

DOI 10.23946/2500-0764-2019-4-1-47-55

ВЛИЯНИЕ СТАТИНОВ НА СЫВОРОТОЧНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST

ПЕЧЕРИНА Т.Б.¹, ГРУЗДЕВА О.В.¹, БАРБАРАШ О.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL RESEARCH

EFFECT OF STATINS ON SERUM CONCENTRATION OF INFLAMMATORY MARKERS AND MATRIX METALLOPROTEINASES IN PATIENTS WITH ACUTE ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

TAMARA B. PECHERINA¹, OLGA V. GRUZDEVA¹, OLGA L. BARBARASH^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

²Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

Резюме

Цель. Оценить влияние догоспитального приема статинов на концентрацию маркеров воспаления и матриксных металлопротеиназ (-1, -3, -9) в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы. В проспективное когортное исследование последовательно включены 175 пациентов с диагнозом ИМпST. Средний возраст пациентов в общей группе составил 61,3±8,4 года, из них 116 (66,3 %) мужчин и 59 (33,7%) женщин. Всем больным на 1-е и 12-е сутки инфаркта миокарда проводилось определение сывороточных концентраций интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), С-реактивного белка (СРБ), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) и матриксных металлопротеиназ (ММП) -1, -3, -9 (пг/мл), а также липидных показателей крови. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приема статинов на догоспитальном этапе: без статинов – 136 (77,71%) пациентов, со статинами - 39 (22,29%) пациентов.

Результаты. Определено, что в группе пациентов (n=39), принимавших статины в течение минимум 7 дней до развития ИМпST, определялись достоверно более низкие значения липопротеинов низкой плотности [2,91 (1,31; 5,13) vs 1,34 (0,76; 9,77)] по сравнению с пациентами без предшествующей терапии статинами. При анализе различий концентраций изучаемых биомаркеров в группах пациентов в зависимости от приема статинов на догоспитальном этапе выявлены достоверно более низкие значения провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ФНО-α), а также ММП-9 как на первые, так и на 12-е сутки развития ИМпST в группе пациентов с догоспитальным приемом статинов. При этом концентрация противовоспалительного маркера ИЛ-10 в группе пациентов, принимавших статины на догоспитальном этапе, в 2 раза превышала соответствующие значения группы пациентов без приема статинов.

Заключение. Отсутствие догоспитального приема статинов у пациентов ИМпST ассоциировано с более высокими значениями провос-

палительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ФНО- α), а также ММП-9 на протяжении всего госпитального периода.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, статины, матриксные металлопротеиназы, маркеры воспаления.

English ►

Abstract

Aim. To assess the effect of pre-hospital administration of statins on the levels of inflammatory markers and matrix metalloproteinases in the serum of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods. We consecutively recruited 175 patients with STEMI (116 (66.3%) men and 59 (33.7%) women, average age 61.3 ± 8.4 years). Serum concentrations of interleukins (IL-6, IL-10, IL-12), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and matrix metalloproteinases (MMP-1, -3, -9) as well as blood lipid parameters were evaluated in all patients at the admission and on 12th day after STEMI onset. All the patients were divided into 2 groups depending on pre-hospital use of statins: 136 (77.71%) patients without and 39 (22.29%) patients with statin administration.

Results. As compared to the patients without prior statin treatment, those who used statins ≥ 7 days prior to the development of STEMI had significantly lower values of serum low-density lipoproteins [2.91 (1.31; 5.13) vs 1.34 (0.76; 9.77), respectively], IL-6, CRP, TNF- α , and MMP-9 at both time points. In keeping with these findings, serum level of anti-inflammatory marker IL-10 was two-fold higher in patients taking statins at the pre-hospital stage in comparison with those without statin administration.

Conclusions. The lack of pre-hospital statin administration in patients with STEMI is associated with the higher values of pro-inflammatory markers (IL-6, CRP, TNF- α), and MMP-9 during in-hospital period.

Keywords: myocardial infarction, statins, matrix metalloproteinases, inflammatory markers.

Введение

Несмотря на достигнутые успехи в кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему остаются основной причиной смертности и инвалидизации в большинстве развитых европейских стран, в том числе и в России [1]. Высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с инфарктом миокарда (ИМ), определяют необходимость повышения эффективности прогнозирования его неблагоприятного течения [3, 4]. Активация воспалительной реакции в сосудистой стенке является одним из механизмов негативного влияния традиционных факторов сердечно-сосудистого риска на течение заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом. Клиническая манифестация острого ИМ является результатом совокупности факторов – эндотелиальной дисфункции, ассоциированной с воспалением и повышенной тромбогенностью, приводящих к снижению активности тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1). Эти факторы создают условия для экспрессии матриксных металлопротеиназ, запускающих процесс дестабилизации атеросклеротической бляшки [2]. Известно, что раннее назначение статинов при остром инфаркте миокарда

(ОИМ) обеспечивает потенциал преимуществ в снижении заболеваемости и смертности [3]. Однако остается дискуссионным вопрос о различиях в воспалительном статусе и уровне матриксных металлопротеиназ у пациентов с ОИМ на фоне регулярного приема статинов.

Цель исследования

Оценить влияние догоспитального приема статинов на концентрацию маркеров воспаления и матриксных металлопротеиназ (-1, -3, -9) в сыворотке крови у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Материалы и методы

В проспективное когортное исследование последовательно были включены 175 пациентов с диагнозом ИМпСТ. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Диагноз ИМ был подтвержден согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2007 г.): начало симптомов не более чем за 48 ч до госпитализации; симптомы, заставляющие предположить ИМ (ангинозная боль или ее эквивалент ≥ 20 мин, одышка,

синкопальное состояние, остановка кровообращения и др.); электрокардиографические изменения – подъем или снижение сегмента ST ≥ 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 МВ, тропонины I и T). Критериями исключения были возраст пациента менее 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 первые сутки после госпитализации).

У всех пациентов при поступлении в стационар и в динамике на 12-е сутки от начала заболевания проводилось определение концентраций в сыворотке крови маркеров воспаления (СРБ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12) и ММП-1, 3 и 9 в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов VCM Diagnostics (США). Определение концентраций липидов [липопротеинов низкой плотно-

сти (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ)] проводилось в течение 1-х суток госпитализации в негемолизированной плазме крови с помощью холестеринэстеразного, колориметрического методов и методом осаждения с использованием реактивов «Холестерин ФС «ДДС»», «Триглицериды ФС «ДДС»», «Холестерин ЛПВП» ЗАО «Диакон ДС». Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от приема статинов (7 дней и более) на догоспитальном этапе: 1-я группа (без статинов) – 136 (77,71%) пациентов, 2-я группа (со статинами) – 39 (22,29%) пациентов. Группа контроля была представлена 87 здоровыми добровольцами в возрасте 59 (43; 68) лет, в анамнезе которых ранее не прослеживалось АГ, ИБС, СД, а также клинически значимая сопутствующая патология, из них было 52 (59,8%) мужчины и 35 (40,2%) женщины. Медикаментозное лечение эти лица не получали.

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,

Показатели <i>Indicators</i>	Значения, n (%) <i>Values, n (%)</i>
Мужчины, n (%) <i>Males, n (%)</i>	116 (66,3)
Женщины, n (%) <i>Females, n (%)</i>	59 (33,7)
Возраст, лет <i>Age, years</i>	62 (33; 87)
Курение, n (%) <i>Smoking status, n (%)</i>	69 (39,2)
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе, n (%) <i>Type 2 diabetes mellitus, n (%)</i>	34 (19,4)
Ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м ²), n (%) <i>Obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²), n (%)</i>	55 (31,4)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%) <i>Arterial hypertension, n (%)</i>	133 (76,0)
Постинфарктный кардиосклероз, n (%) <i>Cardiac fibrosis, n (%)</i>	36 (20,6)
Стенокардия в анамнезе, n (%) <i>Angina pectoris, n (%)</i>	94 (53,7)
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%) <i>Stroke, n (%)</i>	15 (8,6)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%) <i>Chronic heart failure, n (%)</i>	88 (50,3)
Инфаркт миокарда передней локализации, n (%) <i>Anterior myocardial infarction, n (%)</i>	90 (51,4)
Фракция выброса левого желудочка, % <i>Left ventricular ejection fraction, %</i>	49 (23; 68)
Класс острой сердечной недостаточности по Killip II-IV, n (%) <i>Acute heart failure, Killip II-IV, n (%)</i>	31 (17,7)

Таблица 1.
Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

Table 1.
Clinicopathological features of the patients

две независимые группы по количественному признаку сравнивали с помощью U-критерия Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациентов в общей группе больных ИМпСТ составил 61,3 (33; 89) года. Из 175 больных было 116 (66,3%) мужчин. Преобладающими анамнестическими факторами риска явились артериальная гипертензия (АГ) — 76% и стенокардия в анамнезе (53,7%), а также проявления хронической сердечной недостаточности (50,3%) (таблица 1). Продолжительность периода пребывания больных в стационаре составила 14±2 дня.

Проанализирован прием регулярной (не менее 7 дней) медикаментозной терапии до момента настоящей госпитализации. Анализ качества медикаментозной терапии у пациентов на догоспитальном этапе продемонстрировал: аспирин принимали 85 пациентов (26,7%), β-адреноблокаторы – 56 пациентов (32,0%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 30 пациентов (17,4%), статины (аторвастатин) принимали 39 пациентов (22,29%) (таблица 2). В рамках данного проспективного регистрового исследования не проводился учет доз статинов, принимавшихся на догоспитальном этапе.

Таблица 2.
Регулярная медикаментозная терапия больных ИМпСТ до госпитализации

Table 2.
Treatment of patients with STEMI before hospitalization

Показатели <i>Indicators</i>	Количество больных <i>Number of patients</i> <i>n = 175</i>	%
Аспирин <i>Aspirin</i>	85	48,57
Клопидогрель <i>Clopidogrel</i>	14	8,0
β-адреноблокаторы <i>Beta-blockers</i>	56	32,0
Ингибиторы ангиотензин- превращающего фермента <i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>	30	17,14
Антагонисты рецепторов ангиотензина II <i>Angiotensin II receptor blockers</i>	3	1,71
Антагонисты кальция <i>Calcium channel blockers</i>	18	10,29
Статины <i>Statins</i>	39	22,29
Нитраты <i>Nitrates</i>	18	10,29
Диуретические препараты <i>Diuretics</i>	10	5,17
Антагонисты альдостерона <i>Antimineralocorticoids</i>	7	4,0
Антиаритмические препараты <i>Antiarrhythmic agents</i>	3	1,71

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано, что липиды сыворотки крови должны оцениваться в течение 24 часов после инфаркта и через 2-3 месяца от ОИМ [4]. Правильная оценка уровня липидов может влиять на иницирование липидснижающей терапии, а именно выбор поколения статинов и их дозировки [5]. Так, в настоящем исследовании определение уровня липидов проводилось в течение 24 часов от начала ИМпСТ. Определено, что ОХ - 5,52 (4,6; 6,6), ЛПНП - 3,22 (2,54; 4,0), ТГ - 1,87 (1,4; 2,68) – имели концентрации вы-

ше рекомендованных значений для пациентов с ишемической болезнью сердца [6].

У больных ИМпСТ в сравнении с пациентами контрольной группы выявлены более высокие концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови (СРБ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-12,) как на первые, так и на 12-е сутки госпитального периода. При этом концентрации ИЛ-10 достоверно между группами не различались (таблица 3). При анализе госпитальной динамики изучаемых маркеров определено, что имеется тенденция к уменьшению концентраций большинства показателей

Показатели Indicators	Контрольная группа Healthy blood donors n = 83	Больные с ИМпСТ Patients with STEMI n = 175		P
		1 сутки At the admission	12 сутки 12 th day after STEMI onset	
		1	2	
ФНО-α, пг/мл TNF-α, pg/mL	0,95 (0,71; 2,61)	1,4 (0,6; 2,8)	1,86 (0,6; 3,36)	p _{1,2} =0,0001 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/mL	0,32 (0,29; 0,36)	0,9 (0,2; 10,6)	0,7 (0,1; 4,4)	p _{1,2} >0,05 p _{1,3} >0,05 p _{2,3} =0,05
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	4,34 (2,03; 18,87)	16,3 (0,65; 73,8)	8,6 (0,1; 115,0)	p _{1,2} =0,0001 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
ИЛ-12, пг/мл IL-12, pg/mL	32,99 (0,31; 61,67)	85,9 (9,8; 94,0)	134,8 (24,9; 180,2)	p _{1,2} =0,0001 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
СРБ, мг/л CRP, mg/L	7,9 (2,5; 15,4)	23,22 (0,56; 95,0)	10,3 (1,3; 100,0)	p _{1,2} =0,0001 p _{1,3} =0,05 p _{2,3} =0,0001

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ФНО-α – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, СРБ – С-реактивный белок

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, TNF-α – tumor necrosis factor, IL – interleukin, CRP – C-reactive protein

Таблица 3. Концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови у больных ИМпСТ в сравнении с результатами пациентов контрольной группы

Table 3. The concentration of inflammatory markers in the serum of patients with STEMI in comparison with healthy blood donors

провоспалительного статуса пациентов к 12-м суткам стационарного лечения. Так, концентрация СРБ к концу госпитального периода была в 2,3 раза меньше (p=0,0001) относительно первых суток ИМпСТ. Аналогичная тенденция выявлена и для ИЛ-6, концентрация которого достоверно снижалась к 12-м суткам в 1,9 раза (p=0,0001). В то же время концентрации ФНО-α и ИЛ-12 возрастали к концу госпитального периода. Так, концентрация ФНО-α в 1,3 раза (p=0,0001), а ИЛ-12 – в 1,6 раза (p=0,0001) превышала аналогичные показатели первых суток ИМ. В связи с этим высокие концентрации ИЛ-12 и ФНО-α к концу периода стационарного лечения могут быть рассмотрены как одни из возможных предикторов не-

благоприятного прогноза в отдаленном периоде у больных после перенесенного ИМпСТ. Достоверной динамики концентраций ИЛ-10 в течение периода стационарного лечения выявлено не было.

При анализе концентраций матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови установлено, что медианные значения этих показателей как на первые, так и на 12-е сутки ИМпСТ превышают значения аналогичных маркеров группы здоровых добровольцев. Определено, что концентрации ММП-1 в 1,7 раза на первые сутки и в 2,7 раза на 12-е сутки превышали значения в контрольной группе; ММП-3 – в 1,2 раза (1-е сутки) и в 1,4 раза (12-е сутки); ММП-9 – в 1,3 (1-е сутки) и в 1,4 раза (12-е сутки) соответственно. При оценке госпитальной

Показатели Indicators	Контрольная группа Healthy blood donors n = 87	Больные с ИМпСТ Patients with STEMI n = 175		P
		1 сутки At the admission	12 сутки 12 th day after STEMI onset	
		1	2	
ММП-1, пг/мл MMP-1, pg/mL	0,9 (0,5; 18,6)	1,5 (0,3; 19,5)	2,4 (0,2; 24,0)	p _{1,2} =0,002 p _{1,3} =0,0001 p _{2,3} =0,0001
ММП-3, пг/мл MMP-3, pg/mL	12,5 (0,2; 65,0)	15,0 (1,2; 86,9)	17,5 (3,8; 208,3)	p _{1,2} =0,03 p _{1,3} =0,04 p _{2,3} =0,0001
ММП-9, пг/мл MMP-9, pg/mL	86,0 (15,2; 200,0)	109,0 (14,2; 1496,0)	121,6 (1,8; 1868,0)	p _{1,2} =0,03 p _{1,3} =0,03 p _{2,3} =0,045

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ММП – матриксные металлопротеиназы

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, MMP – matrix metalloproteinases

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

Table 4. The concentration of matrix metalloproteinases in the serum of patients with STEMI in comparison with healthy blood donors

динамики концентрации ММП было установлено, что значения всех изучаемых биомаркеров в сыворотке крови на 12-е сутки ИМпСТ оказались в 1,1-1,6 раза ($p < 0,05$) выше по сравнению с показателями первых суток заболевания (таблица 4).

При этом в группе пациентов ($n=39$), принимавших статины в течение минимум 7 дней до развития ИМпСТ, определялись достоверно более низкие значения ЛПНП [2,91 (1,31; 5,13) vs 1,34 (0,76; 9,77)] по сравнению с пациентами без предшествующей терапии статинами. Вместе с тем достоверных различий в обеих группах по уровню ОХС, ЛПВП и ТГ выявлено не было (рисунок 1).

При анализе различий концентраций изучаемых биомаркеров в группах пациентов в зависимости от приема статинов на догоспитальном этапе выявлены достоверно более низкие значения провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ФНО- α), а также ММП-9 как на первые, так и на 12-е сутки развития ИМпСТ в группе пациентов с догоспитальным приемом статинов. При этом концентрация противовоспалительного маркера ИЛ-10 в группе пациентов, принимавших статины на догоспитальном этапе, в 2 раза превышала соответствующие значения группы пациентов без приема статинов (таблица 5).

Рисунок 1. Показатели липидного спектра у пациентов с ИМпСТ в зависимости от приема статинов на догоспитальном этапе

Figure 1. Features of lipid profile in patients with STEMI depending on prehospital use of statins

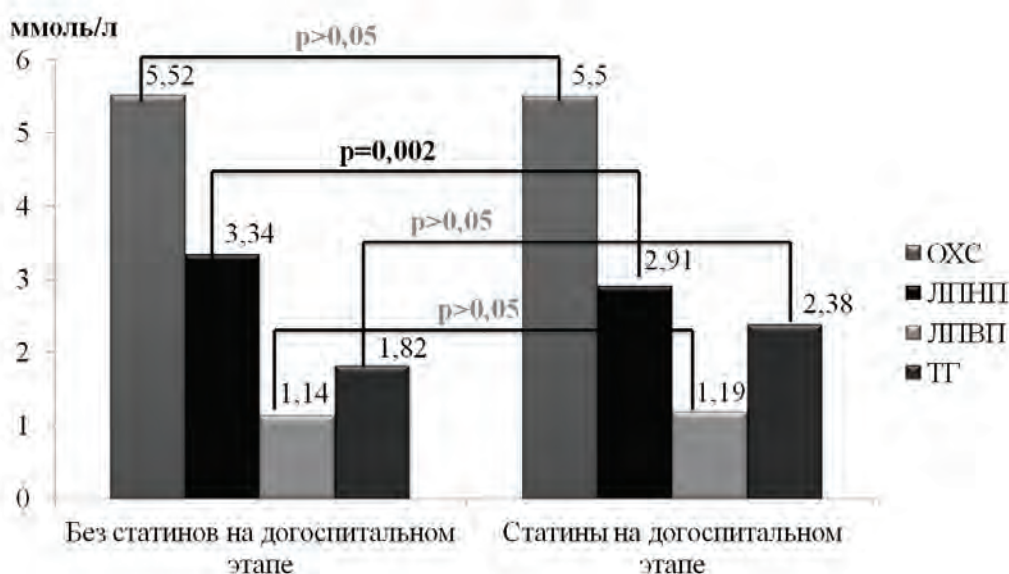


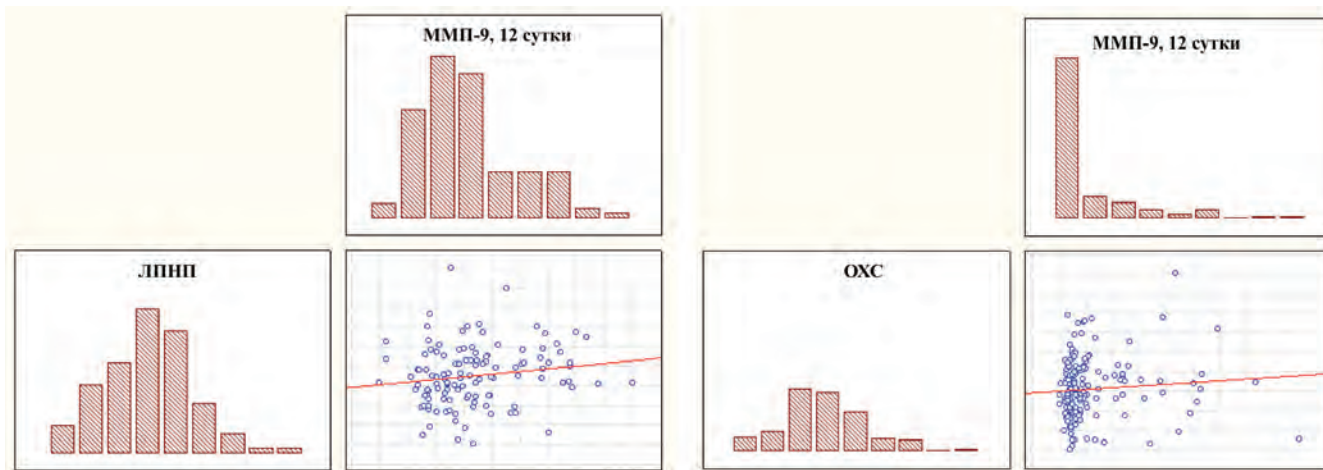
Таблица 5. Концентрации биологических маркеров в сыворотке крови у больных ИМпСТ в зависимости от приема статинов на догоспитальном этапе

Table 5. Concentrations of biomarkers in the serum of patients with STEMI depending on prehospital use of statins

Показатели Indicators	Статины на догоспитальном этапе Pre-hospital use of statins n = 39 (22,29%)		Без статинов на догоспитальном этапе No pre-hospital use of statins n = 136 (77,71%)		P
	1 сутки At the admission	12 сутки 12 th day after STEMI onset	1 сутки At the admission	12 сутки 12 th day after STEMI onset	
	1	2	3	4	
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	0,98 (0,62; 2,68)	1,22 (0,64; 3,36)	1,76 (0,61; 2,8)	2,15 (0,85; 3,32)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,008$
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/mL	1,8 (0,51; 3,98)	1,42 (0,28; 2,67)	0,9 (0,2; 10,6)	0,7 (0,1; 4,4)	$p_{1,3}=0,0001$ $p_{2,4}=0,0001$
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	18,09 (2,46; 47,3)	11,56 (2,77; 46,8)	12,4 (0,65; 73,8)	4,1 (0,1; 115,0)	$p_{1,3}=0,002$ $p_{2,4}=0,0001$
ИЛ-12, пг/мл IL-12, pg/mL	56,34 (17,7; 196,6)	124,0 (38,18; 473,9)	98,5 (9,8; 994,0)	134,75 (24,98; 1068,0)	$p_{1,3}=0,01$ $p_{2,4}>0,05$
СРБ, мг/л CRP, mg/L	20,0 (0,56; 95,0)	6,0 (2,26; 100,0)	26,44 (0,93; 54,97)	12,91 (1,3; 92,0)	$p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}>0,05$
ММП-1, пг/мл MMP-1, pg/mL	1,08 (0,3; 6,9)	2,2 (0,21; 12,06)	1,58 (0,28; 19,54)	2,6 (0,22; 24,0)	$p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}>0,05$
ММП-3, пг/мл MMP-3, pg/mL	14,65 (5,5; 54,2)	17,75 (4,7; 53,4)	15,02 (1,18; 86,88)	17,2 (3,8; 208,3)	$p_{1,3}>0,05$ $p_{2,4}>0,05$
ММП-9, пг/мл MMP-9, pg/mL	120,0 (1,81; 1868,0)	93,6 (47,2; 191,0)	136,62 (25,0; 296,0)	115,7 (14,16; 1496,0)	$p_{1,3}=0,03$ $p_{2,4}=0,01$

ИМпСТ – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ФНО- α – фактор некроза опухоли, ИЛ – интерлейкин, СРБ – С-реактивный белок, ММП – матриксные металлопротеиназы

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction, TNF- α – tumor necrosis factor, IL – interleukin, CRP – C-reactive protein, MMP – matrix metalloproteinases



ИМnST – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST

STEMI – ST-segment elevation myocardial infarction

Рисунок 2.

Взаимосвязь концентраций липидов в сыворотке крови и матриксной металлопротеиназы-9 у больных ИМnST

Figure 2. Correlation of lipid concentrations in serum and matrix metalloproteinase-9 in patients with STEMI

Таким образом, пациенты с ИМnST характеризуются достоверно более высокими значениями 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 суткам госпитального периода.

При проведении корреляционного анализа показателей липидного состава крови и изучаемых биологических маркеров выявлена достоверная корреляционная связь между концентрациями ЛПНП и ИЛ-6 на 12-е сутки ИМnST ($r=0,33$; $p=0,03$); а также ЛПНП и ФНО- α - на 12-е сутки ИМnST ($r=0,48$; $p=0,0009$). Определена также достоверная корреляционная взаимосвязь между концентрациями ЛПНП и ММП-9 на 12-е сутки ИМnST ($r=0,27$; $p=0,03$), а также ОХС и ММП-9 – на 12-е сутки ($r=0,29$; $p=0,03$) (**рисунок 2**). Статистически значимой зависимости между концентрациями ММП-9 и ЛПВП выявлено не было.

Некроз миокарда влечет за собой активацию системы комплемента, свободнорадикального окисления, инициируя цитокиновый каскад (фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-6, ИЛ-1 β и продукцию острофазных белков (СРБ) клетками эндотелия, миоцитами и макрофагами и, как следствие, активацию ММП, достигая пика через 24 часа от начала симптомов заболевания. По результатам проведения многоцентровых исследований получены убедительные данные об общности процессов воспаления и атерогенеза [7]. Некоторыми авторами атеросклероз рассматривается с позиции хронической болезни артериаль-

ной стенки [7]. Это обусловлено вовлечением врожденных и адаптивных иммуновоспалительных механизмов в процесс формирования атеросклеротических бляшек. Клинические исследования доказали, что у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в атеросклеротической бляшке повышено содержание таких маркеров воспаления, как ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, трансформирующий фактор роста- β , ФНО- α , а также деструктивных ММП [7]. Повышение уровня маркеров воспаления ассоциируется с большей частотой возникновения нестабильных форм ИБС [8]. Выявлена прямая зависимость между уровнем показателей воспаления, течением и исходами ОКС [8]. Установлена значимость для оценки прогноза у больных ИМ таких биомаркеров, как СРБ, ФНО- α , NT-proBNP, неоптерина, CD-40L, ИЛ-6, -8, -12, а также некоторых ММП как независимых предикторов повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов со стабильными формами ИБС и у больных ОКС [8].

По данным Han Xue [9], а также P. Libby [10], доказаны воспалительная природа атерогенеза, а также взаимосвязь маркеров воспаления и липидного статуса у пациентов с ИМ. В исследовании J. Pollanen [11] было высказано предположение, что высокая концентрация в сыворотке ММП-9 в сочетании с низким уровнем ЛПВП является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда. В ходе настоящего исследования доказано наличие корреляционной связи между концентрацией ЛПНП и ФНО- α , с одной стороны, и ММП-9 и ЛПНП, с другой. Данный факт свидетельствует о тесной связи нарушений липидного обмена и воспалительной реакции сосудистой стенки в ре-

ализации атеросклероза. С позиции этого является перспективной возможность управления процессом воспаления с использованием статинов. Известно, что при лечении статинами, обладающими гиполипидемическим и плейотропными эффектами, у пациентов с ИБС наблюдается снижение в сыворотке крови концентрации СРБ, ИЛ-6 и ФНО- α [8]. В исследовании MIRACL доказано влияние аторвастатина на снижение концентрации маркеров воспаления у больных ОКС, а также уменьшение частоты возникновения повторных сердечно-сосудистых событий [12].

Заключение

Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о взаимосвязи показателей липидного статуса и концентрации ММП-9, а также маркеров воспаления (ИЛ-6 и ФНО- α) у больных ИМпСТ. Отсутствие догоспитального приема статинов у пациентов с ИМпСТ ассоциировано с более высокими значениями провоспалительных маркеров (ИЛ-6, СРБ, ФНО- α), а также ММП-9 на протяжении всего госпитального периода.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2015-0012 "Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири".

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0546-2015-0012 "Atherosclerosis and its comorbidities. Features of diagnostics and risk management in a large industrial region of Siberia"

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Литература / References:

1. Bertelsen DM, Neergaard JS, Bager CL, Nielsen SH, Secher NH, Svendsen JH, et al. Matrix Metalloproteinase Mediated Type I Collagen Degradation is an Independent Predictor of Increased Risk of Acute Myocardial Infarction in Postmenopausal Women. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 5371. doi: 10.1038/s41598-018-23458-4.
2. Hamed GM, Fattah MF. Clinical Relevance of Matrix Metalloproteinase 9 in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21 (8): 705-711. doi: 10.1177/1076029614567309.
3. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. Serial measurement of lipid profile and inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction. *EXCLI J.* 2015; 14: 517-526. doi: 10.17179/excli2014-671.
4. Chacón-Piñero A, Nogales-Asensio JM, Martínez-Carapeto A, Lledó-Gómez M, Merchán-Cuenda M, Bengla-Limpo B. Current Management of Hyperlipidemia in Patients Discharged With a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69 (1): 83-84. doi: 10.1016/j.rec.2015.09.009.
5. Pitt B, Loscalzo J, Ycas J, Raichlen JS. Lipid levels after acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51 (15): 1440-1445. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.075.
6. Wang WT, Hellkamp A, Doll JA, Thomas L, Navar AM, Fonarow GC, et al. Lipid Testing and Statin Dosing After Acute Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3): e006460. doi: 10.1161/JAHA.117.006460.
7. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond).* 2018; 132 (12): 1243-1252. doi: 10.1042/CS20180306.
8. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egyptian Heart J.* 2015; 67 (2): 89-97. doi:10.1016/j.ehj.2014.11.005.
9. Han X, Zhang Y, Yin L, Zhang L, Wang Y, Zhang H, et al. Statin in the treatment of patients with myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (12): e0167. doi: 10.1097/MD.00000000000010167.
10. Libby P, Ridker MP, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (23): 2129-2138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009.
11. Pollanen PJ, Karhunen PJ, Mikkelsen J, Laippala P, Perola M, Penttilä A, et al. Coronary artery complicated lesion area is related to functional polymorphism of matrix metalloproteinase 9 gene. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21 (9): 1446-1450. <https://doi.org/10.1161/hq0901.095545>.
12. Nordmann A, Schwartz G, Vale N, Bucher HC, Briel M. Cochrane corner: early statin therapy in acute coronary syndromes—what is the clinical benefit? *Heart* 2016; 102 (9): 653-654. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307781.

Сведения об авторах

Печерина Тамара Борзалиевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: набор и обработка материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: научное редактирование.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия.

Вклад в статью: научное консультирование.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Корреспонденцию адресовать:

Печерина Тамара Борзалиевна,
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

Для цитирования:

Печерина Т.Б., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Влияние статинов на сывороточную концентрацию маркеров воспаления и матричных металлопротеиназ в остром периоде инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019. Т. 4, № 1. С. 47-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-1-47-55>

Статья поступила: 25.01.2019г.

Принята в печать: 28.02.2019г.

Authors

Dr. Tamara B. Pecherina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Atherosclerosis Pathophysiology, Division of Atherosclerosis Research, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: recruited the patients; collected the biological samples; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4771-484X

Dr. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Cardiovascular Diagnostics, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: performed the immunoassays; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3729-616X

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation.

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Corresponding author:

Dr. Tamara B. Pecherina,
6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation
E-mail: tb.pechorina@gmail.com

For citation:

Tamara B. Pecherina, Olga V. Gruzdeva, Olga L. Barbarash. Effect of statins on serum concentration of inflammatory markers and matrix metalloproteinases in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019; 4 (1): 47-55. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-1-47-55>