

А.Е. Березин, Т.А. Самура

Роль циркулирующих стромелизинов как предикторов кардиального ремоделирования пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, кардиальное ремоделирование, кардиогемодинамика, стромелизины.

Обследованы 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда и 30 практически здоровых пациентов того же возраста и пола. Выполняли Эхо-КГ и определение циркулирующих уровней ММП-3, ММП-9 и NT-pro-НУП в 1-, 21- и 60-е сутки после возникновения острого Q-инфаркта миокарда. Анализ полученных данных показал, что в первые сутки инфаркта миокарда определяющую роль в модулировании острых изменений внутрисердечной гемодинамики принадлежит NT-pro-НУП, значение которого уменьшается к 60 суткам развития заболевания. На 21 и 60 сутки после формирования инфаркта миокарда концентрации циркулирующих ММП-3 и ММП-9 соответственно демонстрировали наиболее выраженную корреляционную взаимосвязь с контрактильными индексами и показателями, характеризующими негативные изменения геометрии полости левого желудочка. Уровень ММП-3 сохраняет свою ассоциацию с основными показателями кардиального ремоделирования на протяжении всего острого и раннего постинфарктного периодов, что, вероятно, является основанием для будущего использования последнего в качестве индикатора индивидуального риска у пациентов с Q-инфарктом миокарда при краткосрочном наблюдении.

Роль циркулюючих стромелізинів як предикторів кардіального ремоделювання пацієнтів з Q-інфарктом міокарда при короткостроковому спостереженні

А.Є. Березін, Т.О. Самура

Обстежено 85 хворих обох статей з документованим Q-інфарктом міокарда і 30 практично здорових пацієнтів того ж віку і статі. Виконували ЕХО-КГ і визначення циркулюючих рівнів ММП-3, ММП-9 і NT-pro-НУП на 1-, 21- і 60-ту добу після виникнення гострого Q-інфаркту міокарда. Аналіз отриманих даних показав, що в 1 добу інфаркту міокарда визначальну роль у модуляції гострих змін внутрішньосерцевої гемодинаміки належить NT-pro-НУП, значення якого зменшується на 60-ту добу розвитку захворювання. На 21 і 60-у добу після формування інфаркту міокарда концентрації циркулюючих ММП-3 і ММП-9 відповідно демонстрували найбільш виражений кореляційний взаємозв'язок з контрактильними індексами і показниками, що характеризують негативні зміни геометрії порожнини лівого шлуночка. Рівень ММП-3 зберігає асоціацію з основними показниками кардіального ремоделювання протягом всього гострого і раннього постінфарктного періодів, що, ймовірно, є підставою для майбутнього використання останньої як індикатора індивідуального ризику у пацієнтів з Q-інфарктом міокарда при короткостроковому спостереженні.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, кардіальне ремоделювання, кардіогемодинаміка, стромелізин.**Патологія.** – 2011. – Т.8, №3. – С. 17–23

Role of circulating stromelysines as predictors of cardiac remodelling in patients after Q-wave myocardial infarction in short-term follow-up

A.E. Berezin, T.A. Samura

85 patients after Q-wave myocardial infarction (MI) and 30 healthy volunteers were observed. Echocardiogram was made and measurement of circulating levels of biomarkers MMP-3, MMP-9 and NT-pro-BNP was performed at 1st, 21 and 60 day after MI. Analysis of obtained data has shown that NT-pro-BNP plays a determinant role in acute changes of cardiac hemodynamic on 1st day after MI. Value of NT-pro-BNP decreases to 60th day of observation period. On 21 and 60 days after MI concentration of both MMP-3 and MMP-9 showed a prominent interrelation with contractility and cytoarchitectonics indexes of left ventricle. MMP-3 level has preserved its association with cardiac remodelling parameters during acute and early postinfarction periods as a possible indicator of individualized risk factor in patients with Q-wave MI during short-term observation period.

Key words: Q-wave myocardial infarction, cardiac remodelling, hemodynamic, stromelysines.**Pathologia.** 2011; 8(3): 17–23

Интенсивность процессов кардиального ремоделирования во многом определяют величину индивидуального кардиоваскулярного риска у пациентов в острый и ранний постинфарктный периоды [11], сохраняя свою взаимосвязь с величиной общей и внезапной смерти, а также частотой возникновения впервые выявленной сердечной недостаточности (СН) [6]. Репозиция внеклеточного матрикса часто рассматривается как детерминирующая составляющая изменения пространственной архитектоники сердца не только непосредственно после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), но и в относительно отдаленный период [16]. Важную роль в этих процессах играют стромелизины,

реализующие свою активность против широкого спектра компонентов внеклеточного матрикса, таких как протеогликаны, ламинины, фибронектин, витронектин и некоторые типы коллагенов [5]. Ранее в экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что представители стромелизинов ММП-3 и ММП-9, способствующие деградации широкого круга различных субстратов (желатин I, III, IV и V типов, а также коллаген III, IV, IX и X типов), принимают непосредственное участие в репозиции внеклеточного каркаса сердца в острый и постинфарктный периоды [7,10]. В клинических условиях избыточный уровень ММП-3 и ММП-9 тесно коррелировал с выраженностью постинфарктной

нейрогуморальной активации, а также показателями общей и сердечно-сосудистой смерти, в том числе и вследствие острой СН и разрыва стенки миокарда левого желудочка (ЛЖ), при 3-недельном наблюдении [9,12,17]. Вместе с тем, параллельные фазовые изменения и значение ММП-3, ММП-9 и NT-pro-НУП как индикаторов кардиального ремоделирования ЛЖ в острый и ранний постинфарктный периоды ранее не анализировали.

Цель работы

Изучение роли циркулирующих стромелизинов ММП-3 и ММП-9 как индикаторов кардиального ремоделирования у пациентов с Q-инфарктом миокарда в остром и раннем постинфарктном периодах.

Пациенты и методы исследования

В исследование включены 85 больных обоего пола с документированным Q-инфарктом миокарда и 30 практически здоровых пациентов того же возраста и пола. Характеристика пациентов, включенных в исследование, приведена в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

Характеристики	п	%
Всего больных	85	100
Возраст, годы	56,89±9,29	
Мужской пол	47	55,3%
Локализация участка некроза		
Передняя стенка ЛЖ	56	65,9%
Боковая стенка ЛЖ	41	48,2%
Верхушка ЛЖ	6	7%
Задняя стенка ЛЖ	38	44,7%
Базальные отделы ЛЖ	8	9,4%
Анамнестические данные		
ИМ в анамнезе	15	17,6%
Стенокардия напряжения в анамнезе	18	21,2
Хроническая СН I-II ФК NYHA	4	4,7%
Сахарный диабет 2 типа	8	9,4%
АГ	52	61,2%
Гиперлипидемия	28	32,9%
Приверженность к курению	14	16,4%
Отягощенный семейный анамнез по раннему возникновению ИБС	6	7,1%
Факторы риска неблагоприятного исхода при госпитализации		
GRACE индекс	113±27	
Класс острой СН выше I (по Killip)	12	14,1%
Вентрикулярная (устойчивая и не устойчивая) тахикардия	10	11,8%
Реваскуляризационные процедуры при госпитализации		
ТЛТ	54	63,5%
Ургентная перкутантная ангиопластика	16	18,8%
Стентирование (металлический стент)	9	10,6%
Медикаментозная терапия при выписке		
Ацетилсалициловая кислота	82	96,4%
Клопидогрель	76	89,4%
Статины	71	83,5%
Бета-адреноблокаторы	68	80%
ИАПФ/АРА	77	90,6%
Метформин	6	7,1%
Инсулин	2	2,4%

Диагноз Q-ИМ документирован в соответствии с диагностическими критериями, ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction, включая увеличение содержания МВ-КФК плазмы крови в 2 и более раза выше лимита допустимых значений, тропонина I (Advia Centaur Troponin-I assay; Siemens) в пределах первых 30 часов после появления первых симптомов ангинозной боли, превышающей 20 минут или появление нового патологического зубца Q – диагностически значимой элевации сегмента ST на ЭКГ в 3 и более подтверждающих друг друга отведениях [18].

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

В качестве критериев исключения использовали неконтролируемую артериальную гипертензию (АГ) и сахарный диабет, СН III-IV ФК, ФВ ЛЖ менее 39%, тяжелые заболевания печени и почек, способные оказать самостоятельно влияние на клинические исходы, онкологические заболевания, симптоматическую АГ, ИМТ более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3-х недель до момента скрининга пациента, перенесенный инфаркт миокарда в течение 30 суток до включения в исследование, перенесенный геморрагический мозговой инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3-х месяцев до включения в исследование, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², уровень С-реактивного протеина более 10 мг/дл, наличие традиционных противопоказаний к применению нефракционированного или низкомолекулярного гепарина, тромболитической терапии (ТЛТ), кардиогенный шок и потребность в проведении аортальной баллонной контрпульсации на протяжении 72-х часов до подписания информированного согласия, атриовентрикулярная блокада II-III степени, постоянная форма фибрилляции предсердий.

После подписания информированного согласия всем пациентам проведено общеклиническое исследование, эхокардиография, доплерография трансмитрального кровотока, а также взяты образцы крови в день поступления в клинику, документация диагноза острый Q-инфаркт миокарда, а также на 21-е и 60-е сутки. Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в соответствии с Хельсинской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Оценку кардиогемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии по общепринятому методу [3] на

аппарате Vivid 3 expert (General Electric, США) в М- и В-режимах эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчика P5 MHz. Из апикальной 4-камерной позиции проводили запись трансмитрального потока с помощью импульсно-волновой доплерографии синхронно с II стандартным отведением ЭКГ. Строблируемый объем располагали в полости ЛЖ на 1,5 см ниже точки смыкания створок митрального клапана. После регистрации кривой потока проводили измерения доплерографических характеристик не менее чем в 3 кардиоциклах с последующим расчетом среднего значения [2].

Конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический (КСО) объемы ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров (Asmi M.H., Walsh M.J.). Оценивали следующие показатели центральной гемодинамики: ударный объем ЛЖ (УО), ФВ ЛЖ, максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е), максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ (А), конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД ЛЖ), конечно-диастолический объем левого предсердия (КДО ЛП), конечно-систолический объем левого предсердия (КСО ЛП), фракция выброса левого предсердия (ФВ ЛП), толщина межжелудочковой перегородки в систолу ($T_{\text{дМЖП}}$) и диастолу ($T_{\text{дМЖП}}$), толщина задней стенки ЛЖ в систолу ($T_{\text{дЗСЛЖ}}$) и диастолу ($T_{\text{дЗСЛШ}}$), продольный размер ЛЖ от основания митрального клапана до верхушки ЛЖ в систолу (L_s) и диастолу (L_d), размеры ЛЖ соответственно его короткой оси в систолу (R_s) и диастолу (R_d).

На основе полученных данных рассчитывали показатели:

- доплерографический индекс (ДИ) по формуле:

$$\text{ДИ} = E / A,$$

где Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения;

А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения.

- индекс диастолической сферичности ($ИС_d$);
- индекс систолической сферичности ($ИС_s$);
- индекс относительной толщины стенки ЛЖ по формуле:

$$2H/D = T_{\text{дМЖП}} + T_{\text{дЗСЛЖ}} / R_d,$$

где R_d – конечно-диастолический размер ЛЖ;

- индекс миокардиального стресса (МС) ЛЖ по формуле:

$$\text{МС} = \text{АД}_{\text{сисг}} \times R_s / L_s \times T_{\text{дЗСЛЖ}} \times \{1 + T_{\text{дЗСЛШ}} / R_s\},$$

где R_s – конечно-систолический размер ЛЖ.

Для всех пациентов с документированным ИМ рассчитан прогностический индекс GRACE в соответствии с действующими соглашениями [1] при поступлении в стационар, а также на 21- и 60-й день после перенесенного ИМ.

Образцы крови для последующего определения

уровней ММП-3, ММП-9, NT-pro-НУП отбирали непосредственно после верификации диагноза, а на 21- и 60-й день – в утренние часы (7.00–8.00). Содержание ММП-3, ММП-9, а также NT-pro-НУП измерено с помощью техники ELISA с использованием наборов фирмы R&D Systems и Roche Diagnostics соответственно. Наименьшие детектируемые концентрации для последних определяли как 2 σ выше нулевой отметки, показатели составляли 0,02 нг/мл, 0,14 нг/мл и 0,10 пмоль/л соответственно. Перекрестных реакций между изоформами ММП не было.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов статистических программ «Statistica 6.0» (№AXXR12D833214FAN5). Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для каждой из непрерывных величин, в зависимости от их типа распределения, определяли либо среднее (М) и стандартное отклонение (σ), либо медиану и квартили распределения. При сравнении групп больных с ОКС и со СС по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп в 1-е и последующие (21- и 60-е) сутки применяли парный критерий Вилкоксона. Для анализа таблиц сопряженности 2×2 применяли двусторонний точный критерий Фишера. Для проверки гипотезы об идентичности распределений показателей в динамике использовали критерий Фридмана. Множественные сравнения значений параметров в динамике проводили методом Ньюмена-Кейлса. Для изучения взаимосвязи переменных применяли методы регрессионного и корреляционного анализа. Если не удавалось установить нормальность распределения хотя бы одного из сравниваемых показателей, использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что уровень системного АД у пациентов с ИМ превышал таковые у здоровых лиц, достигая достоверных отличий в первые и 21-е сутки заболевания (табл. 2). Среди больных с ИМ величина ЧСС достоверно снижалась по сравнению с референсными значениями на 21-е и 60-е сутки наблюдения. Полученные данные являются следствием превалирования в группе наблюдения пациентов с АГ (61,2%), а также широким использованием бета-адреноблокаторов (80%), оказывающих отрицательный хронотропный эффект.

Вместе с тем, начиная с первых суток после формирования зоны некроза у пациентов наблюдали признаки ранней постинфарктной дилатации полости ЛЖ в сочетании с достоверным снижением глобальной величины ФВ ЛЖ на фоне относительно стабильного УО ЛЖ. При этом, средние значения КДД ЛЖ в первые сутки после возникновения ИМ достоверно возрастали, достигая максимальных величин к 21-м, а затем проявляли тенденцию к некоторому снижению.

Основные кардиогемодинамические характеристики у пациентов в острый и постинфарктный период по сравнению со здоровыми лицами (M±m)

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные с ИМ (n=85)		
		1-е сутки	21-е сутки	60-е сутки
АД сист., мм рт. ст.	125,3±4,94	138,3±5,11; P ₁₋₂ <0,05	133,4±3,90; P ₁₋₃ <0,05	130,6±4,27
АД диаст., мм рт. ст.	73,6±3,10	85,9±4,25	79,5±4,08	77,3±4,19
ЧСС, уд. в 1 мин	68,7±5,12	78,8±4,77	62,2±3,15 P ₂₋₃ <0,05	61,5±4,80 P ₂₋₄ <0,05
КДО ЛЖ, мл	126,80±3,88	156,95±4,17; P ₁₋₂ <0,01	160,30±5,39; P ₁₋₃ <0,001	161,52±4,17; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,05
КСО ЛЖ, мл	47,30±4,21	80,15±3,22; P ₁₋₂ <0,001	88,40±2,70; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,05	89,95±2,80; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,05
УО, мл	79,50±4,10	76,80±3,75	72,26±3,61	71,57±3,54; P ₁₋₄ <0,05;
ФВ ЛЖ, %	62,70±3,52	48,90±2,90; P ₁₋₂ <0,001	45,10±2,80; P ₁₋₃ <0,001	44,30±2,60; P ₁₋₄ <0,001
КДД ЛЖ, мм рт. ст.	6,31±1,17	12,43±0,90; P ₁₋₂ <0,001	14,93±0,74; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,001	12,50±0,82; P ₁₋₄ <0,001
КДО ЛП, мл	37,20±2,20	64,90±2,71; P ₁₋₂ <0,001	66,50±2,90 P ₁₋₃ <0,001	67,90±3,68; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,001
КСО ЛП, мл	14,90±1,77	32,67±2,58; P ₁₋₂ <0,001	34,20±2,51 P ₁₋₃ <0,001	35,15±2,21; P ₁₋₄ <0,001
ФВ ЛП, %	59,9±1,90	56,60±1,95; P ₁₋₂ <0,02	48,57±2,10 P ₁₋₃ <0,01; P ₂₋₃ <0,05	48,2±2,0; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,02
ДИ, ед.	1,27±0,12	0,746±0,052; P ₁₋₂ <0,001	1,12±0,094; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,001	1,17±0,10; P ₁₋₄ <0,001; P ₂₋₄ <0,001
2H/D, ед.	0,41±0,04	0,31±0,070	0,29±0,050; P ₁₋₃ <0,01	0,28±0,060 P ₃ <0,01; P ₁₋₄ <0,05
МС, ед.	86,20±15,66	196,50±44,90; P ₁₋₂ <0,001	215,6±50,1 P ₁₋₃ <0,001	253,8±49,2; P ₁₋₄ <0,001

Динамика объемных характеристик полости ЛП была близка к таковой у ЛЖ. Вместе с тем, формирование дилатации полости ЛП и прогрессирующая утрата контрактильных качеств последней тесно ассоциировались с увеличением ДИ. Инициальным ответом на формирование зоны некроза явилось его достоверное снижение в первые сутки ИМ. Указанные изменения свидетельствуют о постепенной утрате систолической функции ЛП на фоне повышения КДД ЛЖ и сферической трансформации полости ЛЖ, что негативно отразилось на динамике 2H/D и МС. Полученные данные свидетельствуют о существовании тренда в направлении снижения величины 2H/D, достигающего наименьших значений к 60-м суткам после возникновения заболевания. Напротив, достоверное повышение МС отмечено уже в первые сутки острого ИМ, а на протяжении последующих 2 месяцев средние значения этого параметра проявляли лишь тенденцию к увеличению.

Содержание биологических маркеров у пациентов в острый и постинфарктный период по сравнению со здоровыми лицами представлено в таблице 3. Как видно из полученных данных, уровень ММП-3 прогрессивно возрастает более чем в 2,4 раза по сравнению со здоровыми лицами уже в 1 сутки после возникновения острого Q-ИМ, достигая максимальных значений к 21-м суткам заболевания, затем медленно снижается, оставаясь на избыточном уровне в раннем постинфарктном периоде. Циркулирующая концентрация ММП-9 также достоверно возрастала в первые 3 недели острого ИМ, а затем проявляла отчетливую тенденцию к регрессии, сохраняясь на достоверно более высоком уровне по сравнению со здоровыми лицами к 60-м суткам заболевания. При этом достоверных различий между содержанием ММП-9 в первые и 21-е сутки острого Q-ИМ не получено. Обращает на себя внимание факт, что концентрация NT-pro-НУП оказывалась достоверно выше по сравнению с

Содержание биологических маркеров у пациентов в острый и постинфарктный период по сравнению со здоровыми лицами (M±m)

Показатели	Здоровые лица (n=30)	Больные с ИМ (n=85)		
		1-е сутки	21-е сутки	60-е сутки
ММП-3, нг/мл	3,1±0,44	7,6±2,20; P ₁₋₂ <0,01	12,3±2,80; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,01	8,9±2,50; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,05
ММП-9, нг/мл	7,2±1,10	16,7±5,10; P ₁₋₂ <0,001	20,9±4,80; P ₁₋₃ <0,001	12,2±3,60; P ₁₋₄ <0,05
NT-pro-НУП, пмоль/л	77±25	315±180; P ₁₋₂ <0,001	826±204; P ₁₋₃ <0,001; P ₂₋₃ <0,01	470±103; P ₁₋₄ <0,001; P ₃₋₄ <0,01

контрольными значениями в 1 сутки ИМ, сохраняя тренд в отношении прогрессивного увеличения к 21-м суткам заболевания. В последующем отмечено статистически значимое снижение плазменной концентрации NT-pro-НУП на протяжении всего постинфарктного периода, однако абсолютные значения последнего достоверно превышали таковые у здоровых лиц.

Таким образом, в первые 3 недели после возникновения острого Q-ИМ все изученные биологические маркеры биомеханического стресса определялись в возрастающих концентрациях в крови обследованных

больных, проявляя отчетливую тенденцию к реверсии к исходу раннего постинфарктного периода. Циркулирующие уровни ММП-3, ММП-9 и NT-pro-НУП к 60-и суткам не восстанавливались и достоверно отличались от таковых, полученных в первые сутки развития заболевания.

При пошаговом регрессионном анализе оказалось, что между содержанием биологических маркеров биомеханического стресса и показателями внутрисердечной гемодинамики и пространственной конфигурации полости ЛЖ и ЛП имеется тесная взаимосвязь (табл. 4). Обращает

Таблица 4

Взаимосвязь между содержанием биологических маркеров биомеханического стресса и показателями внутрисердечной гемодинамики и пространственной конфигурации полости ЛЖ и ЛП. Результаты пошагового регрессионного анализа

Показатели	Характеристики					
	ММП-3		ММП-9		NT-pro-НУП	
	r	P	r	P	r	P
1-е сутки острого ИМ						
КДО ЛЖ	0,38	<0,05	0,30	<0,05	0,50	<0,05
КСО ЛЖ	0,40	<0,01	0,38	<0,05	0,58	<0,01
ФВ ЛЖ	-0,42	<0,01	-0,44	<0,02	-0,44	<0,01
КДД ЛЖ	0,40	<0,05	0,40	<0,001	0,42	<0,05
ФВ ЛП	0,42	<0,05	0,43	<0,05	0,54	<0,05
ДИ	-0,26	<0,05	-0,22	<0,05	-0,23	<0,05
2Н/D	0,24	<0,01	0,20	<0,05	0,22	<0,01
МС	0,58	<0,001	0,56	<0,01	0,54	<0,001
21-е сутки ИМ						
КДО ЛЖ	0,48	<0,05	0,32	<0,05	0,42	<0,05
КСО ЛЖ	0,52	<0,05	0,40	<0,01	0,46	<0,05
ФВ ЛЖ	-0,48	<0,001	-0,44	<0,01	-0,42	<0,05
КДД ЛЖ	0,44	<0,05	0,38	<0,05	0,36	<0,01
ФВ ЛП	0,56	<0,05	0,44	<0,05	0,50	<0,05
ДИ	0,36	<0,05	0,26	<0,05	0,22	<0,01
2Н/D	0,26	<0,001	0,20	<0,05	0,22	<0,05
МС	0,60	<0,01	0,50	<0,05	0,38	<0,05
60-е сутки ИМ						
КДО ЛЖ	0,38	<0,05	0,40	<0,01	0,40	<0,05
КСО ЛЖ	0,42	<0,001	0,46	<0,001	0,40	<0,05
ФВ ЛЖ	-0,40	<0,05	-0,44	<0,01	-0,38	<0,05
ФВ ЛП	0,44	<0,05	0,46	<0,05	0,46	<0,05
КДД ЛЖ	0,36	<0,05	0,42	<0,05	0,32	<0,05
ДИ	0,38	<0,05	0,40	<0,05	0,20	<0,05
2Н/D	0,29	<0,05	0,34	<0,05	0,22	<0,05
МС	0,56	<0,05	0,56	<0,05	0,38	<0,05

на себя внимание факт, что в 1 сутки острого ИМ концентрация NT-pro-НУП проявляла наиболее отчетливую взаимосвязь с показателями кардиогемодинамики. Напротив, на 21- и 60-е сутки развития заболевания именно уровни ММП-3 и ММП-9 соответственно демонстрировали наиболее выраженную взаимосвязь как с контрактильными индексами, так и с показателями, характеризующими негативные изменения геометрии полости ЛЖ.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о существовании тесной взаимосвязи между биологическими маркерами биомеханического стресса (ММП-3, ММП-9 и NT-pro-НУП) у пациентов с ИМ в острый и постинфарктный период. Вместе с тем, в 1 сутки развития заболевания определяющая роль в модулировании острых изменений внутрисердечной гемодинамики принадлежит NT-pro-НУП, значение которого уменьшается к 60-м суткам периода наблюдения. Описанные фазовые изменения концентраций ММП-3 и ММП-9 позволяют использовать их в качестве индикаторов ранней постинфарктной дилатации ЛЖ, снижения систолической функции ЛЖ и ЛП, повышения «жесткости» стенки миокарда и нарушения его пассивно-эластических качеств. В первые 3 недели острого ИМ уровень циркулирующего стромелизина-1 (ММП-3) в большей мере соотносится с выраженностью постинфарктной дилатации, тогда как концентрация ММП-9, вероятно, чаще отражает объем зоны инфарктирования и его влияние на пассивно-эластические качества миокардиальной стенки. Близкие результаты получены и другими исследователями, однако сопоставление фазовых изменения трех основных биомаркеров биомеханического стресса не проводили [6,8,13,14]. Тем не менее, некоторые исследователи высказывали предположения о том, что совместное использование 2 и более маркеров биомеханического стресса, включая ММП-3/ММП-9 и NT-pro-НУП, могут повысить надежность оценки выраженности кардиального ремоделирования в первые 3 недели после возникновения документированного некроза миокарда [4,9,15]. С нашей точки зрения, наиболее реальным кандидатом для оценки 2-месячного индивидуального кардиоваскулярного риска у пациентов, перенесших Q-ИМ, может служить именно ММП-3. Концентрация последней сохраняет свою ассоциацию с основными показателями кардиального ремоделирования на протяжении всего острого и раннего постинфарктного периодов.

Выводы

Циркулирующие уровни ММП-3, ММП-9 и NT-pro-НУП в первые 3 недели после возникновения острого Q-ИМ определялись в возрастающих концентрациях в крови обследованных больных, проявляя отчетливую тенденцию к реверсии к исходу раннего постинфарктного периода, не достигая референсных значений.

В первые сутки инфаркта миокарда определяющая роль в модулировании острых изменений внутрисердечной гемодинамики принадлежит NT-pro-НУП, значение которого уменьшается к 60-м суткам развития заболевания.

На 21- и 60-е сутки после формирования инфаркта миокарда концентрации циркулирующих ММП-3 и ММП-9 соответственно демонстрировали наиболее выраженную корреляционную взаимосвязь с контрактильными индексами и показателями, характеризующими негативные изменения геометрии полости ЛЖ.

Уровень ММП-3 сохраняет свою ассоциацию с основными показателями кардиального ремоделирования на протяжении всего острого и раннего постинфарктного периодов, что, вероятно, является основанием для будущего его использования в качестве индикатора индивидуального риска у пациентов с Q-ИМ при краткосрочном наблюдении.

Литература

1. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry / Eagle K. A., Lim M. J., Dabbous O. H. [et al.] // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2727–2733
2. Appleton C.P. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study / C.P. Appleton, L.C. Hatle, R.L. Popp // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 12. – P. 426–440.
3. Asmi M.H. A practical guide to echocardiography / M.H. Asmi, M.J. Walsh. – London : Chapman & Hall Medical, 1995. – 260 p.
4. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9 or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure / George J., Patal S., Wexler D. [et al.] // Am. Heart J. – 2005. – Vol. 150. – P. 484–487.
5. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / van den Borne S.W., Cleutjens J.P., Hanemaaijer R. [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2009. – Vol. 18. – P. 37–43.
6. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction / White H.D., Norris R.M., Brown M.A. [et al.] // Circulation. – 1987. – Vol. 76. – P. 44–51.
7. Matrix metalloproteinase expression in cardiac myocytes following myocardial infarction in the rabbit / Romanic A.M., Burns-Kurtis C.L., Gout B. [et al.] // Life Sci. – 2001. – Vol. 68. – P. 799–814.
8. Matrix metalloproteinase-1 and coronary atherosclerotic plaque rupture / Guo A., Wei L., Shi H. [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2000. – Vol. 29. – P. 263–266.
9. Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / Dhillon O.S., Khan S.Q., Narayan H.K. [et al.] // Clin. Science. – 2010. – Vol. 118. – P. 249–257.
10. Mori S. Differential expression of MMPs and TIMPs in moderate and severe heart failure in a transgenic model / S. Mori, G. Gibson, C.F. McTiernan // J Card Fail. – 2006. – Vol. 12. – P. 314–325.
11. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 1161–1172.
12. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease / Wu T.C., Leu H.B., Lin W.T. [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 35. – P. 537–545.
13. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective

-
- cohort study / Kelly D., Cockerill G., Ng L. L. [et al.] // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 711–718.
14. Plasma MMP-9 and MMP-2 following acute myocardial infarction in man: correlation with echocardiographic and neurohumoral parameters of left ventricular dysfunction / Squire I.B., Evans J., Ng L.L. [et al.] // J. Card. Fail. – 2004. – Vol. 10. – P. 328–333.
15. Relationships between plasma levels of matrix metalloproteinases and neurohormonal profile in patients with heart failure / Yan A.T., Yan R.T., Spinale F.G. [et al.] // Eur. J. Heart Failure. – 2008. – Vol. 10. – P. 125–128.
16. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling / Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S.H. [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1020–1027.
17. Targeted deletion of MMP-2 attenuates early LV rupture and late remodeling after experimental myocardial infarction / Hayashidani S., Tsutsui H., Ikeuchi M. [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. H1229–235.
18. Thygesen K. Universal Definition of Myocardial Infarction / Thygesen K., Alpert J.S., White H. D. on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2634–2653.
-

Сведения об авторах:

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

Самура Т.А. аспирант каф. внутренних болезней-2 ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Самура Татьяна Александровна. 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского, 26, ЗГМУ, каф. внутренних болезней-2.

Тел.: (061) 766 00 70.