

# Динамика и корреляция уровней матриксных металлопротеиназ сыворотки крови и показателей гликемического статуса у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа

К.м.н. Т.Б. Печерина<sup>1</sup>, д.м.н. В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, д.м.н. О.В. Груздева<sup>1</sup>, А.И. Герман<sup>1</sup>, Р.М. Велиева<sup>1</sup>, Т.С. Петрова<sup>2</sup>, член-корр. РАН О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить связь концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП) (-1, -3, -9) в сыворотке крови с показателями гликемического статуса больных инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД 2).

**Материал и методы:** в рамках проспективного когортного исследования последовательно исследованы уровни ММП и показателей гликемического статуса у 175 пациентов с диагнозом «ИМ с подъемом сегмента ST (ИМnST)» и 87 здоровых добровольцев, составивших группу контроля. Всем пациентам при поступлении проведены коронароангиография и стентирование инфарктозависимой артерии. Оценку концентрации ММП-1, -3, -9 проводили на 1-е и 12-е сут от начала ИМ.

**Результаты исследования:** при оценке госпитальной динамики концентрации ММП было установлено, что значения всех изучаемых ММП на 12-е сут ИМ оказались в 1,1–1,6 раза ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению с показателями 1-х сут заболевания. В группе больных ИМnST с СД 2 концентрация ММП-1 в 1-е сут заболевания оказалась в 1,53 раза ( $p = 0,02$ ), на 12-е сут — в 2,35 раза ( $p = 0,001$ ) выше соответствующих показателей у больных ИМnST без СД 2. Концентрация ММП-9 в 1-е сут у пациентов с ИМnST в сочетании с СД 2 в 1,3 раза превышала соответствующие показатели у больных без СД 2 ( $p = 0,0001$ ). Выявлена достоверная прямая связь между уровнями гликированного гемоглобина (HbA1) и ММП-3 на 1-е ( $r = 0,29$ ,  $p = 0,03$ ) и 12-е сут ( $r = 0,38$ ,  $p = 0,007$ ).

**Выводы:** у пациентов с ИМnST в сочетании с СД 2 регистрируются достоверно более высокие концентрации ММП-3 и -9 по сравнению с таковыми у пациентов без нарушений углеводного обмена. Определена динамика и корреляция уровней ММП-1, -3, -9, и глюкозы крови, HbA1c.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, сахарный диабет, матриксные металлопротеиназы.

**Для цитирования:** Печерина Т.Б., Кашталап В.В., Груздева О.В. и др. Динамика и корреляция уровней матриксных металлопротеиназ сыворотки крови и показателей гликемического статуса у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сахарным диабетом 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;6:17–22.

## ABSTRACT

**Dynamics and correlation of matrix metalloproteinases in serum and glyceamic status indices in patients with ST-elevation myocardial infarction, and type 2 diabetes mellitus**

T.B. Pecherina<sup>1</sup>, V.V. Kashtalap<sup>1,2</sup>, O.V. Gruzdeva<sup>1</sup>, A.I. German<sup>1</sup>, R.M. Velieva<sup>1</sup>, T.S. Petrova<sup>2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University

**Aim:** to evaluate the concentration association of matrix metalloproteinases (MMPs) (-1, -3, -9) in serum with glyceamic status indices in patients with ST-elevation myocardial infarction, depending on the type 2 diabetes mellitus presence.

**Patients and Methods:** MMPs and glyceamic status levels in 175 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and 87 healthy volunteers who formed the control group underwent consistent follow-up within the framework of a prospective cohort study. All patients underwent coronary angiography and infarct artery stenting at admission. The MMP-1, -3, -9 concentrations were evaluated on days 1 and 12 from the myocardial infarction (MI) onset.

**Results:** during hospital dynamics evaluation of MMPs concentration, it was found that all the studied MMPs values on the 12th MI day were 1.1–1.6 times higher ( $p < 0.05$ ) than the first day of the disease. In the group with STEMI with type 2 diabetes mellitus (DM2), the MMP-1 concentration on the first day of the disease was 1.53 times ( $p = 0.02$ ) higher, on the 12th day — 2.35 times ( $p = 0.001$ ) higher than the corresponding indices of patients with STEMI without DM2. Whereas, the MMP-9 concentration on the first day in patients with STEMI in combination with DM2 was 1.3 times higher than the corresponding indices of patients without DM2 ( $p = 0.0001$ ). A reliable direct association was found between the glycated hemoglobin level (HbA1) and MMP-3 on the first ( $r = 0.29$ ,  $p = 0.03$ ) and 12th day ( $r = 0.38$ ,  $p = 0.007$ ).

**Conclusion:** in patients with STEMI in combination with DM2, significantly higher MMP-3 and MMP-9 concentrations were recorded compared with patients without carbohydrate metabolism disorders. A definite association between the blood glucose level, HbA1c, on the one hand, and MMP-1, -3, -9 on the other was determined.

**Keywords:** myocardial infarction, diabetes mellitus, matrix metalloproteinases.

**For citation:** Pecherina T.B., Kashtalap V.V., Gruzdeva O.V. et al. Dynamics and correlation of matrix metalloproteinases in serum and glyceamic status indices in patients with ST-elevation myocardial infarction, and type 2 diabetes mellitus. RMJ. Medical Review. 2019;6:17–22.

Несмотря на то, что за последние несколько лет в большинстве развитых стран отмечается снижение смертности и инвалидизации от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), их вклад в статистику заболеваемости остается превалирующим [1]. Известно, что сахарный диабет 2 типа (СД 2) ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и внезапной сердечной смерти [2, 3]. Более того, около 20–25% пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) имеют ранее или впервые выявленный СД 2 [4]. Пациенты с ОКС в сочетании с СД 2 имеют более высокий риск неблагоприятных исходов, таких как смерть (8,5% против 5,4%), рецидивирующий ИМ или сердечная недостаточность как в раннем, так и в отдаленном периоде наблюдения. Кроме того, в ряде ранее проведенных исследований определяется высокая концентрация биологических маркеров (адипонектина, тропонина, С-реактивного белка, матриксных металлопротеиназ (ММП)-1, -3, -9, N-концевого прогормона натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и др.), а также снижение активности тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) у пациентов с ОКС в сочетании с СД 2 [5].

Использование новых биологических маркеров в диагностике и лечении острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) активно изучается, а данные, полученные в ходе исследований, позволяют расширить понимание тонких механизмов патофизиологии ССЗ. Однако возможности клинического использования новых инструментов ограничены. С учетом высокого риска развития осложнений в группе пациентов с СД 2 актуален поиск новых терапевтических стратегий, направленных на ограничение воспаления в стенке сосудов и снижение уровней воспалительных маркеров, а также ММП в сыворотке крови. Однако до сих пор отсутствуют однозначные данные о влиянии СД 2 на экспрессию ММП.

**Цель исследования** — оценить связь ММП-1, -3, -9 с показателями гликемического статуса больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в зависимости от наличия СД 2.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное когортное исследование последовательно включены 175 пациентов с диагнозом ИМпST. Диагноз ИМ был подтвержден согласно критериям Российского кардиологического общества: начало симптомов не более чем за 48 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие предположить ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент  $\geq 20$  мин, одышка, синкопальное состояние, остановка кровообращения и др.); электрокардиографические изменения, подъем или снижение сегмента ST  $\geq 1$  мм в двух смежных отведениях; предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса; формирование патологического зубца Q; выявление кардиоспецифических маркеров некроза миокарда (общая креатинфосфокиназа — КФК и ее фракция MB, тропонины I и T). Критериями исключения были возраст пациента моложе 18 лет, а также любые клинически значимые состояния, способные изменять уровень изучаемых биохимических маркеров (онкологические и системные заболевания; наличие почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности; острые инфекционные заболевания или обострение хронических; психические заболевания, а также смерть больного в 1-е сут после госпитализации).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сут от начала заболевания проводилось определение концентраций ММП-1, -3 и -9 в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов VCM Diagnostics (США). Измерение уровня HbA1c проводилось быстрым ионообменным методом на 5-е сут госпитализации. Уровень глюкозы в сыворотке венозной крови измеряли при поступлении пациента в стационар, а также на 8-е сут госпитализации (натошак) глюкозооксидазным методом с использованием реактивов «Глюкоза ФС «ДДС». Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью программы Statistica версии 7.0 (StatSoft, Inc, США). Применяли стандартные методы описательной статистики. Полученные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). При распределении данных, отличном от нормального, две независимые группы по количеству признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна — Уитни [6].

Описание группы исследования было опубликовано ранее [6].

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпST составил 61,3 (33; 89) года. Среди 175 больных было 116 (66,3%) мужчин. Наиболее часто у пациентов в анамнезе были следующие заболевания: эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) (76%) и стенокардия напряжения (53,7%), а также хроническая сердечная недостаточность различных функциональных классов (50,3%) (табл. 1). Продолжительность пребывания больных в стационаре составила 14 (12; 16) дней.

**Таблица 1.** Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИМпST

Признаки	Значение
Мужчины, n (%)	116 (66,3)
Женщины, n (%)	59 (33,7)
Возраст, лет	62 (33; 87)
Курение, n (%)	69 (39,2)
СД 2 типа в анамнезе, n (%)	34 (19,4)
Ожирение (ИМТ $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	55 (31,4)
АГ в анамнезе, n (%)	133 (76,0)
ПИКС, n (%)	36 (20,6)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	94 (53,7)
ОНМК, n (%)	15 (8,6)
ХСН, n (%)	88 (50,3)
ИМ передней локализации, n (%)	90 (51,4)
ФВ ЛЖ, %	49 (23; 68)
Класс ОСН по Killip II–IV, n (%)	31 (17,7)

**Примечание.** Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль). Здесь и в таблице 5: АГ — артериальная гипертензия; ИМТ — индекс массы тела; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ИМ — инфаркт миокарда; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ОСН — острая сердечная недостаточность.

Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет, у которых ранее не диагностированы АГ, ИБС, СД, а также без клинически значимой сопутствующей патологии, среди них было 52 (59,8%) мужчины и 35 (40,2%) женщин.

В зависимости от наличия ранее диагностированного и установленного диагноза СД 2 (в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения 2011 г.) [7] пациенты были распределены на 2 группы с наличием и отсутствием СД 2. У всех участников исследования изучали концентрации ММП-1, -3 и -9 в сыворотке крови. Группу больных ИМпСТ в сочетании с СД 2 составили 34 (18,2%) пациента: 25 (73,53%) мужчин и 9 (26,47%) женщин в возрасте 69 (43; 81) лет. По наличию сопутствующих заболеваний (хронической обструктивной болезни легких, хронической почечной недостаточности, язвенной болезни) достоверных различий в группах выявлено не было. При сравнительном анализе клиничко-анамнестических данных группы больных ИМпСТ в зависимости от наличия СД 2 определено, что при СД 2 достоверно чаще выявляются такие факторы сердечно-сосудистого риска, как АГ (91,2% и 72,3%) и ожирение (52,9% и 26,2%). Кроме того, медиана возраста пациентов с ИМпСТ в сочетании с СД 2 достоверно превышала медиану возраста больных ИМпСТ без СД 2 ( $p=0,02$ ). Также у пациентов с ИМпСТ и СД 2 достоверно чаще наблюдались ОНМК в анамнезе (20,6% и 5,7%). Вместе с тем по другим клиничко-анамнестическим характеристикам достоверных различий между группами не было (табл. 2).

При оценке объема терапии на догоспитальном этапе было определено, что большинство (61,8% ( $n=21$ )) пациентов с ИМпСТ в сочетании с СД 2 принимали пероральные гипогликемические препараты. При этом основными на догоспитальном этапе были метформин и производные сульфонилмочевины. Комбинированную пероральную сахароснижающую терапию в сочетании с инсулинами получали 4 пациента (12,8%), 9 (26,4%) больных находились только на гипогликемической диете (табл. 3).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе концентраций ММП в сыворотке крови установлено, что медианные значения этих показателей как в 1-е, так и на 12-е сут ИМпСТ превышают значения аналогичных маркеров в группе здоровых добровольцев. Определено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза в 1-е сут и в 2,7 раза на 12-е сут превышают значения в контрольной группе; ММП-3 — в 1,2 раза (1-е сут) и в 1,4 раза (12-е сут); ММП-9 — в 1,3 (1-е сут) и в 1,4 раза (12-е сут) соответственно. Было установлено, что значения всех изучаемых ММП в сыворотке крови на 12-е сут ИМпСТ оказались в 1,1–1,6 раза ( $p<0,05$ ) выше по сравнению с показателями в 1-е сут заболевания (табл. 4).

Таким образом, у пациентов с ИМпСТ отмечаются достоверно более высокие значения ММП-1, -3 и -9 на протяжении всего госпитального периода заболевания по сравнению со значениями, полученными в контрольной группе. При этом для всех анализируемых ММП характерно повышение их концентрации к 12-м сут госпитального периода.

Определено, что в группе пациентов с ИМпСТ в сочетании с СД 2 при поступлении в стационар закономерно наблюдаются достоверно более высокие концентрации глюкозы ( $p=0,006$ ), HbA1c ( $p=0,03$ ), а также глюкозы крови натощак ( $p=0,0001$ ), чем в группе больных ИМпСТ без СД 2 (табл. 5).

**Таблица 2.** Клиничко-анамнестическая характеристика больных ИМпСТ в зависимости от наличия СД 2 в анамнезе

Признаки	С СД 2 (n=34)	Без СД 2 (n=141)	P
Мужчины, n (%)	25 (26,5)	107 (75,9)	P=0,01
Женщины, n (%)	9 (73,5)	34 (34,1)	P=0,01
Возраст, лет	69 (43; 81)	61 (33; 87)	P=0,02
Курение, n (%)	7 (20,6)	62 (44,0)	P=0,02
Ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> ), n (%)	18 (52,9)	37 (26,2)	P=0,003
АГ в анамнезе, n (%)	31 (91,2)	102 (72,3)	P=0,02
ПИКС, n (%)	8 (23,5)	28 (19,9)	P>0,05
Стенокардия в анамнезе, n (%)	19 (55,9)	75 (53,2)	P>0,05
ОНМК, n (%)	7 (20,6)	8 (5,7)	P=0,005
ХСН, n (%)	19 (55,9)	69 (48,9)	P>0,05
ФВ ЛЖ, %	50,0 (28,0; 50,0)	43,0 (23,0; 68,0)	P>0,05
Класс ОЧН по Killip II–IV, n (%)	5 (14,7)	26 (18,4)	P>0,05

Примечание. Использован статистический критерий Манна – Уитни.

**Таблица 3.** Медикаментозная терапия больных СД 2 на догоспитальном этапе

Вид лечения	Пациенты, n (%)
Пероральные сахароснижающие препараты	21 (61,8)
Комбинированная терапия с инсулином	4 (11,8)
Только диета	9 (26,4)

**Таблица 4.** Концентрации ММП-1, -3, -9 в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами у лиц контрольной группы

Показатели	Контрольная группа, n=87	Больные с ИМпСТ, n=175		P
		1-е сут	12-е сут	
	1	2	3	
ММП-1, пг/мл	0,9 (0,5; 18,6)	1,5 (0,3; 19,5)	2,4 (0,2; 24,0)	P <sub>1,2</sub> =0,002 P <sub>1,3</sub> =0,0001 P <sub>2,3</sub> =0,0001
ММП-3, пг/мл	12,5 (0,2; 65,0)	15,0 (1,2; 86,9)	17,5 (3,8; 208,3)	P <sub>1,2</sub> =0,03 P <sub>1,3</sub> =0,04 P <sub>2,3</sub> =0,0001
ММП-9, пг/мл	86,0 (15,2; 200,0)	109,0 (14,2; 1496,0)	121,6 (1,8; 1868,0)	P <sub>1,2</sub> =0,03 P <sub>1,3</sub> =0,03 P <sub>2,3</sub> =0,045

Примечание. Использован статистический критерий Манна – Уитни.

**Таблица 5.** Лабораторные показатели у больных ИМпСТ в зависимости от наличия СД 2

Показатели	Пациенты с СД 2	Пациенты без СД	P
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	14,1 (5,3; 26,9)	7,67 (4,6; 7,9)	P=0,006
Глюкоза натощак (на 8-е сут госпитализации), ммоль/л	9,0 (5,2; 24,7)	4,4 (3,8; 5,2)	P=0,0001
HbA1c (на 5-е сут), %	6,7 (3,4; 10,6)	4,95 (2,7; 5,8)	P=0,03

Примечание. Использован статистический критерий Манна – Уитни.

В группе больных ИМпСТ с СД 2 концентрация ММП-1 в 1-е сут госпитализации оказалась в 1,53 раза ( $p=0,02$ ), на 12-е сут — в 2,35 раза ( $p=0,001$ ) выше соответствующих показателей у больных ИМпСТ без СД 2. Концентрация ММП-9 в 1-е сут у пациентов с ИМпСТ в сочетании с СД 2 в 1,3 раза превышала концентрации у больных без СД 2 ( $p=0,0001$ ) (табл. 6).

Анализ уровней ММП в зависимости от сахароснижающей терапии выявил следующие закономерности: у пациентов, которые находились только на гипогликемической диете, концентрации ММП-3 в 1-е сут пребывания в стационаре в 1,9 раза ( $p=0,02$ ), на 12-е сут — в 1,3 раза ( $p=0,04$ ) превышали концентрации ММП у пациентов, которые принимали пероральные сахароснижающие препараты.

Вместе с тем в группе пациентов, которые находились на комбинированной сахароснижающей терапии с инсулином на догоспитальном этапе, наблюдались превалирующие концентрации ММП-3 (1-е и 12-е сут) по сравнению с пациентами, принимавшими пероральные противодиабетические препараты (табл. 7).

Аналогичные тенденции выявлены для ММП-9, концентрация которой также была выше у больных, которые находились только на гипогликемической диете ( $p<0,05$ ). Достоверных различий между 3 группами по уровню ММП-1 определено не было. При этом максимальная гликемия при поступлении регистрировалась также в группе пациентов, которые на догоспитальном этапе находились только на гипогликемической диете, — 18,3 (5,2; 28,7) ммоль/л. Однако

**Таблица 6.** Динамика и концентрации МПП-1, -3, -9 у больных ИМпСТ

Время	Пациенты с СД 2 (n=34)	Пациенты без СД (n=141)	P
<b>ММП-1</b>			
1-е сут, пг/мл	2,3 (0,3; 10,6)	1,50 (0,28; 19,54)	$P=0,02$
12-е сут, пг/мл	5,17 (0,21; 15,7)	2,2 (0,26; 24,0)	$P=0,001$
<b>ММП-3</b>			
1-е сут, пг/мл	9,4 (2,9; 42,3)	16,3 (1,2; 86,88)	$P>0,05$
12-е сут, пг/мл	16,2 (4,6; 33,0)	17,69 (3,8; 208,3)	$P>0,05$
<b>ММП-9</b>			
1-е сут, пг/мл	145,09 (23,0; 477,3)	111,48 (21,4; 1868,0)	$P=0,0001$
12-е сут, пг/мл	105,43 (26,0; 651,5)	111,9 (14,16; 1496,0)	$P>0,05$

**Примечание.** Использован статистический критерий Манна – Уитни.

при оценке глюкозы крови натошак ее минимальные концентрации регистрировались в группе больных с комбинированной терапией.

Полученные результаты позволяют предположить, что концентрация ММП зависит не от вида проводимой терапии, а от компенсации СД 2. Проведен корреляционный анализ между значениями HbA1c и ММП-1, -3, -9 в общей группе пациентов, по результатам которого определена достоверная прямая связь между уровнями HbA1c и ММП-3 (1-е сут:  $r=0,29$ ,  $p=0,03$ ; 12-е сут:  $r=0,38$ ,  $p=0,007$ ), а также между

**Таблица 7.** Динамика и концентрация показателей сыворотки крови у больных ИМпСТ с СД 2 в зависимости от вида лечения

Время	Пероральные сахароснижающие препараты (n=21)	Комбинированная терапия с инсулином (n=4)	Только диета (n=9)	P
<b>ММП-1</b>				
1-е сут, пг/мл	4,82 (0,54; 10,6)	2,43 (0,3; 9,0)	1,21 (0,3; 3,24)	$P_{1,2}>0,05$ $P_{1,3}>0,05$ $P_{2,3}>0,05$
12-е сут, пг/мл	9,76 (0,26; 15,7)	4,56 (0,21; 11,88)	5,46 (0,22; 11,4)	$P_{1,2}>0,05$ $P_{1,3}>0,05$ $P_{2,3}>0,05$
<b>ММП-3</b>				
1-е сут, пг/мл	8,6 (2,9; 21,5)	10,6 (6,7; 18,0)	16,3 (3,8; 42,3)	$P_{1,2}=0,04$ $P_{1,3}=0,02$ $P_{2,3}=0,01$
12-е сут, пг/мл	14,3 (5,2; 27,1)	16,0 (7,3; 20,3)	18,0 (4,6; 33,0)	$P_{1,2}=0,04$ $P_{1,3}=0,04$ $P_{2,3}=0,04$
<b>ММП-9</b>				
1-е сут, пг/мл	113,81 (61,0; 226,0)	134,0 (23,0; 477,3)	164,2 (63,0; 311,6)	$P_{1,2}=0,03$ $P_{1,3}=0,002$ $P_{2,3}=0,002$
12-е сут, пг/мл	101,43 (70,0; 651,5)	107,0 (26,0; 542,1)	142,7 (63,0; 395,3)	$P_{1,2}=0,04$ $P_{1,3}=0,002$ $P_{2,3}=0,001$
<b>Другие биохимические показатели</b>				
Глюкоза при поступлении, ммоль/л	15,8 (5,9; 27,3)	16,2 (7,4; 33,6)	18,3 (5,2; 28,7)	$P_{1,2}>0,05$ $P_{1,3}=0,03$ $P_{2,3}=0,02$
Глюкоза натошак, ммоль/л	9,7 (6,6; 15,9)	6,55 (5,8; 13,8)	9,6 (6,6; 15,9)	$P_{1,2}=0,03$ $P_{1,3}>0,05$ $P_{2,3}=0,03$
HbA1c, %	6,2 (3,4; 10,6)	7,1 (4,9; 10,5)	5,9 (4,0; 7,8)	$P_{1,2}=0,04$ $P_{1,3}=0,03$ $P_{2,3}>0,05$

**Примечание.** Использован статистический критерий Манна – Уитни.

уровнями HbA1c и ММП-9 (1-е сут:  $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ; 12-е сут:  $r=0,41$ ,  $p=0,01$ ). При проведении корреляционного анализа в группах пациентов в зависимости от наличия СД выявлено, что имеется аналогичная прямая корреляционная связь между уровнями HbA1c и ММП-3: группа с СД — 1-е сут:  $r=0,34$ ,  $p=0,02$ ; 12-е сут:  $r=0,37$ ,  $p=0,005$ ; группа без СД — 1-е сут:  $r=0,46$ ,  $p=0,001$ ; 12-е сут:  $r=0,28$ ,  $p=0,04$ , а также между уровнями HbA1c и ММП-9: группа с СД — 1-е сут:  $r=0,37$ ,  $p=0,03$ ; 12-е сут:  $r=0,4$ ,  $p=0,01$ ; группа без СД — 1-е сут:  $r=0,29$ ,  $p=0,04$ ; 12-е сут:  $r=0,38$ ,  $p=0,02$ .

Определено, что уровень глюкозы крови (при поступлении) также коррелирует с уровнем ММП-3 (1-е сут:  $r=0,45$ ,  $p=0,001$ ; 12-е сут:  $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ) и ММП-9 (1-е сут:  $r=0,43$ ,  $p=0,04$ ; 12-е сут:  $r=0,4$ ,  $p=0,03$ ). Для ММП-1 статистически значимых связей как с концентрацией глюкозы крови, так и со значениями HbA1c выявлено не было.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* подтвержден тот факт, что некоторые ММП играют ведущую роль в патогенезе дестабилизации атеросклеротической бляшки с последующим ее тромбозом и, как следствие, манифестацией ОКС [8, 9].

При проведении экспериментальных и клинических исследований было установлено, что после ИМ экспрессия ММП повышается уже через несколько часов от начала заболевания [9]. Так, по данным R. Eckart и C. Ueyhara [10], у больных ОКС значительно повышаются плазменные концентрации ММП-1, -2, -9. В ряде экспериментальных и клинических исследований также показано, что продукция ММП-3 и ММП-9 существенно возрастает в течение 1-х сут от начала ИМ и сохраняется в избыточном титре на протяжении всего острого периода ИМ [11, 12]. В работах H. Kai [13] и E. Armstrong [14] доказано достоверное повышение концентраций ММП-1, -2, -9 к 7–14-м сут течения ИМпСТ. Представленные данные согласуются с результатами настоящего исследования, в котором определено, что пациенты с ИМпСТ характеризуются достоверно более высокими значениями ММП-1, -3 и -9 на протяжении всего госпитального периода заболевания по сравнению с группой здоровых лиц соответствующего возраста. При этом для всех анализируемых ММП характерно повышение их концентрации к 12-м сут госпитального периода.

Активно обсуждается возможность использования некоторых ММП в качестве независимых предикторов не только дестабилизации атеросклеротической бляшки, но и маркеров неблагоприятного течения раннего и отдаленного периодов ИМ [14]. Одной из возможных причин повышенной экспрессии ММП у пациентов без ИБС и с ИМ является наличие сопутствующего СД 2. В немногочисленных работах, посвященных изучению ММП у пациентов с ИМ в сочетании с СД 2, получены неоднозначные результаты в отношении ассоциации гликемического статуса пациента с концентрацией ММП.

Данный факт обуславливает актуальность изучения активности ММП у больных ИМ в сочетании с хронической гипергликемией при СД 2 и при «стрессовой» гипергликемии, которая связана с резким повышением секреции катехоламинов, глюкагона, кортизола, гормона роста, активностью креатинкиназы и увеличением площади некроза миокарда [15]. В некоторых исследованиях отмечено, что более чем у половины больных без СД 2 в остром периоде ИМ отмечено повышение уровня глюкозы крови [16].

Существует мнение о том, что не столько сам факт СД 2, сколько наличие хронической гипергликемии является индуцирующим фактором гиперпродукции ММП. В крупных проспективных исследованиях доказано, что прогноз больных ИМ без СД 2 в анамнезе, но с гликемией в остром периоде более 11,1 ммоль/л не отличается от прогноза больных с ранее диагностированным СД 2 [17]. Метаболические нарушения в случае гипергликемии формируют дополнительные факторы риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, что приводит к увеличению смертности и негативно сказывается на прогнозе [17, 18]. В своем исследовании A.K. Death [19] продемонстрировал влияние гипергликемии на экспрессию ММП-1 и -2 в эндотелиальных клетках и ММП-9 в макрофагах. В ранее проведенных исследованиях определено, что СД 2 является независимым предиктором неблагоприятного прогноза течения ближайшего и отдаленного периодов у пациентов с ИМ [17]. S.S. Signorelli et al. [20] в своем исследовании наблюдали более высокие концентрации ММП-2 и -9 в сыворотке крови пациентов с СД 2. При сравнении результатов с аналогичными значениями контрольной группы было установлено, что плазменные уровни ММП-2 были выше у пациентов с СД, в то же время у пациентов без СД достоверных различий не получено. Напротив, в работе A. Parazafiropoulou et al. [21] достоверных различий между концентрациями ММП-2 и -9 у пациентов с СД 2 и без него получено не было. В исследовании приняли участие 120 пациентов, 60 из которых имели СД 2. Плазменные концентрации ММП-2 и -9 не различались в группе пациентов с СД и без него.

Другим доказательством патологических эффектов гипергликемии и экспрессии ММП при ИМ на фоне СД 2 являются данные экспериментального исследования L.K. Bhatt и A. Veeranjaneyulu [22]. Авторы предположили, что гипергликемия при СД может увеличивать экспрессию ММП-2 и -9 при ИМ. С этой целью у самцов крыс линии Вистар в течение 3 нед. провоцировали развитие СД. Затем в конце 6-й нед. наблюдения путем лигирования передней нисходящей коронарной артерии в течение 30 мин вызывали ишемическое повреждение миокарда. При анализе полученных данных оказалось, что частота аритмии, смертность, уровень коллагена и уровень ММП-2 и -9 были значительно выше в группе СД по сравнению с крысами без СД. В исследовании A. Dominguez-Rodrigue [23] доказано, что повышенные концентрации ММП-9 у больных ИМпСТ в сочетании с СД 2 являются неблагоприятным фактором развития госпитальных осложнений. В данное исследование было включено 120 пациентов с ИМпСТ, из которых 48 имели в анамнезе СД 2. Сывороточные уровни ММП-9 были измерены на 1-е сут госпитализации. Первичными конечными точками исследования были сердечная смерть в стационаре и кардиогенный шок. Определено, что средние сывороточные значения ММП-9 были значительно выше среди пациентов с СД по сравнению с пациентами без СД ( $p<0,0001$ ). При проведении многофакторного регрессионного анализа определено, что СД и повышение уровня ММП-9 являются независимыми предикторами конечных точек (смерти и кардиогенного шока) в раннем периоде ИМпСТ.

Следует отметить, что ранее авторами настоящей статьи уже была показана высокая клинико-прогностическая значимость различных факторов воспаления у пациентов с ИМ с проявлением мультифокального атеросклероза или СД [24, 25].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании доказано, что в группе пациентов с СД 2 в госпитальном периоде ИмпСТ регистрируются достоверно более высокие концентрации ММП-3 и -9. Определена статистически значимая корреляционная связь в 1-е сут ИмпСТ между уровнем глюкозы крови, с одной стороны, и уровнями ММП-3, -9, с другой, что свидетельствует о возможном влиянии гипергликемии на экспрессию ММП независимо от наличия в анамнезе СД 2. Кроме того, полученные данные о связи HbA1c с концентрацией ММП-3, -9 могут говорить о том, что уровни ММП потенциально зависят от степени компенсации СД.

Тем не менее доказательств того, что концентрация ММП у больных СД 2 зеркально отражает степень тяжести процесса, нет, т. к. повышенная деградация матрикса может быть проявлением не только хронической гипергликемии, но и других процессов в различных тканях, связанных непосредственно как с течением острого ИМ, так и с СД. Данный факт диктует необходимость дальнейшего изучения потенциального прогностического значения высоких концентраций ММП у больных СД 2.

## Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х; 2009. [Aronov D.M., Lupanov V.P. Atherosclerosis and coronary heart disease: Triad-X; 2009 (in Russ.).]
2. Gregg E.W., Li Y., Wang J. Changes in diabetes-related complications in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2014;370:1514–1523.
3. White W.B., Kupfer S., Zannad F. Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Recent Acute Coronary Syndromes From the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2016;39:1267–1273. DOI: 10.2337/dc16-0303.
4. Liu X., Shi Y., Willis K. Health education for patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMJ Open.* 2017;7: e016857. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016857.
5. Van der Leeuw J., Beulens J.W.J., van Dieren S. et al. Novel Biomarkers to Improve the Prediction of Cardiovascular Event Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Am Heart Assoc.* 2016;5:e003048. DOI: 10.1161/JAHA.115.003048.
6. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашталап В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология.* 2013;53(6):18–24. [Pecherina T.B., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V. et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Assessment of Prognosis in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction During Hospital Stay. *Cardiology.* 2013;53(6):18–24 (in Russ.).]
7. World Health Organisation. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus. World Health Organisation (Geneva) 2011.
8. Tanindil A., Sahinarslan I. A., Elbeg S. et al. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and risk factors, clinical presentation, extent and severity of atherosclerotic coronary artery disease. *Open Cardiovasc. Med. J.* 2011;5:110–116.
9. Zakovicova E., Charvat J., Kukacka J. et al. Circulating serum matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 are not associated with echocardiographic parameters of diastolic function in asymptomatic type 2 diabetic patients. *J. Int. Med. Res.* 2010;38(6):2093–2099.
10. Eckart R., Ueyehara C., Shry E. et al. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J. Interv. Cardiol.* 2004;17:27–31.
11. Biasucci L. M., Niccoli G., Biscione C. et al. Independent prognostic value of C-reactive protein levels for in-hospital death and myocardial infarction in unstable angina. *Circulation.* 2000;102(suppl. II):140.
12. Manginas A., Bei E., Chaidaroglou A. Peripheral levels of matrix metalloproteinase-9, interleukin-6, and C-reactive protein are elevated in patients with acute coronary syndromes: correlations with serum troponin I. *Clin. Cardiol.* 2005;28:182–186.
13. Kai H., Ikeda H., Yasukawa H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998;32:368–372.
14. Armstrong E., Morrow D., Sabatine M. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes. Part IV: Matrix metalloproteinases and biomarkers of platelet activation. *Circulation.* 2006;113:382–385.
15. Nurkic J., Ljuca F., Nurkic M. et al. Biomarkers of plaque instability in acute coronary syndrome patients. *Med. Arh.* 2010;64(2):103–106.
16. Deedwania P., Kosiborod M., Barrett E. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation.* 2008;117:1610–1619.
17. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycaemia: pathophysiological underpinnings. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2008;5(4):260–268.
18. Fuentes B., Castillo J., San José B. et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke the Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) Study. *Stroke.* 2009;40:562–568.
19. Death A.K., Fisher E.J., McGrath K.C.Y. Yue High glucose alters matrix metalloproteinase expression in two key vascular cells: potential impact on atherosclerosis in diabetes. *Atherosclerosis.* 2003;168:263–269.
20. Signorelli S.S., Malaponte G., Libra M. et al. Plasma levels and zymographic activities of matrix metalloproteinases 2 and 9 in type II diabetics with peripheral arterial disease. *Vasc. Med.* 2005;10:1–6.
21. Papazafropoulou A., Perrea D., Moyssakis I. et al. Plasma levels of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 are not associated with arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications.* 2010;24(1):20–27.
22. Bhatt L.K., Veeranjeyulu A. Enhancement of matrix metalloproteinase 2 and 9 inhibitory action of minocycline by aspirin: an approach to attenuate outcome of acute myocardial infarction in diabetes. *Arch Med Res.* 2014;45(3):203–212.
23. Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., M. J. Garcia-M. Gonzalez et al. High serum matrix metalloproteinase-9 level predict increased risk of in-hospital cardiac events in patients with type 2 diabetes and ST segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2008;196:365–371.
24. Барбараш О.Л., Зыков М.В., Кашталап В.В. и др. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010;3(6):20–26. [Barbarash O.L., Zykov M.V., Kashtalap V.V. et al. Evaluation of inflammation factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multifocal atherosclerosis. *Cardiology and Cardiovascular Surgery.* 2010;3(6):20–26 (in Russ.).]
25. Зыков М.В., Зыкова Д.С., Кашталап В.В. и др. Значимость мультифокального атеросклероза для модификации шкалы риска отдаленной смертности GRACE у больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST. *Атеросклероз.* 2012;8(1):14–20. [Zykov M.V., Zyкова D.S., Kashtalap V.V. et al. The significance of multifocal atherosclerosis for GRACE score modification in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2012;8(1):14–20 (in Russ.).]