні консенсуси Європейського товариства кардіологів мають рекомендації з багатолітнім доказовим досвідом діагностики як зі STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction) так і з NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction) варіантів розвитку гострого інфаркту міокарда. Вони наголошують, що біомаркери некрозу міокар-

ду повинні відповідати сучасним вимогам точності, відтворюваності, а особливо чутливості та специфічності. Проте пошук нових біологічних маркерів щодо діагностики гострого інфаркту міокарда та прогнозування виникнення небажаних серцево-судинних подій ведеться і в даний час [3, 4].

На сьогодні сумісно з класичними маркерами пошкодження серцевого м'язу все частіше в клінічній практиці використовуються маркери, що відображають різні патогенетичні напрямки розвитку гострого інфаркту міокарда: маркери некрозу, маркери міокардіальної дисфункції та маркери активації запального процесу. Останні не досить вивчені і тому не використовуються у широкій рутинній клінічній практиці, але такі маркери, як матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9) та тканинний інгібітор металопротеїнази-2 (ТІМП-2), за опублікованими матеріалами зображають об'єм сформованої зони некрозу та є незалежними предикторами небажаних серцево-судинних подій у хворих з гострим інфарктом міокарда [5, 6].

Прозапальні цитокини безпосередньо беруть участь у розвитку гострих коронарних подій. Разом з тим, внесок медіаторів запалення у ме-

ханізм розвитку різних форм ІХС і зокрема ГІМ, у реальній клінічній практиці потребує подальшого вивчення. Залишається дискусійним їх діагностичне і прогностичне значення у хворих з різними варіантами ГІМ. Особливо актуальним представляється аналіз взаємозв'язку цитокінового дисбалансу з маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу [7, 8].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити взаємозв'язки між маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді у хворих на гострий інфаркт міокарда.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження 305 хворих на ІХС: 162 хворих зі STEMI, 81 особи з NSTEMI і контрольну групу склали 62 пацієнта зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 31 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 року на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Усі 305 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю (при цьому співвідношення чоловіків до жінок було 4 до 1).

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність ГКС у перші 12 годин від початку захворювання; інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження: атріоventрикулярна блокада II–III ступеня; постійна форма фібриляції передсердь; виявлення вроджених і набутих гемодинамічно значущих вад серця; хронічна серцева недостатність III стадії; виявлена аневризма лівого шлуночка; декомпенсована супутня патологія; гострі запальні захворювання або загострення хронічних; аортокоронарне шунтування в анамнезі; онкологічні захворювання.

Всім хворим виконували комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Верифікацію діагнозу ГІМ було виконано на підставі ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012) з урахуванням рекомендацій ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [9, 10]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності елевації сегмента ST:

- до першої групи увійшли 162 хворих зі STEMI (медіана віку 60 (52–64) років);

- другу – 81 хворих з NSTEMI (медіана віку 61 (56–65) років);

- третю групу склали 62 хворих на стенокардією напруги (медіана віку 61 (57–64,0) років).

Характеристика хворих залучених у дослідження. Ризик смерті пацієнтів розраховували за шкалою GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events). Медіани значень балів за цією шкалою мали відмінності між групами обстежених хворих, і склали у групі хворих STEMI 104 (91–115) бала проти 85,0 (75–95) бала у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Рівень МБ-КФК у хворих STEMI склав 47,63 (24,10–96,75) од/л і був вище рівня 32,70 (19,72–45,45) од/л групи NSTEMI ($p < 0,05$). Медіана рівня тропоніна I склала 4,90 (0,92–6,81) нг/мл у групі хворих STEMI і була вище проти значення 1,28 (0,63–3,29) нг/мл у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Імуноферментний аналіз. Зразки крові забірвали через 24 години після початку клінічних проявів та через 14 діб. Забір крові здійснювали з ліктьової вени голкою, самопливом, у пробірки з ЕДТА і розділяючим гелем. Далі кров центрифугували при 3000 об/хв. протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Отриману плазму переливали в пробірки типу «Еппендорф», потім негайно заморожували і зберігали при температурі -24°C до моменту проведення дослідження, не допускаючи повторного циклу замерзання-розмерзання. Рівень МПП-9 і ТІМП-2 в плазмі крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів Human MMP-9 (TIMP-2) ELISA kit (RayBiotech, США) згідно з методикою, викладеною в інструкції до тест-систем. Аналіз проводився за допомогою імуноферментного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Мінімальний рівень детекції ММП-9 був 10 пг/мл і ТІМП-2 – 2 пг/мл. Вміст ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлин- α у плазмі крові визначали імуноферментним методом, за допомогою стандартних наборів: «ВЧ СРБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» і «ФНП- α -ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією. Вміст інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10, ФНП- α) у плазмі крові виражали в пг/мл.

Лікування хворих. Хворим проводили лікування згідно наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 року. У групі пацієнтів з STEMI була проведена така терапія: поєднання системної тромболітичної терапії (ТЛТ) і імплантації стенту було у 36 (22,2%) пацієнтів, системна ТЛТ була проведена 41 (25,3%) хворому, імплантація стенту – 71 (43,8%), і 14 особам (8,7%) проведено консервативне лікування.

Подальше лікування хворих проводилося з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, селективного β -адреноблокатора, інгібітора АПФ, гіполіпідемічних засобів і нітратів. Усім хворим була призначена подвійна антиагре-

гантна терапія: аспірин (Аспірин Кардіо, Байер) призначали в дозі 100 мг 1 раз на добу і клопідогрель (Плавикс, Sanofi-Aventis) по 75 мг у середину 1 раз на добу або тікагрелор (Брилінта, AstraZeneca) по 90 мг у середину 2 раз на добу. Був призначений статин – аторвастатин (Торвакард, Zentiva) 40 мг або 80 мг 1 раз на добу per os або розувастатин (Розукард, Zentiva) 20 мг або 40 мг усередину 1 раз на добу, у залежності від ліпідного профілю.

Статистична обробка отриманих результатів. Отримані дані мали розподіл відмінний від нормального, і представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Ме [Q25; Q75]. Результати дослідження оброблені методами параметричної або непараметричної статистики в залежності від розподілу вибірки, за допомогою спеціалізованих комп'ютерних прикладних програм ApacheOpenOffice (version 4.1) і PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998–2016). При порівнянні більше двох незалежних змінних

використовували дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим використанням апостеріорних тестів. Рівність дисперсій перевіряли за допомогою тесту Левені. При рівності дисперсій в досліджуваних групах застосовували критерій Шеффе, а в разі відсутності рівності дисперсій вдавались до тесту Т2-Тамхейна. У разі розподілу даних, відмінного від нормального, використовували аналог дисперсійного аналізу методом Kruskal-Wallis з подальшим post-hoc аналізом за допомогою критерію Данна. Взаємозв'язок двох кількісних показників оцінювали за результатами кореляційного аналізу, застосовували непараметричний метод рангової кореляції за Спірменом (R).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оцінювали рівні МПП-9, ТИМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та групою стабільної ІХС. Результати представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Рівні МПП-9, ТИМП-2 та їх співвідношення у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI та групи стабільної ІХС

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 162)	NSTEMI (n = 81)	Стабільна ІХС (n = 62)
	Ме (Q25–Q75)		
МПП-9, пг/мл	5286,90 (4038,10–6116,80)	1858,90 (1493,30–2304,15)	466,70 (358,60–568,40)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
ТИМП-2, пг/мл	466,90 (372,70–563,23)	342,80 (292,33–390,55)	182,99 (148,70–226,77)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$
МПП-9/ТИМП-2	10,32 (8,64–12,13)	5,41 (4,68–6,47)	2,47 (2,08–2,89)
	$p_{1-2} < 0,001$	$p_{2-3} < 0,001$	$p_{1-3} < 0,001$

Рівень МПП-9 в групі хворих STEMI склав 5286,90 (4038,10–6116,80) пг/мл і був вище, як проти значення 1858,90 (1493,30–2304,15) пг/мл у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$), так і в порівнянні з групою стабільної ІХС, де цей показник був 466,70 (358,60–568,40) пг/мл, ($p < 0,05$). Достовірно рівень МПП-9 був 2,9 рази вище у групі хворих STEMI, ніж в групі хворих NSTEMI.

Підвищення рівня ТИМП-2 було в групі хворих STEMI вище на 35,9% у порівнянні зі значенням 342,80 (292,33–390,55) пг/мл, ($p < 0,05$) у групі NSTEMI, і вище в 2,6 рази в порівнянні зі значенням 182,99 (148,70–226,77) пг/мл у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$). Рівень ТИМП-2 також був вище в групі STEMI 342,80 (292,33–390,55) пг/мл проти значення 182,99 (148,70–226,77) пг/мл у хворих стабільною ІХС ($p < 0,05$).

Співвідношення МПП-9/ТИМП-2 у хворих зі STEMI склало 10,32 (8,64–12,13) і перевищу-

вало в 1,9 рази медіану цього показника у групі NSTEMI, де цей показник склав 5,41 (4,68–6,47), ($p < 0,05$). У групі хворих з NSTEMI відзначалось достовірне збільшення цього показника в 2,2 рази проти рівня 2,47 (2,08–2,89) у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$).

Рівні маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI і групи стабільної ІХС представлені в таблиці 2.

Найбільш високий рівень ВЧ-СРБ був у групі хворих STEMI й склав 10,91 (9,40–13,43) мг/л та перевищував на 24% рівень цього показника у групі хворих на NSTEMI, – 8,80 (7,05–10,91) мг/л, ($p < 0,05$). У порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де рівень ВЧ-СРБ становив 4,77 (3,52–6,24) мг/л, у групі хворих STEMI його рівень був у 2,3 рази вище ($p < 0,05$).

Рівень показника ФНП-а був найбільшим у групі хворих STEMI 2,10 (1,53–2,86) пг/мл про-

ти 1,67 (1,09–2,20) пг/мл групи хворих NSTEMI, ($p < 0,05$) і перевищував у 2,4 рази рівень 0,89 (0,67–1,55) пг/мл у групі осіб хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$). Рівень 1,67 (1,09–2,20) пг/мл у групі хворих NSTEMI був у 1,9 рази вище, ніж у групі хворих на стабільну ІХС ($p < 0,05$).

У хворих ГІМ в обох групах як STEMI, так і NSTEMI, спостерігалось підвищення рівня ІЛ-6 у порівнянні з групою осіб хворих на стабільну ІХС, де цей показник дорівнював 2,26 (1,22–3,66) пг/мл, у 5 рази і 3,2 рази відповідно, ($p < 0,05$). При цьому рівень у групі хворих STEMI був на 53,3% вище рівня 7,34 (6,01–8,41) пг/мл групи хворих на NSTEMI ($p < 0,05$). Не було вияв-

лено статистично значущої різниці між рівнем ІЛ-10 у всіх трьох групах дослідження ($p > 0,05$).

Співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 було достовірним у групі хворих STEMI у порівнянні з NSTEMI – 2,78 (1,72–4,68) проти 1,82 (1,49–2,36) відповідно ($p < 0,05$). Зазначалась відмінність між значенням даного показника 0,60 (0,37–0,77) у групі хворих на стабільну ІХС та групах хворих STEMI і NSTEMI ($p < 0,05$).

За допомогою кореляційного аналізу проводили виявлення можливих взаємозв'язків між маркерами системної запальної відповіді та деградації екстрацелюлярного матриксу. Отримані результати наведені в таблиці 3.

Таблиця 2

Рівні маркерів системної запальної відповіді у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI і групи стабільної ІХС

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 162)	NSTEMI (n = 81)	Стабільна ІХС (n = 62)
	Me (Q25–Q75)		
ВЧ-СРБ, мг/л	10,91 (9,40–13,43)	8,80 (7,05–10,91)	4,77 (3,52–6,24)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$
ФНП- α , пг/мл	2,10 (1,53–2,86)	1,67 (1,09–2,20)	0,89 (0,67–1,55)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} = 0,01$	$p_{1,3} < 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	11,25 (8,01–15,02)	7,34 (6,01–8,41)	2,26 (1,22–3,66)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	3,75 (2,53–5,93)	4,15 (3,02–4,85)	4,55 (3,18–6,28)
	$p = 0,18$		
ІЛ-6/ІЛ-10	2,78 (1,72–4,68)	1,82 (1,49–2,36)	0,60 (0,37–0,77)
	$p_{1,2} < 0,001$	$p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,3} < 0,001$

Таблиця 3

Кореляції між маркерами маркерами деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді

Показник, одиниця вимірювання	МПП-9, пг/мл	ТІМП-2, пг/мл	МПП-9/ТІМП-2
ВЧ-СРБ, мг/л	R = +0,61	R = +0,50	R = +0,45
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ФНП- α , пг/мл	R = +0,62	R = +0,45	R = +0,42
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ІЛ-6, пг/мл	R = +0,53	R = +0,41	R = +0,45
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$
ІЛ-10, пг/мл	R = –0,22	R = –0,17	R = –0,12
	$p = 0,001$	$p = 0,008$	$p = 0,07$
ІЛ-6/ІЛ-10	R = +0,62	R = +0,46	R = +0,47
	$p = 0,001$	$p = 0,001$	$p = 0,001$

Були виявлені достовірні прямі зв'язки між: рівнями МПП-9 та ВЧ-СРБ (R = +0,61, $p = 0,001$), рівнями МПП-9 та ФНП- α (R = +0,62, $p = 0,001$), рівнем МПП-9 та співвідношенням ІЛ-6/ІЛ-10, рівнями ТІМП-2 та ВЧ-СРБ (R = +0,50, $p = 0,001$).

Зворотні зв'язки між рівнем МПП-9 і ТІМП-2 та ІЛ-10 хоча і були але мали слабку силу.

Визначення рівня металопротеїназ і тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ при інфаркті міокарда вивчається вже давно. Пору-

шення балансу між ММП і ТІМП зумовлює ті чи інші типи гострого інфаркту міокарда. Отримані нами результати означають, що рівні ММП-9 прогресивно збільшуються у пацієнтів зі STEMI ніж у хворих групи NSTEMI та групи хворих з стабільною ІХС. Це збігається з результатами дослідження G. M. Hamed і M. F. A. Fattah, які за допомогою ROC-аналізу визначили, рівень ММП-9 здатний розрізняти хворих зі STEMI від нестабільної стенокардії. Вони припустили, що рівень ММП-9 може бути раннім маркером тяжкості перебігу ІХС [11].

У недавньому дослідженні, проведеному U. S. Owolabi et al. рівень ММП-9 був вищим у пацієнтів з ГІМ порівняно зі стабільною ІХС (412 пг/мл проти 168 пг/мл, $p = 0,002$). Також рівень ММП-9 був значно вищим у гострій фазі захворювання ($411,73 \pm 419,60$) пг/мл у порівнянні з фазою спокою ($213,35 \pm 113,13$) пг/мл, $p = 0,001$) у групі ГІМ [12].

Процеси деструкції і репарації, обумовлені некрозом міокарда, нерозривно пов'язані з поняттям «запалення». Вони відіграють важливу роль у постінфарктному ремоделюванні серця. За допомогою кореляційного аналізу встановлено, що підвищення активності металопротеїназ відбувається внаслідок збільшення у плазмі прозапальних цитокінів. Хоча існує певна обмеженість дослідження, яка полягає в тому, що до цих пір, не існує стандартної точки відсікання запального процесу за маркерами ІЛ-6, ІЛ-10. Імунозапальна відповідь різного ступеня визначається практично при всіх основних формах кардіальної патології, а ГІМ є класичним прикладом асептичної запальної реакції, що розвивається слідом за розвитком некрозу [13, 14].

Подальші дослідження будуть направлені на визначення чи асоціюється збільшення рівнів ІЛ-6, ММП-9 у плазмі крові або спів-

відношення ІЛ-6/ІЛ-10 з високим ризиком несприятливого перебігу ІХС. Так за результатами дослідження K. Suryana et al. (2017) повідомили, що високий рівень ММП-9 в плазмі крові або співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 є предикторами кардіоваскулярних подій у пацієнтів з гострим коронарним синдромом [15].

Таким чином, наші дані свідчать про значно вищі рівні маркерів деградації екстрацелюлярного матриксу та системної запальної відповіді при ГІМ зокрема у групі STEMI, як у порівнянні з NSTEMI так і групою стенокардії напруги. Ідентифікація релевантних відмінностей між підтипами ГІМ, як показано тут з ММП-9 і прозапальними цитокінами дає можливість більш глибокого розуміння унікальної патобіології ІХС. Однак на сьогодні існують певні розбіжності щодо активності ММП-9 і цитокінів за добовими термінами після STEMI, що демонструє відсутність єдиної думки у цьому питанні. Також залишаються не визначеними найбільш оптимальні діагностичні терміни оцінки системи матриксних металопротеїназ і цитокінів у хворих з гострим інфарктом міокарда.

ВИСНОВКИ

1. У хворих зі STEMI відзначається підвищення рівня ММП-9, ТІМП-2 і співвідношення ММП-9/ТІМП-2, що дозволяє відрізнити дану категорію хворих від пацієнтів з NSTEMI і стабільною стенокардією.

2. Системна запальна відповідь за значення рівнів ВЧ-СРБ, ФНП- α та ІЛ-6 більш виражена у хворих зі STEMI ніж у тих хто мав NSTEMI.

3. Маркери деградації екстрацелюлярного матриксу мають сильні взаємозв'язки з показниками системної запальної відповіді у хворих з гострим інфарктом міокарда.

ЛІТЕРАТУРА

1. Oras A, Tomas J, Mar P-R et al. Statistics on mortality following acute myocardial infarction in 842-897 Europeans. *Cardiovascular Research*. 2020; 116 (1): 149–157. DOI: 10.1093/cvr/cvz197.

2. Takuma T, Koki S, Takahiro Hi et al. Impact of Late Ventricular Arrhythmias on Cardiac Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Journal of Interventional Cardiology*. 2019; 2019: 1–9. DOI: 10.1155/2019/5345178.

3. Kingma JG. Myocardial Infarction: An Overview of STEMI and NSTEMI Physiopathology and Treatment. *World Journal of Cardiovascular Diseases*. 2018; 8 (11): 498–517. DOI: 10.4236/wjcd.2018.811049.

4. Mack M, Gopal A. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease.

Heart failure clinics. 2016; 12 (1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ccl.2014.04.003.

5. Bencsik P, Sasi V, Kiss K et al. Serum lipids and cardiac function correlate with nitrotyrosine and MMP activity in coronary artery disease patients. *European journal of clinical investigation*. 2015; 45 (7): 692–701. DOI: 10.1111/eci.12458.

6. Zhu JJ, Zhao Q, Qu HJ et al. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 levels in prediction of in-hospital mortality in patients who received emergent percutaneous coronary artery intervention following myocardial infarction. *Oncotarget*. 2017; 8 (62): 105809–105818. DOI: 10.18632/oncotarget.22401.

7. Seropian IM, Sonnino C, Van Tassell BW et al. Inflammatory markers in ST-elevation acute

myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016; 5 (4): 382–395. DOI: 10.1177/2048872615568965.

8. Fang L, Moore XL, Dart AM et al. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *Journal of Geriatric Cardiology*. 2015; 12 (3): 305–312. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020.

9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012; 33 (20): 2551–2567. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs184.

10. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.

11. Hamed GM, Fattah MF. Clinical relevance of matrix metalloproteinase 9 in patients with acute coronary syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2015; 21 (8): 705–711. DOI: 10.1177/1076029614567309.

12. Owolabi US, Amraotkar AR, Coulter AR et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3, and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020; 49 (2): 235–244.

13. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*. 2016; 119 (1): 91–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.

14. Zarrouk-Mahjoub S, Zaghdoudi M, Amira Z et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in post-infarction left ventricular remodeling. *International journal of cardiology*. 2016; 221: 632–636. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.073.

15. Suryana K, Wita W, Widiana IG et al. Low II-10 Plasma Levels, High II-6/II-10 Ratio and Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Associated With High Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2017; 10 (3): 1229–1238. DOI: 10.13005/bpj/1225.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2020