

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2012
УДК 616.127-005.8-076.008.9

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9
ДЛЯ РАЗВИТИЯ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ
ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ
ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА**

*К.В. Труфанов, Д.Р. Ракита, В.М. Вулех, Л.В. Никифорова,
С.Б. Аксентьев, М.С. Якушина*

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань
ГБУ Рязанской области «Областной клинический кардиологический диспансер»,
г. Рязань

ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», г. Рязань

Исследована концентрация матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в сыворотке 36 пациентов с первым острым инфарктом миокарда (ОИМ) на 3-4 сутки заболевания (возраст 40-72 лет, 83% мужчины, 89% с подъёмом сегмента ST). Не было выявлено связи между уровнем ММП-9 и показателями ремоделирования левого желудочка сердца (ЛЖ) по данным эхокардиографического исследования, проводимого при поступлении и перед выпиской из стационара. Размеры ЛЖ коррелировали с артериальным давлением при поступлении, индексом wall motion index score (WMIS) и локализацией инфаркта.

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-9, инфаркт миокарда, левый желудочек, ремоделирование.

Ремоделирование сердца – это совокупность генных, молекулярных, клеточных и внеклеточных изменений, клиническими проявлениями которых являются изменения размеров, формы и функции сердца в ответ на повреждение последнего [3]. Структурное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) после острого инфаркта миокарда (ОИМ) включает ранее расширение («экспансию») зоны инфаркта и прогрессирующую глобальную дилатацию ЛЖ.

Одним из определяющих моментов в развитии ремоделирования ЛЖ после ОИМ является обмен внеклеточного матрикса, в значительной степени регулируемый уровнем и активностью матриксных металлопротеиназ (ММП). Матриксные металлопротеиназы – семейство цинкзависимых эндопептидаз, насчитывающее в организме человека по крайней ме-

ре 25 представителей, способных к деградации внеклеточного матрикса и компонентов базальных мембран [8]. В 1975 г. Montfort I. и Perez-Tamayo R. продемонстрировали присутствие коллагеназ в миокарде здоровых крыс [7]. С того времени накопилось достаточно экспериментальных данных, полученных в опытах на животных, позволяющих говорить о ключевой роли матриксных ММП, особенно ММП-9, в развитии постинфарктного ремоделирования сердца и эффектах, достигаемых при их ингибировании [12].

Kelly D. и соавт. первыми указали на связь концентрации ММП-9 в сыворотке крови пациентов с ОИМ и ремоделирования ЛЖ в отдалённом периоде [10, 11].

Целью нашей работы было выявление связи между уровнем ММП-9 и ремоделированием ЛЖ, развивающимся в госпитальном периоде ОИМ.

Материалы и методы

В исследование были включены последовательно поступившие пациенты с ОИМ с давностью симптомов не более 24 ч. Диагноз ОИМ определялся на основании симптомов ишемии миокарда, наличия характерных динамических изменений на ЭКГ и повышения уровня маркеров некроза миокарда (МВ-изоформа креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и/или тропонин Т). В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе ОИМ, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания суставов, системные заболевания соединительной ткани.

Эхокардиография (ЭхоКГ) первично проводилась каждому пациенту не позднее 36 ч от начала развития ОИМ на аппарате Acuson Cypress (Siemens, Германия) с определением следующих показателей: конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), фракция выброса (ФВ) ЛЖ. По результатам первичной ЭхоКГ из исследования исключались пациенты, имевшие неудовлетворительную визуализацию, значительно расширенные камеры сердца, клапанную регургитацию высокой степени, значимые стенозы клапанных отверстий, механические осложнения. Повторная ЭхоКГ проводилась перед выпиской па-

циента из стационара на аппарате Sequoia 512 (Siemens, Германия). Кроме вышеуказанных показателей, функцию ЛЖ дополнительно оценивали с помощью индекса движения стенки (WMIS) с использованием 15-сегментной модели типа «мишень», предложенной Otto С.М. и Pearlman А.С. [1]. Индекс WMSI высчитывали по 5-балльной шкале: 1 – нормокинез, 2 – умеренный гипокинез, 3 – выраженный гипокинез, 4 – акинез, 5 – дискинез.

На 3 или 4 сутки развития ОИМ производился забор крови из периферической вены для дальнейшего определения в полученной сыворотке уровня ММП-9. Сыворотка хранилась при температуре -33°С до проведения анализа. Анализ проводился иммуноферментным методом с помощью наборов Human MMP-9 ELISA (Bender MedSystems, Австрия) на аппарате Personal Lab (Adaltis, Италия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 7.0. Количественные данные в тексте представлены в следующем виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Статистические данные считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

Окончательному анализу подверглись 36 пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включённых в исследование

	Медиана	Границы значений
Возраст (годы)	54	40 – 72
КФК (МЕ, N 0-170)	2092	223 – 4076
МВ-КФК (МЕ, N 0-42.5)	314	15.2 – 3013
	Количество (%)	
Мужчины/женщины	30/6 (83/17)	
ОИМ с подъёмом сегмента ST	32 (89)	
Тромболизис	25 (69)	
Переный/нижний инфаркт	13/23 (36/64)	
Анамнез		
Сахарный диабет	3 (8)	
Артериальная гипертензия	24 (67)	
Стенокардия напряжения	18 (50)	
Курение	26 (72)	

При динамическом ЭхоКГ-обследовании выявлен достоверный прирост КДР (6.1 [5.2; 6.3] против 5.4 [5.1; 5.8] см, $p < 0.001$) и КСР (4.3 [3.6; 4.6] против 3.8 [3.5; 4.2] см, $p < 0.001$). Уровень ММП-9 составил 185.1 [180.3; 215.8] нг/мл. Не было выявлено корреляции между уровнем ММП-9 и показателями ремоделирования ЛЖ (табл. 2). Отсутствие связи может быть обусловлено тем, что в деструкции внеклеточного матрикса участвует целый «ансамбль» ММП и их ингибиторов, и активность каждого компонента подвергается пространственно-временным колебаниям в зависимости от дифференцировки секретирующих их клеток [6]. Сывороточная концентрация ММП-9 не коррелировала с пиковой концентрацией КФК и МВ-КФК. Не наблюдалось корреляции и между пиковой концентрацией лабораторных маркеров некроза миокарда и показателями ремоделирования ЛЖ.

Значение индекса WMIS, косвенно указывающего на объём поражённого миокарда, оказалось связанным с размерами и

ФВ ЛЖ: КДР¹ ($R=0.503$, $p=0.002$), КСР¹ ($R=0.491$, $p=0.003$), ФВ¹ ($R=-0.47$, $p=0.005$), КДР² ($R=0.277$, $p=0.113$), КСР² ($R=0.502$, $p=0.002$), ФВ² ($R=-0.73$, $p < 0.001$), Δ КДР ($R=0.101$, $p=0.571$), Δ КСР ($R=0.179$, $p=0.31$). Полученные нами данные находятся в соответствии с классическим представлением о том, что раннее увеличение полости ЛЖ после ОИМ происходит именно за счёт поражённых сегментов, отражая процесс «экспансии инфаркта», впервые описанной в 1978 г. Hutchins G.M. Bulkley V.H. как остро возникающая дилатация и истончение зоны инфаркта, не объясняющаяся появлением дополнительных участков некроза сердечной мышцы [4, 5]. Момент возникновения и дальнейшего прогрессирования этого явления совпадает с периодом, когда происходит активная резорбция некротических масс, но в то же время отсутствуют значимые отложения коллагеновых волокон, что делает инфарктную зону уязвимой к гемодинамическому стрессу в виде перегрузки ЛЖ объёмом и/или давлением [9].

Таблица 2

Коэффициент корреляции (R) и её значимость (p) между уровнем ММП-9 и эхокардиографическими показателями ремоделирования ЛЖ при первичном¹, повторном² исследовании и относительном изменении размеров полости ЛЖ (Δ)

	КДР ¹	КСР ¹	ФВ ¹	КДР ²	КСР ²	ФВ ²	Δ КДР	Δ КСР	WMIS
R	0.11	0.1	0.1	0.09	0.08	0.06	0.12	-0.01	0.06
p	0.51	0.57	0.57	0.62	0.64	0.74	0.47	0.94	0.74

Как и ожидалось, более высокие значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при поступлении в стационар и передняя локализация

инфаркта были связаны с более выраженной дилатацией ЛЖ, не зависимо от наличия в анамнезе артериальной гипертензии и стенокардии напряжения (табл. 3).

Таблица 3

Связь АД при поступлении в стационар и локализации инфаркта с размерами ЛЖ при первичной¹ и повторной² ЭхоКГ

	КДР ¹	КСР ¹	КДР ²	КСР ²	Δ КДР	Δ КСР	WMIS
САД	$R=0.44$ $p=0.03$	$R=0.49$ $p=0.02$	$R=0.24$ $p=0.16$	$R=0.25$ $p=0.15$	$R=0.05$ $p=0.81$	$R=-0.1$ $p=0.66$	$R=0.07$ $p=0.7$
ДАД	$R=0.52$ $p=0.01$	$R=0.49$ $p=0.02$	$R=0.24$ $p=0.18$	$R=0.28$ $p=0.11$	$R=0.11$ $p=0.61$	$R=0.08$ $p=0.73$	$R=0.1$ $p=0.51$
Передний инфаркт миокарда*	$R=0.36$ $p=0.03$	$R=0.35$ $p=0.04$	$R=0.33$ $p=0.05$	$R=0.39$ $p=0.02$	$R=0.18$ $p=0.3$	$R=0.12$ $p=0.51$	$R=0.1$ $p=0.46$

Примечание: САД – систолическое артериальное давление при поступлении; ДАД – диастолическое артериальное давление при поступлении; * – характерные для инфаркта миокарда изменения в отведениях $V_1 - V_4$ ЭКГ.

Несмотря на то, что пациенты, получившие тромболитическую терапию, имели меньшее значение WMIS, межгрупповое различие оказалось клинически не значимым, и факт проведения тромболитической терапии ассоциировался с меньшими размерами полости ЛЖ и меньшим приростом КДР и КСР к концу госпитализации (1.4 [1.2; 1.5] против 1.53 [1.53; 1.63], $p=0.03$).

Использование тромболитической терапии ассоциировалось с более низким уровнем ММП-9 в сыворотке крови (184.1 [179.8; 194.3] против 226.5 [192.9; 239.1] нг/мл, $p=0.004$). Такое различие является скорее всего чистой случайностью и объяснимо возможно более низкими концентрациями ММП-9 до введения тромболитика у пациентов, подвергшихся реперфузии. С другой стороны, учитывая роль плазмина в каскаде активации ММП, можно предположить, что повышая долю активной формы ММП-9, тромболитик по механизму обратной связи снижает общий пул ММП-9 за счёт экспрессии неактивного профермента, что сопровождается падением концентрации ММП-9 в крови [2].

Выводы

1. Сывороточная концентрация ММП-9 на 3-4 сутки ОИМ не является предиктором раннего постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

2. Передняя локализация инфаркта, более высокие значения САД и ДАД при поступлении в стационар, количество баллов индекса WMIS ассоциируются с более выраженной дилатацией ЛЖ в госпитальном периоде, но не обуславливают величину относительного прироста размеров ЛЖ, то есть степень ремоделирования ЛЖ.

Литература

1. Рыбакова М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алёхин, В.В. Митькова. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Изд-й дом «Видар-М», 2008. – 544 с.
2. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (mmp-9) / P.E. Van den Steen [et al.] // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* – 2002. – Vol. 37, № 6. – P. 375-536.
3. Cohn J.N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling / J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe // *J Am Coll Cardiol.* – 2000. – Vol. 35, № 3. – P. 569-582.
4. Early dilation of the infarcted segment in the acute transmural myocardial infarction: role of infarct expansion in acute left ventricular enlargement / J. A. Erlebacher [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 1984. – Vol. 4, № 2. – P. 201-208.
5. Hutchins G.M. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction / G.M. Hutchins, B.H. Bulkley // *Am J Cardiol.* – 1978. – Vol. 41, № 7. – P. 1127-1132.
6. Lambert J.M. Macrophage roles following myocardial infarction / J.M. Lambert, E.F. Lopez, M.L. Lindsey // *Int J Cardiol.* – 2008. – Vol. 130, № 2. – P. 147-158.
7. Montfort I. The distribution of collagenase in normal rat tissues / I. Montfort, R. Perez-Tamayo // *J Histochem Cytochem.* – 1975. – Vol. 23, № 12. – P. 910-920.
8. Newby A.C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A.C. Newby // *Physiol Rev.* – 2005. – Vol. 85, № 1. – P. 1-31.
9. Pfeffer M.A. Ventricular remodeling after myocardial infarction / M.A. Pfeffer, E. Braunwald // *Circulation.* – 1990. – Vol. 81, № 4. – P. 1161-1172.
10. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 711-718.
11. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction / D. Kelly [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – Vol. 29, № 17. – P. 2116-2124.
12. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function / F.G. Spinale // *Physiol Rev.* – 2007. – Vol. 87, № 4. – P. 1285-1342.

**PROGNOSTIC VALUE OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9
IN THE COURSE OF LEFT VENTRICULAR REMODELING
DURING HOSPITAL PERIOD OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION**

K.V. Trufanov, D.R. Rakita, V.M. Vulekh, L.V. Nikiforov, S.B. Axentiev, M.S. Yakushina

Serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) was assayed at 3-4 days after the first acute myocardial infarction symptoms onset in 36 patients (40-72 years old, 83% male, 89% ST-elevation). Serum concentration of MMP-9 had association with neither sizes nor function of the left ventricular of the heart (LV) assessed by echocardiography performed during hospital admission and before discharge. In contrast, anterior infarction, higher arterial blood pressure during index admission and wall motion index score (WMIS) turned to have positive correlation with LV sizes.

Key words: matrix metalloproteinase-9, myocardial infarction, left ventricular, remodeling.

Труфанов Константин Васильевич – очный аспирант кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, общей физиотерапии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, военно-полевой терапии, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Тел.: 8-960-570-36-09.

E-mail: trufanovkv@mail.ru.

Ракита Дмитрий Романович – д.м.н., проф., главный врач ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер».

390026, г. Рязань, ул. Стройкова, д. 96.

E-mail: dannover@mail.ru.

Вулах Владимир Моисеевич – к.м.н., ассист. кафедры восстановительной медицины и курортологии, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

E-mail: vulekh_vladimir@bk.ru.

Никифорова Лариса Владимировна – ст. научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

Аксентьев Сергей Брониславович – к.м.н., зав. отд. неотложной кардиологии с блоком реанимации и интенсивной терапии, ГБУ РО «Областная клиническая больница».

390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а.

E-mail: Aksentievsv@mail.ru.

Якушина Маргарита Степановна – к.м.н., доц. кафедры восстановительной медицины и курортологии, ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

E-mail: citka-charly.@yandex.ru.