

# Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном и амбулаторном этапах

И.Н. Заковряшина, В.А. Суроедов, Л.А. Хаишева✉, С.В. Шлык, А.С. Самакаев

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

## Аннотация

**Цель.** Изучить уровень матриксной металлопротеиназы (ММП) 9-го типа (ММП-9) и молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cellular adhesion molecule 1 – VCAM-1) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) на госпитальном этапе и через год от индексного события в зависимости от развития осложнений и изменения индекса массы тела (ИМТ) и объема талии (ОТ).

**Материал и методы.** В исследование включены 126 человек с ОИМпST после чрескожного коронарного вмешательства, а также 27 человек – в группу контроля. Проведен анализ уровня ММП-9 и VCAM-1 в периферической крови. Помимо стандартных методов обследования и диагностики выполнено измерение ИМТ и ОТ для выделения групп с висцеральным ожирением. Выполнена оценка частоты и характера осложнений после ОИМпST.

**Результаты.** Уровни биомаркеров VCAM-1 и ММП-9 повышаются в острый период инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными через 12 мес от индексного события, причем VCAM-1 – в 3,5 раза, а ММП – почти в 2 раза по сравнению с начальными значениями. Уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и увеличенном ОТ, а VCAM-1 не имеет связи с висцеральным ожирением. VCAM-1 и ММП-9 повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести острой сердечной недостаточности и хронической сердечной недостаточности. Уровень ММП-9 имеет сильную связь при летальном исходе и повторном инфаркте миокарда, а VCAM-1 имеет связь сильнее с тяжестью хронической сердечной недостаточности.

**Заключение.** В статье изучались маркеры системного воспаления (ММП-9 и VCAM-1) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия ожирения на госпитальном и амбулаторном этапах. Одновременное определение уровней ММП-9 и VCAM-1 можно использовать для оценки интенсивности воспалительного процесса и риска развития неблагоприятных исходов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда с подъемом ST, маркеры системного воспаления, матриксная металлопротеиназа-9, молекула сосудистой адгезии 1-го типа

**Для цитирования:** Заковряшина И.Н., Суроедов В.А., Хаишева Л.А., Шлык С.В., Самакаев А.С. Изучение маркеров системного воспаления (матриксной металлопротеиназы-9, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа) у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST на госпитальном и амбулаторном этапах. CardioSomатика. 2021; 12 (3): 124–131. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201046

## Введение

Как известно из результатов эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, более чем у двух третей исследуемых всех возрастных групп выявлено ожирение, что укладывается в мировую тенденцию пандемии ожирения. Ожирение является одним из факторов сердечно-сосудистого риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. В течение последних десятилетий проводились исследования, в которых показано, что у пациентов с избыточной массой тела или ожирением может регистрироваться более благоприятный прогноз риска смертности, чем у лиц с нормальной массой тела населения в целом [3]. Интересно, что накопление висцераль-

ной жировой ткани характеризуется более высоким сердечно-сосудистым риском [4]. Результаты исследований NHANES III и MONICA свидетельствуют о том, что с учетом объема талии (ОТ) абдоминальное ожирение верифицируется у 14% пациентов с нормальными значениями индекса массы тела (ИМТ) и до 25% – у лиц с повышенной массой тела [5].

Ожирение является триггером экспрессии молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа (vascular cellular adhesion molecule 1 – VCAM-1), которые обеспечивают фиксацию на эндотелиоцитах циркулирующих в крови моноцитов и лимфоцитов, любое депо жировой ткани продуцирует провоспалительные

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВКМ – внеклеточный матрикс

ДИ – доверительный интервал

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИМпST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ИМТ – индекс массы тела

ММП – матриксные металлопротеиназы

ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа

НРС – нарушение ритма сердца

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОИМпST – острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

ОТ – объем талии

ОСН – острая сердечная недостаточность

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

VCAM-1 (vascular cellular adhesion molecule 1) – молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа

# Study of markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at the hospital and outpatient stages

Irina N. Zakovryashina, Vladislav A. Suroedov, Larisa A. Khaisheva✉, Sergey V. Shlyk, Azat S. Samakaev

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

## Abstract

**Aim.** To study the level of MMP-9 and VCAM-1 in patients with AMI with ST-segment elevation at the hospital stage and one year after the index event, depending on the development of complications and changes in BMI and waist size (WS).

**Material and methods.** The study included 126 people with STEMI after PCI, as well as 27 people in the control group. The level of MMP-9 and VCAM-1 in peripheral blood was analyzed. In addition to the standard methods of examination and diagnosis, BMI and WS were measured to identify groups with visceral obesity. The assessment of the frequency and nature of complications after STEMI was performed.

**Results.** The levels of biomarkers of vascular endothelial adhesion molecule type 1 and matrix metalloproteinase type 9 are increased in the acute period of STEMI, statistically significantly reduced, but remain elevated 12 months after the index event, with VCAM-1 by 3.5 times, and MMP by almost 2 times compared to the initial values. The level of MMP-9 is significantly higher in excess body mass index and waist size, and VCAM-1 has no association with visceral obesity. Vascular endothelial adhesion molecules of type 1 and matrix metalloproteinases of type 9 are increased in patients with a fatal outcome, as well as with an increase in the severity of OSN and CHF. The level of matrix metalloproteinase has a strong relationship with fatal outcome and repeated MI, and the vascular endothelial adhesion molecule type 1 has a stronger relationship with the severity of CHF.

**Conclusion.** The article studied markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase type 9 and vascular endothelial adhesion molecules type 1) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, depending on the presence of obesity at the hospital and outpatient stages. Simultaneous determination of MMP-9 and VCAM-1 levels can be used to assess the intensity of the inflammatory process and the risk of adverse outcomes.

**Keywords:** acute myocardial infarction, markers of systemic inflammation, matrix metalloproteinase type 9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1

**For citation:** Zakovryashina IN, Suroedov VA, Khaisheva LA, Shlyk SV, Samakaev AS. Study of markers of systemic inflammation (matrix metalloproteinase-9, vascular endothelial adhesion molecules of type 1) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction at the hospital and outpatient stages. *Cardiosomatics*. 2021; 12 (3): 124–131. DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201046

цитокины [6]. Молекула VCAM-1 экспрессируется на активированных эндотелиальных клетках, она быстро индуцируется в ответ на воспалительные стимулы, а также при проатеросклеротических состояниях [7, 8]. VCAM-1 способствует миграции и адгезии лейкоцитов к кровеносным сосудам, играет важную роль в накоплении мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической, а также в развитии мононуклеарной инфильтрации при атеросклерозе, у практически здоровых людей повышенное содержание VCAM-1 связывают с высоким риском развития острого инфаркта миокарда (ОИМ). Есть данные, что в физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии, не происходит деградации внеклеточного матрикса (ВКМ) и, соответственно, не активируется воспалительный процесс [7].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) регулируют миграцию воспалительных клеток за счет снижения экспрессии VCAM-1. Активация группы ММП, ассоциированных с эндотелиальными клетками (1, 3, 9-й типы), вызывает связывание лимфоцитов с VCAM-1, в свою очередь, ингибирование ММП на эндотелиальных клетках, но не на лимфоцитах, блокирует VCAM-1-зависимую миграцию лимфоцитов через эндотелиальные клетки, что вызывает эндотелиальную дисфункцию. Связь между экспрессией молекул клеточной адгезии и секрецией ММП не прямая, ее обеспечивает CD40, вовлекаемый в процес-

сы деградации ВКМ [9]. Группа ММП изменяет механизм связывания лимфоцитов с VCAM-1 [10]. Моноциты являются важным источником ММП 9-го типа (ММП-9) и играют важную роль в ремоделировании сосудов при атеросклерозе [11]. После чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) эндотелиальная травма или эндотелиальный стресс могут привести к инфильтрации циркулирующих моноцитов в стентированные артерии [12–14]. Затем благодаря присутствию молекул клеточной адгезии, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), моноциты прикрепляются к эндотелиальным клеткам и впоследствии мигрируют в интиму.

Ведущую роль в трансмиграции нейтрофилов, лимфоцитов и эозинофилов при воспалении играет ММП-9. ММП-9 играет главную роль в деградации ВКМ при различных физиологических и патофизиологических процессах, которые включают ремоделирование ткани, также вызывает дестабилизацию атеросклеротической бляшки [15]. ММП-9 рассматривается как биомаркер острого процесса инфаркта миокарда (ИМ) и как прогностический фактор осложненного течения послеоперационного периода интервенционных коронарных вмешательств, участвует в процессе повреждения атеросклеротической бляшки [16]. ИМ запускает системный всплеск сосудистого воспаления у людей, что приводит к вторичным ишемическим осложнениям и высокой смертности [17].

**Цель исследования** – изучить уровень ММП-9 и VCAM-1 у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОИМпST) на госпитальном этапе и через год от индексного события в зависимости от развития осложнений и изменения ИМТ и ОТ.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи г. Ростова-на-Дону». Все пациенты дали информированное согласие на участие и обработку результатов обследования. Исследование одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО РостГМУ.

Критерии включения:

- 1) подписанное пациентом информированное согласие;
- 2) возраст старше 18 лет;
- 3) наличие ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) согласно критериям Российского кардиологического общества и Европейского общества кардиологов [18];
- 4) выполненное ЧКВ при поражении не более двух сосудов, установлено не более двух стентов.

Критерии исключения:

- 1) наличие клинически значимой сопутствующей патологии (печеночной недостаточности, острой или хронической почечной недостаточности, тяжелой хронической обструктивной болезни легких, аутоиммунных, психических, онкологических, острого инфекционного заболевания или обострения хронических заболеваний, заболеваний надпочечников и щитовидной железы);
- 2) ОИМ, развившийся после интервенционного/хирургического вмешательства;
- 3) сахарный диабет 2-го типа;
- 4) злокачественные заболевания в анамнезе за последние 5 лет.

Всем пациентам выполняли стандартные методы обследования и диагностики. Для оценки ожирения мы использовали ИМТ, ОТ как критерий висцерального ожирения. Значения ОТ для избыточной массы тела у мужчин >94 см, для ожирения у мужчин >102 см [19]. Использование ОТ позволяет выделить группу «метаболически толстых» пациентов из числа лиц с нормальным ИМТ [12].

У всех пациентов при поступлении в стационар, а также через год от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-9, VCAM-1 методом количественного иммуноферментного анализа реактивами Bender MedSystems (для ММП-9 чувствительность 0,05 нг/мл, диапазон измерения 0,05–15,0 нг/мл, для VCAM-1 диапазон измерения 0,6–100,0 нг/мл, чувствительность 0,6 нг/мл).

В исследование включены 126 мужчин. Средний возраст исследуемых составил  $59,9 \pm 8,7$  года (доверительный интервал – ДИ [8,53–8,87]). Также нами набрана группа контроля, сопоставимая по возрасту, без хронической патологии, включавшая 27 человек с нормальным ИМТ, средний возраст  $58,7 \pm 6,3$  (ДИ [5,90–6,70]).

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Excel 2007, Statistica 12. Оценка гипотезы нормальности проведена критерием Шапиро–Уилка, Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Результаты представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение, либо медианы ( $Me$ ) и нижнего и верхнего квартилей – в случае ненормального распределения. Также проведен непараметрический дисперсионный анализ. Сравнение групп по показателям осуществляли с помощью метода Манна–Уитни. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

Для изучения влияния висцерального ожирения у пациентов с ОИМпST наши пациенты разделены на следующие группы:

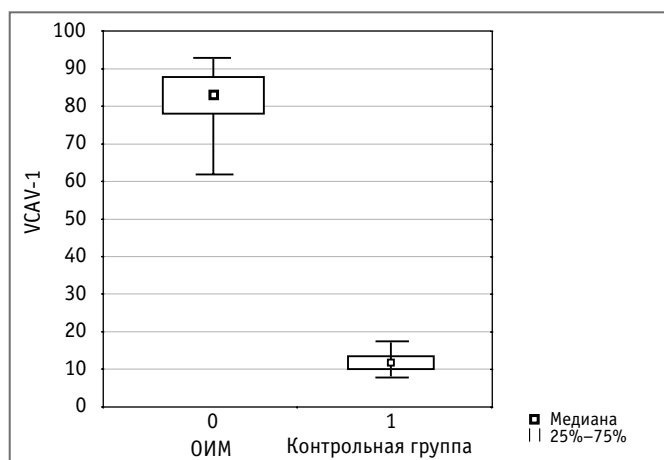
- 1-я группа – нормальный ИМТ и нормальный ОТ (24 человека);
- 2-я группа – нормальный ИМТ и повышенный ОТ (21 человек);
- 3-я группа – избыточный ИМТ и повышенный ОТ (20 человек);
- 4-я группа – избыточный ИМТ и нормальный ОТ (23 человека);
- 5-я группа – ожирение 1–2-й степени и повышенный ОТ (38 человек).

Нами не выделена группа лиц с ожирением и нормальными значениями ОТ, поскольку такие пациенты отсутствовали. На этапе годового наблюдения произошла незначительная ротация числа пациентов в группах распределения: 1-я группа – 23 человека; 2-я группа – 19 человек; 3-я группа – 18 человек; 4-я группа – 27 человек; 5-я группа – 38 человек. Ожидаема установленная прямая положительная связь повышения ОТ с увеличением ИМТ ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,84$ ).

На госпитальном этапе по наличию осложнений пациенты распределились следующим образом: острая сердечная недостаточность (ОСН) Killip I – 107 (84,9%) человек, Killip II – 9 (7,2%) человек, Killip III – 10 (7,9%) человек, нарушение ритма сердца (НРС) – 12 (9,5%) человек; на этапе годового наблюдения: хроническая сердечная недостаточность – ХСН I – 65 (56,5%) человек, ХСН IIa – 38 (33,1%), ХСН IIb – 12 (10,4%) человек, НРС – 8 (6,96%) человек, повторный ОИМ – 8 (6,96%) человек, острое нарушение мозгового кровообращения – у 2 (1,7%) человек. Под НРС мы учитывали впервые возникшие эпизоды фибрилляции предсердий, желудочковые нарушения ритма высокой градации по Лауну–Вольфу (IVA, IVB, V). За год наблюдения умерли 11 пациентов (общая смертность 8,7%), на госпитальном этапе – 5 (3,97%) человек, далее – еще 6 (5,2%) человек.

## Результаты

При изучении уровня молекул сосудистой адгезии VCAM-1 у пациентов с ИМпST на госпитальном этапе выявлено значимое повышение данного показателя ( $82,89 \pm 5,58$  ДИ [81,91–83,87]) по сравнению с уровнем группы контроля ( $11,5 \pm 1,7$  ДИ [10,69–12,39]); **рис. 1.** Уровень VCAM-1 статистически значимо снижается, но остается повышенным через 1 год после индексного события ( $24,51 \pm 2,81$  ДИ [24,00–25,02];  $p < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Уровень VCAM-1 у пациентов с ИМпST и у контрольной группы на госпитальном этапе.

**Fig. 1.** The level of VCAM-1 in patients with myocardial infarction and in the control group at the hospital stage.

**Таблица 1. Параметры висцерального ожирения в зависимости от уровня биомаркеров**

**Table 1. Parameters of visceral obesity depending on the level of biomarkers**

I этап (n=126)			II этап (n=115)		
Показатель	VCAM-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл	Показатель	VCAM-1, нг/мл	ММП-9, нг/мл
ИМТ, кг <sup>2</sup> /см	83,88±4,30	13,03±1,57	ИМТ, кг <sup>2</sup> /см	24,52±2,87	7,52±0,67
28,49±4,47			28,48±4,16		
ОТ, см			ОТ, см		
102,83±11,24			102,61±11,02		

*Примечание:* n – число человек на этапе наблюдения.

**Таблица 2. Группы пациентов с висцеральным ожирением и уровень изучаемых биомаркеров**

**Table 2. Groups of patients with visceral obesity and the level of biomarkers studied**

Группа	VCAM-1	
	I этап	II этап
1-я (n=24)	25,45±4,0	23,98±2,66
	[87,75–86,15]	[23,49–24,47]
2-я (n=21)	82,54±0,33	24,57±3,09
	[82,48–82,60]	[24,01–25,13]
3-я (n=20)	84,79±4,7	24,7±2,7
	[83,97–85,61]	[24,21–25,19]
4-я (n=23)	85,34±4,06	24,34±2,7
	[84,63–86,05]	[23,85–24,83]
5-я (n=38)	82,36±83,22	24,45±3,06
	[81,50–83,2]	[23,89–25,01]

*Примечание.* [ДИ] – 95% ДИ для набора данных, n – число человек, I – госпитальный этап, II – амбулаторный этап.

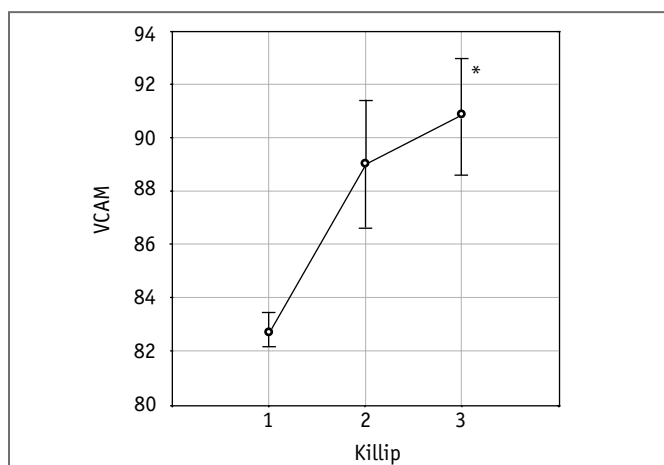
При изучении уровня VCAM-1 у пациентов с ИМпСТ в зависимости от повышения ИМТ или ОТ статистически значимых связей не выявлено ни на госпитальном этапе, ни на этапе наблюдения через год от индексного события (**табл. 1**).

При изучении уровня VCAM-1 у пациентов с ИМпСТ в зависимости от выделенных групп висцерального ожирения статистически значимых связей не выявлено (**табл. 2**).

У пациентов на госпитальном этапе в зависимости от степени тяжести ОСН выявлено статистически значимое повышение уровня VCAM-1 при Killip III ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,24$ ); **рис. 2**.

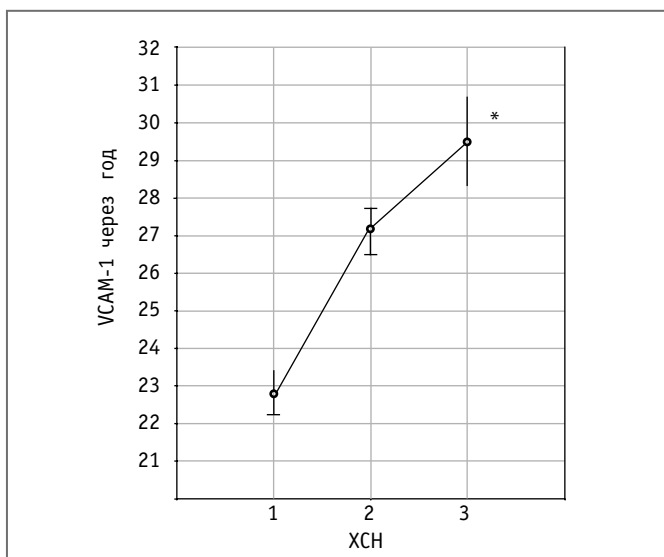
При изучении молекул адгезии на амбулаторном этапе через год от индексного события у пациентов с ХСН, при увеличении степени тяжести ХСН наблюдается повышение уровня VCAM-1 ( $p < 0,05$ ); **рис. 3**. При анализе уровня VCAM-1 выявлено, что у умерших пациентов ( $83,99 \pm 1,17$  нг/мл), а также с повторным ОИМ ( $84,56 \pm 2,01$  нг/мл) на госпитальном этапе показатель выше, чем у остальных пациентов ( $p < 0,03$ ,  $p < 0,02$ ).

Связь между экспрессией молекул клеточной адгезии и секрецией группы ММП, вовлекаемых в процессы деградации ВКМ, через CD40 опосредует воспалительную реакцию после ОИМ. В исследовании на мышах показано, что в развитии сосудистого воспаления необходима VCAM-1-зависимая миграция



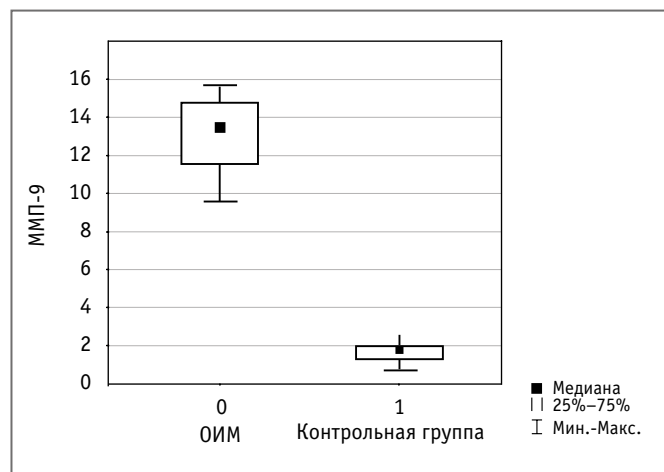
**Рис. 2. Значение уровня VCAM-1 у пациентов с разной степенью тяжести ОСН.**

**Fig. 2. The value of the VCAM-1 level in patients with varying degrees of acute heart failure severity.**



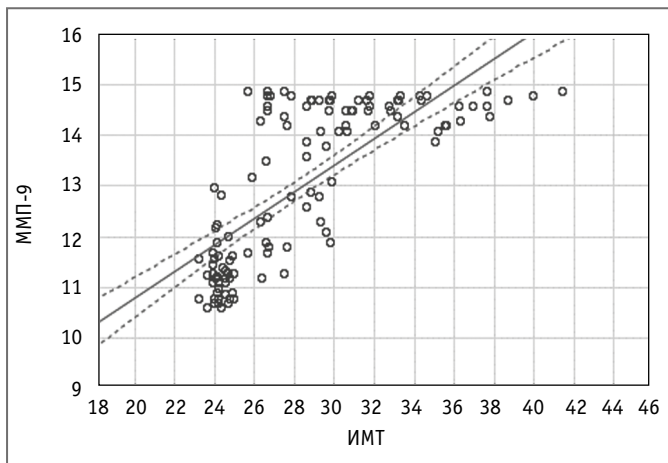
**Рис. 3. Значение уровня VCAM-1 у пациентов с ХСН на амбулаторном этапе.**

**Fig. 3. The value of the VCAM-1 level in patients with CHF at the outpatient stage.**

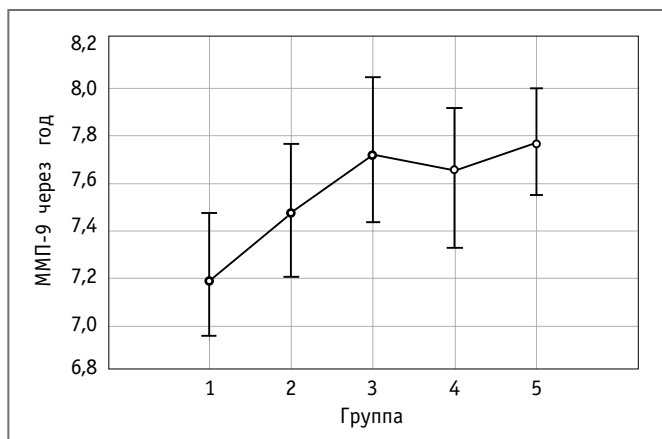


**Рис. 4. Уровень ММП-9 у больных с ОИМ и у группы контроля.**

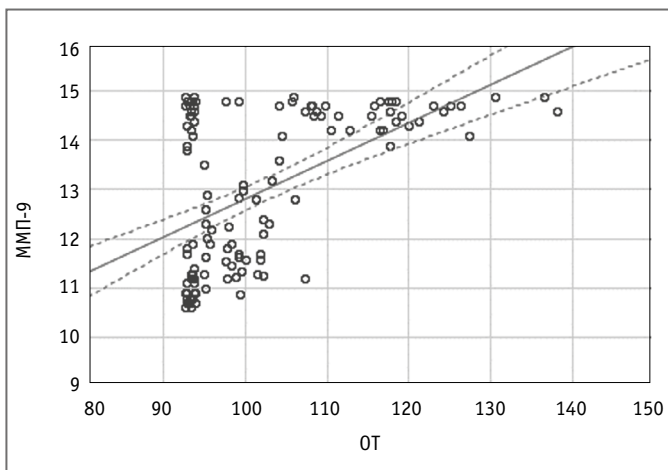
**Fig. 4. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction in the control group.**



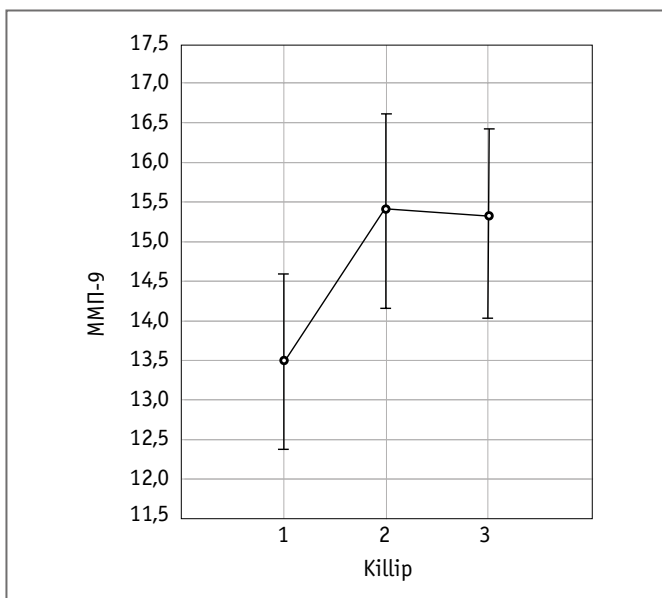
**Рис. 5. Уровень ММР-9 у пациентов с ОИМ в зависимости от ИМТ.**  
 Fig. 5. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction, depending on the body mass index.



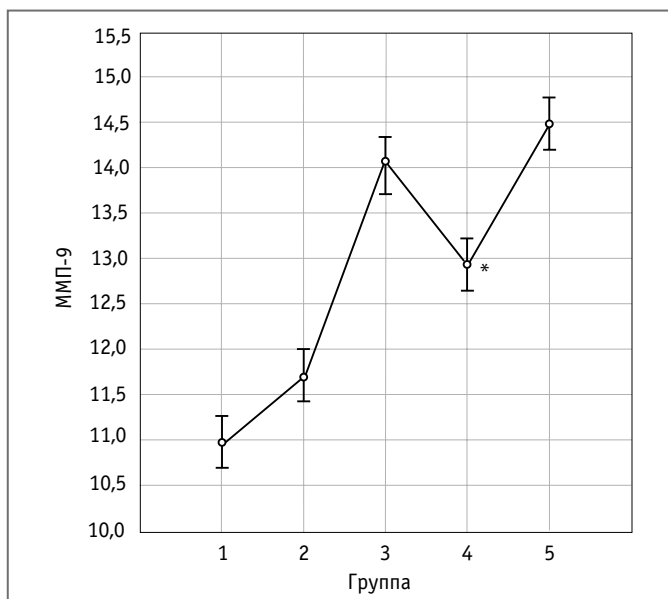
**Рис. 8. Уровень ММР-9 в группах висцерального ожирения через год после ИМнST.**  
 Fig. 8. The level of MMP-9 in the groups of visceral obesity one year after myocardial infarction with ST-segment elevation.



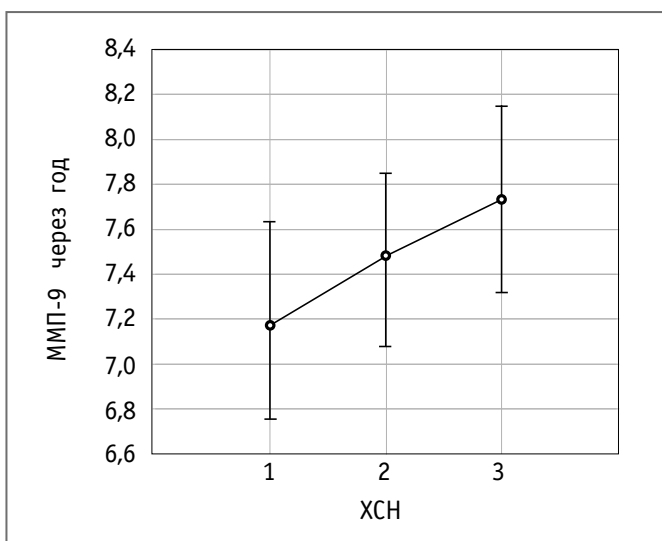
**Рис. 6. Уровень ММР-9 у пациентов с ОИМ в зависимости от ОТ.**  
 Fig. 6. The level of MMP-9 in patients with acute myocardial infarction, depending on the waist size.



**Рис. 9. Уровень ММР-9 у пациентов с Killip I-III.**  
 Fig. 9. The level of MMP-9 in patients with Killip I-III.



**Рис. 7. Уровень ММР-9 в группах висцерального ожирения на госпитальном этапе ИМнST.**  
 Fig. 7. The level of MMP-9 in the groups of visceral obesity at the hospital stage of myocardial infarction.



**Рис. 10. Уровень ММР-9 у пациентов с XCH I-III.**  
 Fig. 10. The level of MMP-9 in patients with CHF I-III.

лейкоцитов, которая невозможна без активации ММП, связанных с эндотелием (1, 3, 9-й типы) [20].

При изучении уровня ММП-9 выявлено значимое повышение показателя в острый период ИМ ( $13,12 \pm 8,40$  нг/мл) по сравнению с группой контроля ( $1,67 \pm 0,43$  нг/мл;  $p < 0,05$ ); **рис. 4.**

При исследовании через год после индексного события у пациентов уровень ММП-9 ( $7,59 - 0,67$  нг/мл) статистически значимо снизился по сравнению с острой фазой ИМ ( $p < 0,05$ ), однако остается повышенным.

При изучении уровня ММП-9 и ИМТ выявлена прямая положительная связь между данными показателями ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,74$ ), также имеется прямая положительная связь между ОТ и уровнем ММП-9 ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,55$ ). При изучении уровня ММП-9 через год от индексного события и ИМТ и для ОТ сохраняется прямая положительная связь ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,34$ ;  $p < 0,05$ ,  $r = 0,30$ ); **см. табл. 1; рис. 5, 6.**

При изучении ММП-9 в зависимости от групп висцерального ожирения выявлено, что уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и ОТ ( $p < 0,05$ ), группа пациентов с избыточным ИМТ и нормальным ОТ имела значимо меньшие показатели ММП-9 в крови ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,82$ ); **рис. 7.**

При анализе уровня ММП-9 через год после индексного события сохраняются повышенные показатели ММП при повышении ИМТ и ОТ ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,82$ ), но не выявлено статистически значимых отличий в группах с избыточным ИМТ и ОТ (**рис. 8**).

При изучении ММП-9 у пациентов в зависимости от осложнений ОИМ выявлено, что на госпитальном этапе уровень ММП-9 повышается при Killip II по сравнению с Killip I и остается значимо, но сопоставимо повышенным при Killip III (**рис. 9**;  $p < 0,02$ ). Уровень ММП-9 статистически не изменяется в зависимости от наличия других осложнений ИМпСТ.

На этапе амбулаторного наблюдения через год также выявлено значимое повышение уровня ММП-9 в зависимости от стадии ХСН, при повышении стадии ХСН мы наблюдали статистически значимое повышение уровня ММП-9 ( $p < 0,4$ ,  $r = 0,17$ ); **рис. 10.** Оценивая уровень ММП-9 на госпитальном этапе у пациентов умерших в течение года, установили, что показатель ММП-9 ( $13,02 \pm 1,09$  нг/мл) значимо выше, чем у остальных пациентов ( $p < 0,03$ ).

## Обсуждение

Проблема неблагоприятных исходов и осложнений ОИМ является актуальной многие десятилетия, но в последние годы акцент направлен на клеточно-молекулярный уровень ответа на индексное событие. Гибель поврежденного миокарда определяет возникновение и дальнейшее прогрессирование ХСН – главной детерминанты сердечно-сосудистой летальности у пациентов, переживших ОИМ. Это событие зависит от перехода атеросклеротической бляшки в «уязвимое» состояние, важная роль в котором отводится обмену ВКМ с участием в первую очередь ММП и молекул клеточной адгезии [17]. Некоторые исследователи указывали, что циркулирующие молекулы адгезии клеток увеличиваются при ОИМ и являются потенциальными предикторами повышенного риска последующих сердечно-сосудистых событий [21]. Нами исследованы пациенты с ОИМпСТ после ЧКВ, у которых выявлено повышение VCAM-1 в острый период ИМ по сравнению с группой «здоровых» пациентов. Повышение молекулы VCAM-1 в острый период ИМ говорит о сосудистом воспалении и, соответственно, отсутствует у «здоровых» людей группы контроля, что подтверждается данными литературы [7, 21]. Согласно многоцентровому исследованию MESA, VCAM-1 достоверно связана с сердечной недостаточностью в течение длительного наблюдения [22]. Некоторые исследования предлагают использовать VCAM-1 для стратификации риска

у пациентов с ХСН и при скрининге для выявления субъектов с риском событий, связанных с сердечной недостаточностью [14]. Анализ уровня VCAM-1 у группы наших пациентов с ОИМпСТ показал влияние маркера сосудистого воспаления на тяжесть острой сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН) в остром периоде индексного события, а также на тяжесть ХСН в течение годового наблюдения. У пациентов с повторным ОИМ после индексного события уровень VCAM-1 выше, чем у пациентов без этого события. Многими исследователями рассматривалось влияние ожирения на течение ОИМ, где ИМТ использовали для оценки массы тела, но наиболее информативным методом оценки ожирения помимо ИМТ являлась оценка ОТ, которая отражает тип ожирения. Факт влияния ожирения на эндотелиальную дисфункцию не вызывает сомнения [1, 2, 23]. Нами получены результаты связи уровня ММП-9 не только с измененными значениями ИМТ, но и с повышенными показателями ОТ по сравнению с группой пациентов без изменения данных параметров. А.А. Турна при изучении активности ММП-9 у больных с ОКС отмечала максимальную выраженность биомаркера у лиц с ОИМ по сравнению с группой контроля [24]. В нашем исследовании также выявлено повышение уровня ММП-9 в группе пациентов с ОИМ по сравнению с группой контроля. Некоторыми авторами выявлено, что сывороточный уровень ММП-9 является чувствительным маркером неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний [23]. В исследовании AtheroGene установлено, что ММП-9 является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС [16]. Уровень ММП-9 у умерших пациентов нашего исследования выше, чем у «живых» пациентов с ОИМ. Динамика уровня ММП-9 у больных с ОССН нуждается в дальнейшем изучении, получены данные о повышении ММП-9 при повышении тяжести ОССН согласно степени по Killip. По данным литературы, авторы неоднократно связывали ММП-9 с ремоделированием миокарда сердца, которое приводит к ХСН [4, 17]. Установлено повышение уровня ММП-9 при ухудшении стадии ХСН. E. Zouridakis и соавт. продемонстрировали, что ММП-9 и VCAM-1 – независимые предикторы быстрого прогрессирования ИБС. Полученные нами результаты позволяют предположить, что наличие у пациентов с ОИМпСТ высокого уровня ММП-9, VCAM-1 можно рассматривать в качестве высокого риска развития неблагоприятных исходов ОИМ [25].

## Заключение

Уровни биомаркеров VCAM-1 и ММП-9 повышаются в острый период ИМпСТ, статистически значимо снижаются, но остаются повышенными через 12 мес от индексного события, причем VCAM-1 – в 3,5 раза, а ММП – почти в 2 раза по сравнению с начальными значениями.

Уровень ММП-9 значимо выше при избыточном ИМТ и ОТ, а VCAM-1 не имеет связи с висцеральным ожирением.

VCAM-1 и ММП-9 повышаются у пациентов с летальным исходом, а также при повышении тяжести ОИМ и ХСН. Уровень ММП-9 имеет сильную связь с летальным исходом и повторным ИМ, а VCAM-1 имеют связь сильнее с тяжестью ХСН.

Таким образом, VCAM-1 и ММП-9 – предикторы неблагоприятного исхода ОИМ, ММП-9 – на госпитальном этапе, а VCAM-1 – на амбулаторном. Одновременное определение уровней ММП-9 и VCAM-1 можно использовать для оценки интенсивности воспалительного процесса и риска развития неблагоприятных исходов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ Хаишева Лариса Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: katelnitskay@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2419-4319

Заковряшина Ирина Николаевна – врач-кардиолог, аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-5487-5847

Суроедов Владислав Александрович – аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0001-7850-6544

Шлык Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Самакаев Азат Сафаевич – аспирант каф. терапии ФГБОУ ВО РостГМУ. ORCID: 0000-0002-9127-7253

✉ Larisa A. Khasheva – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: katelnitskay@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2419-4319

Irina N. Zakovryashina – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0001-5487-5847

Vladislav A. Suroedov – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0001-7850-6544

Sergey V. Shlyk – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0003-3070-8424

Azat S. Samakaev – Graduate Student, Rostov State Medical University. ORCID: 0000-0002-9127-7253

## Литература/References

- Kashtalov V, Fedorova N, German A, et al. Lipid metabolism disorders in myocardial infarction patients with preserved left ventricular ejection fraction depending on the presence of obesity. *Atherosclerosis*. 2018;275:e247-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.787
- Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Проф. медицина*. 2014;5:42-52 [Balanova JA, Kontsevaya AV, Shalnova SA, et al. Prevalence of behavioral risk factors of cardiovascular diseases in the Russian population the research results of the ESSE-RF. *Preventive medicine*. 2014;5:42-52 (in Russian)].
- Chumakova GA, Pokutnev AP, Veselovskaya NG. Specifics of myocardial infarction in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;4:75-80. DOI:10.15829/1560-4071-2017-4-75-80
- Wang L, Liu W, He X, et al. Association of overweight and obesity with patient mortality after acute myocardial infarction: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Obes (Lond)*. 2016;40(2):220-8. DOI:10.1038/ijo.2015.176
- Meisinger C, Doring A, Thorand B, et al. Body fat distribution and risk of type 2 diabetes in the general population: are there differences between men and women? The MONICA/KORA Augsburg cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(3):483-9. DOI:10.1093/ajcn/84.3.483
- Ахмедов В.А., Шевченко А.С., Исаева А.С. Современные взгляды на факторы возникновения и прогрессирования атеросклероза. *РМЖ. Мед. обозрение*. 2019;1(2):57-62 [Akhmedov VA, Shevchenko AS, Isaeva AS. Sovremennye vzglyady na faktory vozniknoveniia i progressirovaniia ateroskleroza. *RMZh. Med. obozrenie*. 2019;1(2):57-62 (in Russian)].
- Белокопытова И.С., Москалец О.В., Палеев Ф.Н., Зотова О.В. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 при ишемической болезни сердца. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;4:62-5 [Belokopytova IS, Moskalets OV, Paleev FN, Zotova OV. Diagnosticheskoe znachenie molekul adgezii sICAM-1 i sVCAM-1 pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2013;4:62-5 (in Russian)].
- Касаткина С.Г., Панова Т.Н. Клинико-диагностическое значение изучения комплекса интима-медиа и уровня молекул адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 у больных сахарным диабетом 2 типа. *Рос. кардиол. журн*. 2012;3:47-50 [Kasatkina SG, Panova TN. Intima-media thickness and adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and diagnostic value. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;3:47-50 (in Russian)].
- Шевченко О.П., Природова О.Ф., Шевченко А.О. Клиническое значение растворимого CD40 лиганда у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(7):101-11 [Shevchenko OP, Prirodova OF, Shevchenko AO. Clinical value of soluble CD40 ligand in coronary heart disease patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2006;5(7):101-11 (in Russian)].
- Grachev NI, Krasnikov VE, Turmova EP, et al. Analysis of matrix metalloproteinase 9 [MMP-9], tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 [TIMP-1] and MMP-9/TIMP-1 complex in patients with acute myocardial infarction after percutaneous coronary interventions. *Pacific Medical Journal*. 2018;4:45-8. DOI:10.17238/pmj1609-1175.2018.4.45-48
- Mueller C. Biomarkers and ST-elevation myocardial infarction. *Heart*. 2013;99(16):1143. DOI:10.1136/heartjnl-2013-303667
- Yeh TL, Hsu HY, Tsai MC, et al. Association between metabolically healthy obesity/overweight and cardiovascular disease risk: A representative cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246378. DOI:10.1371/journal.pone.0246378. PMID: 33524067. PMCID: PMC7850496.
- Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (ч. 1). *Вестн. Сев. (Арктич.) федер. ун-та*. Сер.: Мед.-биол. науки. 2016;4:54-66 [Putiatina AN, Kim LB. Vnekletochnyi matriks serdtsa i postinfarktnyi reparativnyi fibroz (ch. 1). *Vestn. Sev. (Arktich.) feder. un-ta*. Ser.: Med.-biol. nauki. 2016;4:54-66 (in Russian)]. DOI:10.17238/issn2308-3174.2016.4.54
- Fang L, Moore XL, Dart AM, Wang LM. Systemic inflammatory response following acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol*. 2015;12(3):305-12. DOI:10.11909/j.issn.1671-5411.2015.03.020. PMCID: PMC4460175.
- Swetha R, Gayen C, Kumar D, et al. Biomolecular basis of matrix metalloproteinase-9 activity. *Future Med Chem*. 2018;10(9):1093. DOI:10.4155/fmc-2017-0236
- Wang Y, Fu R, Wang Z, et al. Assessing the Quality of Care for Patients With Acute Myocardial Infarction in China. *Clin Cardiol*. 2015;38(6):327-32. DOI:10.1002/clc.22405
- Pecherina TB, Barbarash OL. Clinical and prognostic significance of matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(2):84-94. DOI:10.23946/2500-0764-2019-4-2-84-94
- Клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы». М., 2020 [Clinical guidelines "Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram". Moscow, 2020 (in Russian)].

19. Brel NK, Kokov AN, Gruzdeva OV. Advantages and disadvantages of different methods for diagnosis of visceral obesity. *Obesity and Metabolism*. 2019;15(4):3-8. DOI:10.14341/omet9510
20. Zhang R, Jiang F, Chen CS, et al. Serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$ , and MMP-9 in patients undergoing carotid artery stenting and regulation of MMP-9 in a new in vitro model of THP-1 cells activated by stenting. *Mediators Inflamm*. 2015;956082. DOI:10.1155/2015/956082
21. Macías C, Villaescusa R, del Valle L, et al. Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(2):137-44. DOI:10.1016/s0300-8932(03)76837-7. PMID: 12605758.
22. Patel RB, Colangelo LA, Bielinski SJ, et al. Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1 and Incident Heart Failure: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2020;9:22. DOI:10.1161/jaha.120.019390. PMID: 33161805.
23. Жито А.В., Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., и др. Структурные нарушения микроциркуляции у пациентов с ИБС в сочетании с СД 2-го типа и без него. Материалы XXII Научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (Москва, 29 мая 2019 г.). М.: НИЦ «Актуальность РФ», 2019; с. 102-4 [Zhito AV, Belenkov YuN, Privalova EV, et al. Structural microcirculation disorders in patients with coronary artery disease in combination with type 2 diabetes and without it. Materials of the XXII Scientific and Practical Conference "Russian Science in the Modern World" (Moscow, May 29, 2019). Moscow: Research Center "Relevance of the Russian Federation", 2019; p. 102-4 [in Russian]].
24. Tourna AA. Diagnostic significance of the matrix metalloproteinases 9 activity (gelatinase B) in acute coronary syndrome. *Arterial Hypertension*. 2010;16(6):582-6. DOI:10.18705/1607-419X-2010-6
25. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 2004;110(13):1747-53. DOI:10.1161/01.CIR.0000142664.18739.92. PMID: 15381646.

---

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.09.2021

Статья опубликована / Article published: 30.09.2021

---



OMNIDOCTOR.RU