ПОКАЗАТЕЛИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ТКАНЕВОГО ИНГИБИТОРА МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 ПРИ ОСТРОМ ТРАНСМУРАЛЬНОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА, ОСЛОЖНЕННОМ АНЕВРИЗМОЙ

Говорин А. В.¹, Рацина Е. В.^{1,2}, Соколова Н. А.¹, Фетисова Н. В.¹

Цель. Изучить в крови показатели системы MMP-9 и TIMP-1 в динамике у больных с острым трансмуральным передним инфарктом миокарда, осложненным аневризмой.

Материал и методы. В исследование включено 46 больных острым трансмуральным передним инфарктом миокарда, у которых показатели MMP-9 и TIMP-1 были изучены в динамике.

Результаты. В 1–3 сутки у больных ИМ без аневризмы отмечалось значительное повышение MMP-9 до 229,8 нг/мл, к 10–12-му дню — снижение и вновь нарастание до 237,3 нг/мл к 18–22 дню. У больных ИМ с аневризмой в 1–3 и 10–12 сутки содержание MMP-9 увеличивалось незначительно, и лишь к 18–22 дню отмечалось более существенное повышение показателей до 159,2 нг/мл. Содержание TIMP-1 у больных ИМ без аневризмы постепенно нарастало от 1–3 дня (698,9 нг/мл) к 18–22 дню (942,3 нг/мл). У больных ИМ с аневризмой в 1–3 и 10–12 сутки отмечались максимальные показатели TIMP-1, которые постепенно уменьшались к 18–22 дню.

Заключение. Выявленные изменения показателей MMP-9 и TIMP-1, возможно, указывают на отсрочку процессов репарации у больных ИМ с аневризмой.

Российский кардиологический журнал 2014, 7 (111): 87–90

Ключевые слова: острый трансмуральный передний ИМ, аневризма, внеклеточный матрикс, MMP-9, TIMP-1.

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия;

²ГУЗ Городская клиническая больница № 1, Чита, Россия.

Говорин А. В. — профессор, д.м.н., зав.кафедрой факультетской терапии, Рацина Е. В.* — врач-кардиолог, аспирант кафедры факультетской терапии, Соколова Н. А. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, Фетисова Н. В. — аспирант кафедры факультетской терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

RatsinaK@mail.ru

ГАГ — гликозаминогликаны, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, МР-9 — матриксная металлопротеиназа 9, MMPs — матриксные металлопротеиназы, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 14.01.2014

Рецензия получена 21.01.2014

Принята к публикации 27.01.2014

THE VALUES OF MATRIX METALLOPROTEASE-9 AND TISSUE METALLOPROTEASE INHIBITOR-1 IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ANEURYSM FORMATION

Govorin A. V.¹, Ratsina E. V.^{1,2}, Sokolova N. A.¹, Fetisova N. V.¹

Aim. To study the blood levels of MMP-9 and TIMP-1 in dynamic in patients with acute transmural anterior myocardial infarction complicated by aneurysm.

Material and methods. 46 patients with acute transmural anterior myocardial infarction were included into the study. The blood levels of MMP-9 and TIMP-1 were studied.

Results. In 1–3 days the patients with myocardial infarction without aneurysm had a significant increase in MMP-9 up to 229,8 ng/ml, then to 10–12th days a decrease and then increase again up to 237,3 ng/ml by 18–22th days. In patients with myocardial infarction complicated by an aneurysm at 1–3rd and 10–12th days the level of MMP-9 increased slightly, and only at 18–22th days we observed significant increases of MMP-9 up to 159,2 ng/ml. In patients with myocardial infarction without aneurysm the level of TIMP-1 gradually grew up from 1–3rd days (698,9 ng/ml) to 18–22th days (942,3 ng/ml). In patients with myocardial infarction complicated by

an aneurysm at 1–3rd and 10–12th days we observed maximum values of TIMP-1, gradually decreased to 18–22th days.

Conclusion. The changes found in MMP-9 and TIMP-1 levels might indicate a delay of reparation processes in patients with myocardial infarction complicated by an aneurysm.

Russ J Cardiol 2014, 7 (111): 87–90

Key words: acute transmural anterior myocardial infarction, aneurysm, extracellular matrix, MMP-9, TIMP-1.

¹FSBI HPE Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ²SHI City Clinical Hospital № 1, Chita, Russia.

Несмотря на успехи современной кардиологии, заболеваемость системы кровообращения в Российской Федерации остается достаточно высокой (26,6 случаев на 1000 населения в 2011 г по данным официальной статистики). Среди сердечно-сосудистых болезней особое место занимает инфаркт миокарда, наиболее частой причиной смерти при котором является прогрессирующая сердечная недостаточность. Развитие постинфарктной аневризмы, выявляемой у 10–35% пациентов при трансмуральном поражении миокарда, может существенно усугублять сердечную недостаточность. Кроме того, аневризматический мешок является морфологическим субстратом для

развития фатальных нарушений ритма, а также местом образования тромботических масс. Поэтому выделение больных с высоким риском развития постинфарктной аневризмы уже в первые сутки госпитализации является важной задачей в блоках интенсивной терапии.

Как известно, после гибели кардиомиоцитов при ИМ репарация осуществляется за счет соединительной ткани, в состав которой входят клеточные элементы (фибробласты) и внеклеточный матрикс [6]. Регуляция синтеза и распада белков внеклеточного матрикса осуществляется системой матриксных металлопротеиназ и ее тканевых ингибиторов [1, 7].

Незначительное повышение уровня ММР-9 отмечается уже в первые 20 мин ишемии миокарда, а концентрация комплекса ММР-9/ТИМР-1 при инфаркте миокарда увеличивается в несколько раз по сравнению с контрольной группой [3, 5]. Также отмечено, что комплекс ММР-9/ТИМР-1 превышает показатели здоровых лиц и при стабильной стенокардии с ХСН 2, 3 ФК, при этом увеличение ММР-9/ТИМР-1 пропорционально классу тяжести стенокардии [2]. Наибольшего уровня ММР-9/ТИМР-1 достигает в группе больных с нестабильной стенокардией.

Репаративный фиброз в процессе постинфарктного ремоделирования левого желудочка может протекать по адаптивному типу (максимальное приближение к прежним размерам полостей и стенок левого желудочка с сохранением его функции) и дезадаптивному — дилатацией полостей сердца, образованием аневризм, развитием сердечной недостаточности, разрывом миокарда и внезапной смертью.

Таким образом, биохимические маркеры фиброза вероятно можно использовать с целью прогнозирования пути ремоделирования левого желудочка. Целью настоящего исследования явилось изучение показателей системы ММР-9 и ТИМР-1 в динамике у больных с острым трансмуральным передним инфарктом миокарда, осложненным аневризмой.

Материал и методы

Обследовано 46 больных (18 женщин и 28 мужчин) в возрасте от 44 до 84 лет с острым трансмуральным передне-боковым инфарктом миокарда, находившихся на лечении в палате интенсивной терапии Городской клинической больницы № 1 г. Читы. Из них у 20 пациентов (43,5%) ИМ осложнился развитием постинфарктной аневризмы. Всем больным диагноз ИМ выставлялся на основании клинических, лабораторных (КФК, КФК-МВ, ЛДГ, тропониновый тест) и инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ) данных. Верификация постинфарктной аневризмы осуществлялась с помощью ЭхоКГ. Критериями исключения являлись: повторные ИМ, сахарный диабет, острые хронические воспалительные заболевания и обострения последних, онкологические заболевания, ХСН IIБ стадии, почечная и печеночная недостаточность.

Также у этих больных проводилось исследование содержания ММР-9 и ТИМР-1. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой. Для исследования использовались образцы крови, взятые утром натощак из локтевой вены. Плазму получали центрифугированием при 1500 об/мин в течение 20 минут. Забор крови проводился в динамике трижды согласно фазовому течению репаративных процессов [4]: 1-й — в первые трое суток ИМ, 2-й — в период с 10-го по 12-й день, 3-й — на 18–22-й день ИМ. Исследование ММР-9 и ТИМР-1 осуществлялось методом про-

точной флюорометрии с помощью системы мультикомплексного анализа FlowCytomix Pro 3.0. Статистическая обработка материала проводилась методом непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа Microsoft Excel и Statistica 6.0. Статистически значимыми считались отклонения при $p < 0,05$.

Результаты

Как видно из данных, представленных в таблице 1, статистически значимой разницы по полу, возрасту, срокам госпитализации, наличию или отсутствию артериальной гипертензии и проведенному тромболизису, содержанию КФК, КФК-МВ, ЛДГ между группами больных ИМ с аневризмой и без нее выявлено не было.

В таблице 2 представлены показатели ММР-9 и ТИМР-1 в динамике у больных трансмуральным передним ИМ.

Содержание в сыворотке крови ММР-9 у больных ИМ без аневризмы в 1–3 сутки составило 229,8 [120,7; 246,5] нг/мл, что превышает показатели контроля более, чем в 8 раз. В динамике к 10–12 дню наблюдалось снижение ММР-9 до 104,7 [69,9; 243,8] нг/мл, однако к 18–22 дню вновь отмечалось значительное ее повышение до 237,3 [90; 247,7] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой в 1–3 сутки содержание ММР-9 в сыворотке крови увеличивалось незначительно (превышало показатели здоровых лиц в 1,5 раза) и сохранялось на таком же уровне к 10–12 дню. К 18–22 дню содержание ММР-9 повышалось более значительно до 159,2 [75,2; 241,9] нг/мл.

ТИМР-1 у больных ИМ без аневризмы в 1–3 сутки составило 698,9 [434,6; 736,3] нг/мл, что меньше показателей у здоровых лиц. В дальнейшем отмечалось нарастание содержания ТИМР-1 в сыворотке крови: на 10–12 сутки — до 787,1 [611,3; 1133,5] нг/мл, а на 18–22 сутки — до 942,3 [542,5; 1535,2] нг/мл.

У больных ИМ с аневризмой содержание ТИМР-1 в сыворотке крови в 1–3 сутки было максимальным и составляло 3629,5 [1852,7; 10129,5], что превышало показатели контроля в 4,5 раза. К 10–12 дню уровень ТИМР-1 несколько уменьшился, однако оставался повышенным (табл. 2). И лишь к 18–22 дню отмечалось существенное снижение содержания ТИМР-1 до 999,2 [756,5; 1113] нг/мл, что сопоставимо с показателями ТИМР-1 в группе больных ИМ без аневризмы в эти сроки.

Обсуждение

При ИМ отмечены стадийные изменения основных показателей обмена соединительной ткани. Фазовый характер выявлен при изучении динамики гликозаминогликанов, а также фибронектина и коллагена. В работах Л. Б. Ким и соавт. [4] отмечено, что содержание фибронектина в сыворотке крови отра-

Таблица 1

**Характеристика больных острым трансмуральным передним ИМ
(Ме [25-й; 75-й перцентиль])**

Показатели	ИМ без аневризмы (n=26)	ИМ, осложненный аневризмой (n=20)
Пол: м/ж, n (%)	19/7 (73/27)	9/11 (45/55)
Возраст	58,5 [54; 67,8]	59 [54,5; 67]
Сроки госпитализации: до 6 ч/6–12 ч/более 12 ч, n (%)	15/3/8 (58/12/30)	14/3/3 (70/15/15)
Тромболизис: проводился/нет, n (%)	20/6 (77/23)	17/3 (85/15)
Наличие предшествующей артериальной гипертензии: да/нет, n (%)	24/2 (92/8)	17/3 (85/15)
КФК, ЕД/л	160,8 [106,4; 727,5]	325 [178,6; 757,2]
КФК-МВ, ЕД/л	13,7 [3,6; 38,8]	22,2 [7,3; 87,7]
ЛДГ, ЕД/л	363 [314,8; 999,8]	400,2 [252,7; 653,5]

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, Ме — медиана.

Таблица 2

**Содержание в сыворотке крови MMP-9 и TIMP-1 у больных трансмуральным передним ИМ
(Ме [25-й; 75-й перцентиль])**

Дни обследования	Контроль		1-я группа – больные ИМ с аневризмой (n=20)		2-я группа – больные ИМ без аневризмы (n=26)	
	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл	MMP-9 нг/мл	TIMP-1 нг/мл
1–3 сутки	27,7 [23,1; 32,2]	831,56 [797,9; 934,2]	45,4 [35,7; 64,7]**	3629,5 [1852,7; 10129,5]**	229,8 [120,7; 246,5]#	698,9 [434,6; 736,3]#
10–12 сутки			42,7 [28,5; 69,1]**	2343,2 [987,6; 3975]**	104,7 [69,9; 243,8]#	787,1 [611,3; 1133,5]
18–22 сутки			159,2 [75,2; 241,9]#	999,2 [756,5; 1113]	237,3 [90; 247,7]#	942,3 [542,5; 1535,2]#

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой больных ИМ без аневризмы; # — $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой.

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, Ме — медиана, MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9, TIMP-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1.

жает глубину и обширность повреждения миокарда: низкие значения отмечены при трансмуральном ИМ, самые высокие — при мелкоочаговом. При неосложненном ИМ увеличение экскреции ГАГ с мочой наблюдается уже через 8–10 часов от начала ангинозного приступа [1]. Установлено, что в первые 5–6 дней инфаркта миокарда (некротическая стадия) на высоте повышения уровня экскреции общих ГАГ с мочой отмечается значительное увеличение выделения гиалуроновой кислоты [1]. Выраженность выделения с мочой гиалуроновой кислоты зависит от обширности очага некроза. В отличие от изменений гиалуроновой кислоты, содержание хондроитинсульфатов увеличивалось постепенно с максимальным уровнем экскреции к концу 2-й недели инфаркта миокарда (сопоставлялось с морфологической картиной умерших больных [1]).

Максимально повышенное содержание гликозаминогликанов в первые трое суток при остром инфаркте миокарда свидетельствует о деструктивных процессах во внеклеточном матриксе миокарда [6]. На 10–12 сутки отмечается высокое содержание фибронектина, пептидно-связанного оксипролина, снижение уровня гликозаминогликанов. Этот период обозначается как фаза максимального синтеза белка внеклеточного матрикса. Снижение уровня гликоза-

миногликанов говорит о затухании деструктивных процессов в инфарктной зоне. На 21–23 сутки у больных с острым инфарктом миокарда наблюдается дальнейшее снижение уровня гликозаминогликанов, а также снижение фибронектина, в связи с чем этот период можно назвать фазой затухания синтетических процессов [5].

В работе Лупач Н.М. и соавт. [7] отмечено, что концентрация комплекса MMP-9/TIMP-1 при инфаркте миокарда увеличивалась в 3,7 раза по сравнению с контрольной группой.

P-Y Cheung et al. [10] показали, что повышение уровня MMP-2 наблюдается уже в первые 20 минут ишемии миокарда, достигая пика в течение первой минуты реперфузии. Причем, чем дольше была ишемия, тем более высоким был уровень MMP-2 и тем хуже было восстановление механической функции сердца после реперфузии. C.J. Schuze [12] на примере изолированного сердца крыс установлено снижение уровня TIMP-4 и повышение активности MMP в зонах ишемии-реперфузии, что подтверждается и в работе J.P.M. Cleutjens et al. [11]. Также была выявлена зависимость степени снижения TIMP-4 от времени ишемии.

Таким образом, выявленное у больных ИМ с аневризмой незначительное повышение уровня MMP-9

в I и II периоде репаративного процесса до 45,4 [35,7; 64,7] нг/мл и 42,7 [28,5; 69,1] нг/мл, соответственно, с максимальным уровнем TIMP-1 (3629,5 [1852,7; 10129,5] нг/мл и 2343,2 [987,6; 3975] нг/мл) в эти же сроки свидетельствует об ингибировании процессов протеолиза коллагена, гликозаминогликанов, что, возможно, указывает на замедление процессов утилизации поврежденных компонентов внеклеточного

матрикса в зоне ишемии, а это, в свою очередь, ведет к отсрочке процессов репарации. Гибель кардиомиоцитов и компонентов внеклеточного матрикса в зоне повреждения приводит к взбуханию части ЛЖ, которое устраняется по мере заместительного фиброза. Однако в случае замедления процессов репарации данное изменение геометрии ЛЖ закрепляется, и формируется аневризма ЛЖ.

Литература

1. Agewall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2006; 27: 121–2.
2. Hludеева EA, Lupach NM, Potapov VN, et al. Oksidative status and level of matrix metalloproteinases in patients with various forms of ischemic heart disease. *Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2007; 25: 71–4. Russian (Хлудеева Е.А., Лупач Н.М., Потапов В.Н. и др. Состояние оксидатного статуса и уровень матричных металлопротеиназ у больных с различными формами ишемической болезни сердца. Бюллетень физиологии и патологии дыхания 2007; 25: 71–4).
3. Kelly D., Cockerill G., Thompson M. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study. *European Heart Journal* 2007; 28: 711–8.
4. Kim L.B., Kulikov V.Ju., Minina N.G. et al. Postinfarction remodeling of left ventricular and reparative fibrosis phase. *Bull. SO RAMN* 2005; 3: 53–63. Russian (Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г. и др. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка и фазы репаративного фиброза. Бюл. СО РАМН. 2005; 3: 53–63).
5. Lupach N.M., Hludеева E.A., Potapov V.N. et al. Matrix metalloproteinase, oxidative status and endothelial dysfunction in patients with hypercholesterolemia and patients with various forms of ischemic heart disease. *Pacific Medical Journal* 2010; 4: 71–4. Russian (Лупач Н.М., Хлудеева Е.А., Потапов В.Н. и др. Матриксные металлопротеиназы, оксидатный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Тихоокеанский медицинский журнал 2010; 4: 71–4).
6. Schmidt R., Bültmann A., Ungerer M. et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates matrix metalloproteinase activity in cardiovascular cells: implications in acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 834–41.
7. Webb C.S., Bonnema D.D., Ahmed S.H. et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction: relation to left ventricular remodeling. *Circulation* 2006; 114: 1020–7.