



А.Е. Березин, Т.А. Самура

ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО СТРОМЕЛИЗИНА-1 У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ Q-ИНФАРКТ МИОКАРДА.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ОДНОГОДИЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Запорожский государственный медицинский университет

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

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

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

Обстежено 85 хворих обох статей з документованим Q-інфарктом міокарда протягом одного року після госпіталізації з цього приводу. Як тверді клінічні кінцеві точки враховували всі фатальні й не фатальні атеротромботичні події, потреба в ургентній ангіопластиці, стентуванні, всі випадки серцевої недостатності та госпіталізації з цієї причини. При уніваріантному аналізі виявилось, що перевищення плазмової концентрації стромелізину-1 (матричної протеїнази-3) вище 9,7 нг/мл асоціюється зі збільшенням ризику однорічної смертності серед пацієнтів, які перенесли Q-інфаркт міокарда. Використання в прогностичній моделі аналізу вмісту циркулюючих MMP-3 і MMP-9 співвідноситься з підвищенням позитивної передбачуваної цінності кожного з них, досягаючи 70% при прогностичних чутливості та специфічності 84% і 82% відповідно. Додаткова оцінка концентрації NT-pro-BNP не сприяє підвищенню сумарного прогностичного потенціалу MMP-3 і MMP-9, особливо у осіб з наявністю гострої серцевої недостатності з класом Killip вище 1 од. при госпіталізації.

Обследованы 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда на протяжении одного года после госпитализации по этому показанию. В качестве твердых клинических конечных точек учитывали все фатальные и не фатальные атеротромботические события, потребность в проведении ургентной ангиопластики, стентирования, все случаи сердечной недостаточности и госпитализации в связи с этой причиной. При проведении унивариантного анализа оказалось, что превышение плазменной концентрации стромелизина-1 (матричной протеиназы-3) выше 9,7 нг/мл тесно ассоциируется с увеличением риска одногодичной смертности среди пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Использование в прогностической модели анализа содержания циркулирующих MMP-3 и MMP-9 соотносится с повышением позитивной предсказующей ценности каждого из них, достигая 70% при прогностических чувствительности и специфичности 84% и 82% соответственно. Дополнительная оценка концентрации NT-pro-BNP не способствует повышению суммарного прогностического потенциала MMP-3 и MMP-9, особенно у лиц с наличием острой сердечной недостаточности с классом Killip выше 1 ед. при госпитализации.

85 patients (male and female) with documented Q-myocardial infarction (MI) were observed during 1 year after hospitalization period due to mentioned above indication. In has been identified hard end-point included all fatal and non-fatal atherotrombotic events, new cases of both urgently angioplastic and stenting, all newly diagnostic cases of heart failure and hospitalization ration due to this reason. Univariant analysis showed that increase of circulating stromelysin-1 above optimal cut-point (9.7 ng/ml) was closely associated with up of 1-year cardiovascular mortality risk in patients after Q-MI. Prognostic model of compromise with both MMP-3 and MMP-9 is tightly related with positive prognostic value of 70% (prognostic sensitivity and specify are 84% and 82% respectively). Additional assessment of pre-discharge NT-pro-BNP cannot improve summary predispose capacity of both MMP-3 and MMP-9, especially in patients with pre-admission Killip class acute HF >1 unit.

Одним из определяющих факторов, модулирующих клинические исходы и прогноз пациентов с инфарктом миокарда (ИМ), является интенсивность процессов постинфарктного ремоделирования, затрагивающего не только собственно зону инфарктирования, но и перинфарктный миокард [8,5]. Установлено, что тяжесть процессов кардиального постинфарктного ремоделирования тесно ассоциируется с величиной общей и внезапной смерти, а также частотой возникновения впервые выявленной сердечной недостаточности (СН) [15]. Хорошо известно, что процессы ремоделирования затрагивают не только citoархитектонику миокарда, но и вовлекают в пространственную репозицию внеклеточный матрикс, содержащий преимущественно фибриллярный коллаген, протеогликаны и гликозаминогликаны [14]. Внеклеточный матрикс обеспечивает функциональную интеграцию кардиомиоцитов и поддерживает эффективность реализации контрактильной и релаксационной функции, в первую очередь, благодаря стабильности, которая во многом

обеспечивается особой системой протеолитических энзимов – матриксных металлопротеиназ (ММП). К настоящему времени идентифицированы 4 группы субстрат-специфичных ММП: коллагеназы, желатиназы, стромелизины и мембран-ассоциированный (МА) тип ММП. Стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11) реализуют свою активность против широкого спектра компонентов внеклеточного матрикса, таких как протеогликаны, ламинины, фибронектин, витронектин и некоторые типы коллагенов. Мембран-ассоциированный тип ММП не только способствует разрушению некоторых компонентов внеклеточного матрикса, но и вовлекается в процессы активации других представителей семейства ММП [13].

Стромелизин-1 (ММП-3) представляет собой низкомолекулярный протеин (молекулярная масса 45 кДа), способствующий деградации широкого круга различных субстратов, таких как желатин I, III, IV и V типов, а также коллаген III, IV, IX и X типов. Кроме того, стромелизин-1 принимает активное участие в регуляции активности других



представителей семейства ММП [3]. При проведении экспериментальных исследований установлено, что экспрессия миокардиальной ММП-3 существенно возрастает уже в первые часы после острого ИМ и достигает максимума к 3 суткам [9]. В клинических условиях избыточный уровень циркулирующей ММП-3 сохраняется на протяжении нескольких месяцев после острого ИМ, тесно коррелируя с выраженностью постинфарктного кардиального ремоделирования [5, 11]. При этом содержание ММП-3 ассоциируется с возрастом и мужским полом пациентов, показателем общей и кардиоваскулярной смерти при краткосрочном наблюдении [2, 16]. Вместе с тем, прогностическое значение ММП-3 в отношении различных клинических исходов подтверждается не во всех исследованиях. Так, по данным J. George [4], уровень ММП-3, сохраняя свой прогностический потенциал в отношении риска возникновения атеротромботических событий, не продемонстрировал таковой в отношении возникновения и прогрессирования СН. Близкие данные получены и в других работах [2, 17]. Таким образом, предсказуемая ценность ММП-3 в отношении манифестации кардиоваскулярных событий, включая СН и повторный ИМ, у пациентов в острый и постинфарктный периоды не вполне ясна.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение прогностического потенциала циркулирующего стромелизина-1 у пациентов с Q-инфарктом миокарда в остром и постинфарктном периодах.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда. Диагноз Q-инфаркта ИМ документирован в соответствии с диагностическими критериями, ESC/ACCF/ANA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, включая увеличение содержания МВ-КФК плазмы крови в 2 и более раза выше лимита допустимых значений, тропонина Т («Cardic reader» Roshe, 2007) в пределах первых 30 часов после появления первых симптомов ангинозной боли, превышающей 20 минут или появление нового патологического зубца Q, диагностически значимой элевации сегмента ST на ЭКГ в 3 и более подтверждающих друг друга отведениях [12].

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

В качестве критериев исключения использовались неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), СН III–IV ФК, ФВ ЛЖ менее 39%, декомпенсированный сахарный диабет, тяжелые заболевания печени и почек, способные самостоятельно оказать влияние на клинические исходы, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, ИМТ более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 недель до момента скринингования пациента, перенесенный инфаркт миокарда в течение 30 суток до включения в исследование, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3-х месяцев до включения в исследование, уровень

креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², уровень С-реактивного протеина более 10 мг/дл, наличие традиционных противопоказаний к применению нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, тромболитической терапии (ТЛТ), кардиогенный шок и потребность в проведении аортальной баллонной контрпульсации на протяжении 72 часов до подписания информированного согласия.

Дизайн исследования: открытое, когортное, контролируемое испытание в параллельных группах больных. После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, а также осуществлено взятие образцов крови в день поступления в клинику и документации диагноза острый Q-инфаркт миокарда, а также на 21 и 60 сутки. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции 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 и законодательства Украины.

В качестве твердых клинических конечных точек учитывали все фатальные и не фатальные атеротромботические события, включая повторный ИМ и внезапную сердечную смерть, потребность в проведении ургентной ангиопластики, стентирования/АКШ, все случаи СН и госпитализации в связи с этой причиной, зарегистрированные в течение одного года после подписания информированного согласия.

Для всех пациентов с документированным ИМ рассчитан прогностический индекс GRACE в соответствии с действующими соглашениями [3] при поступлении в стационар, а также на 21- и 60-й день после перенесенного ИМ.

Оценка кардиогемодинамики осуществлялась с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [1] 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 (КСО) объемы ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров, ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [1].

Образцы крови для последующего определения уровней ММП-3, ММП-9, NT-pro-НУП отбирали непосредственно после верификации диагноза, а на 21- и 60-й день – в утренние часы (7.00–8.00), в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью



Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

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

Примечания: ТЛТ – тромболитическая терапия, АБ – адrenoблокатор, ММП – матриксная металлопротеиназа, СН – сердечная недостаточность, ДИ – доверительный интервал, НУП – натрийуретический пептид, ИМ – инфаркт миокарда, АРА – антагонист рецепторов к ангиотензину-2, ИАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента.

6 тыс. оборотов в минуту в течении 3 минут. После этого плазму крови немедленно замораживали и хранили при температуре не более -35°C. Содержание ММП-3, ММП-9, а также NT-pro-НУП измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы R&D Systems и Roche Diagnostics соответственно. Наименьшие детектируемые концентрации для последних определялись как 2 σ выше нулевой отметки и составляли 0,02 нг/мл, 0,14 нг/мл и 0,10 пмоль/л соответственно. Перекрестных реакций между изоформами ММП не было. При регистрации фа-

тальной твердой клинической точки учитывали последние из доступных данных о содержании биологических маркеров для соответствующих пациентов.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0» (№АХХR12D833214FAN5). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (M) и стандартное



отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных с ОКС и со СС по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп в первые и последующие (21- 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, использовали коэффициент корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что в течение 1 года наблюдения первичная конечная точка зарегистрирована у 17 пациентов, которые составили 1-ю подгруппу. Все остальные выжившие пациенты 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 этой подгруппе в 11,8% случаев отмечена впервые возникшая СН, в 23,5% – госпитализация вследствие прогрессирования хронической СН, в 11,8% проведена ургентная ангиопластика или стентирование, а также 17,6% – не фатальный повторный ИМ. Таким образом, общее количество ожидаемых кардиоваскулярных событий в 1 подгруппе пациентов составило 28, а во 2 – 21 ($P < 0,05$). Среди умерших больных значительно реже проводили тромболитическую терапию (ТЛТ) и назначение клопидогреля, а перкутантную ангиопластику и стентирование не выполняли вообще. В то же время, умершие больные имели 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 типа, гиперлипидемию до госпитализации, приверженность к курению и отягощенный по преждевременной ИБС семейный анамнез. Кроме того, среди умерших пациентов большинство мужчин. Необходимо отметить, что содержание биологических маркеров среди умерших больных достоверно превышало таковой у выживших.

При корреляционном анализе удалось установить существование тесной ассоциации между плазменным уровнем ММП и NT-pro-НУП с рядом клинических, гемодинамических и прогностических характеристик (табл. 2).

При унивариантном анализе оказалось, что наибольшую

Таблица 2

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

Характеристики	ММП-3		ММП-9		NT-pro-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 к 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

прогностическую ценность в отношении выявления твердых клинических конечных точек имеют класс острой СН по Killip выше 1 при поступлении (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).

Таблица 3

Прогностическое значение некоторых анамнестических, клинических, гемодинамических и биологических факторов у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда: результаты унивариантного анализа

Характеристики	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-pro-НУП	1,98	1,16–2,80	<0,05
Класс острой СН по Killip выше 1	2,72	1,70–3,24	0,042
WMI	1,36	1,09–2,60	<0,05
Сахарный диабет 2 типа	1,25	1,16–2,55	<0,05
АГ	1,03	0,98–1,70	>0,2
Приверженность к 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

При этом, использование 2 маркеров неблагоприятного клинического исхода, таких как класс острой СН по Killip выше 1 и уровень ММП-3 выше точки разделения 9,7 нг/мл, приводит к повышению предсказующей ценности последних с 32% и 46% для каждого до 53,8% (прогностическая чувствительность – 82,35%, специфичность – 82,4%). Применение только биологических маркеров, таких как ММП-3 и ММП-9, приводит к достижению еще более высокой по-



зительно предсказующей ценности, соответствующей 70% (прогностические чувствительность – 84% и специфичность – 82%). Вместе с тем, дополнительная оценка концентрации NT-pro-НУП не способствует повышению суммарного прогностического потенциала ММП-3 и ММП-9 (позитивная предсказующая ценность – 64%, прогностические чувствительность – 82%, специфичность – 80%).

В результате исследования удалось установить прогностический потенциал элевации циркулирующего стромелизина-1 у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. При этом предсказующая ценность последнего 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 с классом Killip выше 1 ед.

Полученные данные подтверждают сведения о том, что ММП-3 обладает независимой прогностической ценностью в отношении риска возникновения неблагоприятных клинических исходов у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Вместе с тем, результаты настоящего исследования показывают ограничения предсказующей ценности NT-pro-НУП среди пациентов без клинических признаков СН и ФВ, превышающей 40%. Аналогичные данные получены и ранее [7, 10]. Однако в этих исследованиях не была поставлена задача соотнесения традиционной системы оценки риска выживания пациентов в постинфарктный период с использованием системы GRACE и мультимаркерного подхода взвешенных рисков. Анализ полученных данных показывает, что, независимо от претестовой величины индекса GRACE, комбинация биологических маркеров, включающих ММП-3 и ММП-9, позволяет с высокой степенью надежности предсказывать величину одногодичной смертности среди больных с Q-инфарктом миокарда и различными дополнительными факторами кардиоваскулярного риска. Полагаем, что эти данные могут быть полезными при проведении стратификации пациентов в группу высокого риска возникновения смертельного исхода вследствие кардиоваскулярных причин и, возможно, индивидуализации тактики медикаментозного лечения и программ реваскуляризации.

ВЫВОДЫ

Превышение плазменной концентрации ММП-3 выше 9,7 нг/мл тесно ассоциируется с увеличением риска одногодичной смертности среди пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда.

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

Дополнительная оценка концентрации NT-pro-НУП не способствует повышению суммарного прогностического по-

тенциала ММП-3 и ММП-9, особенно у лиц с наличием при госпитализации острой СН с классом Killip выше 1 ед.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Asmi M.H.* A practical guide to echocardiography / *M.H. Asmi, M.J. Walsh.* – London: Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / *Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.]* // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.
6. *Mori S.* Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / *S. Mori, G. Gibson, C. F. McTiernan* // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.
7. 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.
8. *Pfeffer M. A.* Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / *M.A. Pfeffer, E. Braunwald* // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. *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.
13. 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.
14. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling / *Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S.H. [et al.]* // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1020–1027.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

Сведения об авторах:

Березин А.Е., д. мед. н., профессор каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.
Самура Т.А., аспирант каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Самура Татьяна Александровна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.
Тел.: (061) 766 00 70.