



В. Д. Сыволап, С. М. Киселев

УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ОСТРОЙ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМОЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, матриксная металлопротеиназа-9.

Обследовали 67 больных с диагнозом Q-инфаркт миокарда. Изучили сывороточный уровень матриксной металлопротеиназы-9, структурно-функциональные показатели ремоделирования миокарда у больных острой постинфарктной аневризмой левого желудочка. Обнаружены ранние прогностические маркеры формирования аневризмы левого желудочка у больных острым передним Q-инфарктом миокарда.

Рівень матриксної металопротеїнази-9 і ремоделювання міокарда у хворих на гостру постінфарктну аневризму лівого шлуночка

В. Д. Сиволап, С. М. Кисельов

Обстежили 67 хворих на гострий Q-інфаркт міокарда. Вивчили сироватковий рівень матриксної металопротеїнази-9, структурно-функціональні показники ремоделювання міокарда у хворих на гостру постінфарктну аневризму лівого шлуночка. Виявили ранні прогностичні маркери формування аневризми лівого шлуночка у хворих на гострий передній Q-інфаркт міокарда.

Ключові слова: инфаркт міокарда, аневризма лівого шлуночка, матриксна металопротеїназа-9.

Level of matrix metalloproteinase-9 and myocardium remodeling in patients with acute postinfarction aneurism of left ventricle

V. D. Syvolap, S. M. Kyselov

67 patients with diagnosis: Q-wave myocardial infarction – were examined. Level of matrix metalloproteinase-9, structural and functional indexes of myocardium remodeling were studied in patients with acute postinfarction aneurism of left ventricle. Early predictors of left ventricle aneurism formation were revealed in patients with acute Q-wave myocardial infarction.

Key words: myocardial infarction, left ventricle aneurism, predictors of heart aneurism formation.

Проблема острого инфаркта миокарда (ОИМ) не теряет актуальности до сегодня, так как остается одной из ведущих причин смертности, инвалидизации и утраты трудоспособности в большинстве развитых стран мира [6,7]. Выраженность постинфарктного ремоделирования – фактор, определяющий степень дисфункции миокарда и прогноз выживаемости пациентов [9,17]. В течение первых нескольких суток после развития ОИМ непропорционально истончается и растягивается инфарктная зона, которая уже не в силах противостоять внутрижелудочковому давлению, что в последующем приводит к экспансии инфаркта вплоть до образования аневризмы или разрыва сердца [1,2]. При этом структурно-функциональные изменения сердечной мышцы затрагивают одновременно пораженные и интактные участки миокарда, характеризуясь фазовым течением адаптивных и дезадаптивных процессов [8]. Механизмы постинфарктного ремоделирования обусловлены взаимодействием как клеточных, так и внеклеточных факторов, и начинаются сразу после окклюзии коронарной артерии с деградации нормального внеклеточного матрикса, миграции клеток воспаления к месту повреждения и индукции биологически активных пептидов [13,15]. В исследованиях последних лет отмечена высокая экспрессия металлопротеиназы-9 (ММП-9) у пациентов с ОКС, показано значение ее сывороточной концентрации как маркера воспаления, предиктора рестенозов и сердечно-сосудистой смертности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) [4,5,11].

Это дает основания для изучения прогностической значимости раннего определения уровня ММП-9 при инфаркте миокарда как маркера неблагоприятного постинфарктного ремоделирования.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить уровень ММП-9 и структурно-функциональные показатели ремоделирования левого желудочка у больных Q-инфарктом миокарда, осложненным острой постинфарктной аневризмой левого желудочка.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 67 больных (38 мужчин и 29 женщин, средний возраст – 63,4±4,2 лет) с диагнозом Q-инфаркт миокарда (Q-ИМ). В первую группу вошли 35 больных с постинфарктной аневризмой ЛЖ, во вторую – 32 пациента с неосложненным течением Q-ИМ. Медикаментозную терапию проводили согласно приказу МЗ Украины №436 от 03.07.2006 «Протокол оказания медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST (инфарктом миокарда с зубцом Q)». Всем пациентам проводили общепринятое физикальное обследование, стандартные лабораторные анализы, электрокардиографию, эхокардиографию. Электрокардиограммы регистрировали с помощью диагностического комплекса «Кардиолаб» («ХАИ-Медика», Харьков, Украина). Структурно-функциональные параметры сердца определяли в ходе двухмерной трансторакальной эхокардиоскопии на ультразвуковом диагностическом сканере «My Lab 50 CV

XVision (Esaote, Италия) с использованием фазированного датчика PA230E 2-4 МГц. При эхокардиографии оценивали диаметры левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ), толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) по его конечному систолическому (КСР) и конечному диастолическому (КДР) размерам, фракции выброса (ФВ), ударному (УО) и минутному (МОК) объемам крови, сердечному (СИ) и ударному (УИ) индексам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по пиковым скоростям раннего (Е) и позднего (А) его наполнения, величине их отношения (Е/А), времени замедления потока раннего диастолического наполнения (DT) и индексу времени его расслабления (IVRT). Нарушение локальной сократительной функции миокарда оценивали как гипокинезию, акинезию и дискинезию. Диагностику аневризмы ЛЖ проводили с учетом клинических, электрокардиографических и эхокардиографических данных.

Сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-9 определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов фирмы «Elisa» (Австрия) на микропланшетном фотометре DigiScan-400 в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета (зав. – профессор А.В. Абрамов).

Статистическую обработку полученных результатов провели на персональном компьютере с помощью лицензионной программы «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США). Характер распределения переменных в вариационных рядах определили с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении признака описательная статистика представлена в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm SD$), при ненормальном распределении – в виде медианы и межквартильного размаха – $Me (Q25 - Q75)$. Достоверность различий показателей оценили по критериям Манна-Уитни и Вилкоксона, достоверными считали различия при $p < 0,05$. Для определения характера и силы связи между исследуемыми параметрами использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Многофакторный анализ выполнен методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (0 – нет аневризмы, 1 – есть аневризма). Логистический регрессионный анализ проведен с помощью пакета прикладных программ «Statistica» (version 6.0, Stat Soft Inc, США) с пошаговым отбором в модель статистически значимых факторов с заданным порогом значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При определении сывороточного уровня ММР-9 (рис. 1) у больных с аневризмой ЛЖ обнаружено преобладание ее концентрации на 23,2%, $p=0,0001$, что совпадает с результатами других исследований [11,13,15].

В группе больных с аневризмой ЛЖ обнаружено достоверное преобладание амплитуды элевации сегмента ST на третьи сутки ИМ (рис. 2) в отведениях V1 (на 55,7%, $p=0,002$), V2 (на 65,3%, $p=0,002$), V3 (на 54,3%, $p=0,008$), V4 (на 62,7%, $p=0,008$), V5 (на 65,3%, $p=0,002$), V6 (на 81,1%, $p=0,006$), индекса элевации сегмента ST (на 38,6%, $p=0,006$), амплитуды элевации сегмента ST на пятые сутки ИМ (рис. 3) в отведении V1 (на 58,5%, $p=0,002$), V2 (на

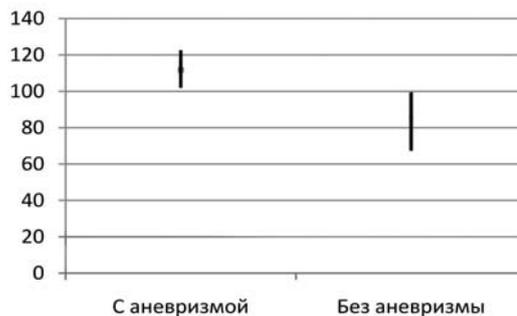


Рис. 1. Уровни ММР-9 в сыворотке крови.

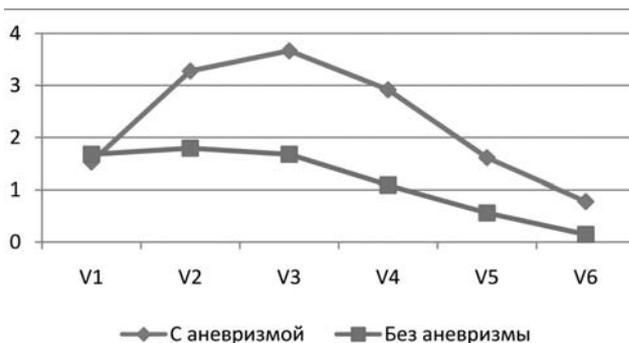


Рис. 2. Элевация сегмента ST на третьи сутки ИМ.

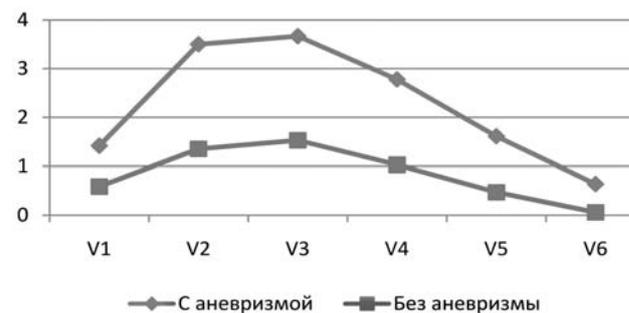


Рис. 3. Элевация сегмента ST на пятые сутки ИМ.

61,3%, $p=0,0002$), V3 (на 58,3%, $p=0,0007$), V4 (на 62,9%, $p=0,002$), V5 (на 70,8%, $p=0,002$), V6 (на 90,8%, $p=0,003$), амплитуды зубца Т на пятые сутки ИМ (рис. 4) в отведении V1 (на 55,0%, $p=0,02$), V2 (на 44,2%, $p=0,047$), V3 (на 46,3%, $p=0,049$). Это свидетельствует о сохранении элевации сегмента ST на третьи и пятые сутки, достоверном преобладании ее значений у пациентов с постинфарктной аневризмой ЛЖ и отсутствии динамических изменений зубца Т в передних грудных отведениях до пятых суток от начала заболевания в сочетании с преобладанием его амплитуды по сравнению с группой без аневризмы ЛЖ.

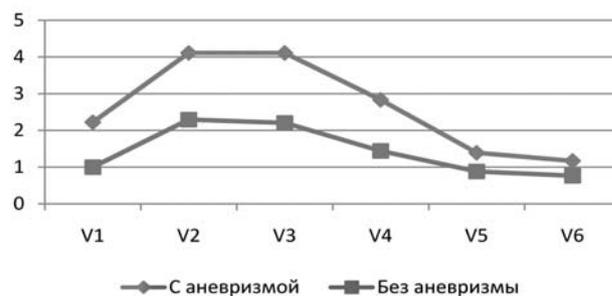


Рис. 4. Амплитуда зубца Т на пятые сутки ИМ.



При проведении эхокардиографии (табл. 1) в группе пациентов с аневризмой ЛЖ обнаружено преобладание конечно-систолического размера ЛЖ (на 13,0%, $p=0,014$), степени регургитации на митральном (на 24,8%, $p=0,03$) и трикуспидальном (на 22,5%, $p=0,01$) клапанах, количества сегментов ЛЖ с нарушением локальной сократимости по типу дискинезии (на 70,6%, $p=0,004$) при наличии достоверно меньших значений ФВ (на 25,5%, $p=0,002$).

Таблица 1

Показатели доплер-эхокардиографии у обследованных больных

Показатель	Больные Q-ИМ с аневризмой ЛЖ	Больные Q-ИМ без аневризмы ЛЖ	p
ЛП, см	4,14±0,07	4,22±0,11	0,54
МЖП, см	1,11±0,04	1,14±0,04	0,55
КДР ЛЖ, см	5,67±0,14	5,43±0,17	0,26
ЗС ЛЖ, см	1,14±0,03	1,29±0,11	0,16
КСР ЛЖ, см	4,56±0,13	3,97±0,19	0,01
Индекс ММ ЛЖ, г	142,29±8,52	121,12±7,74	0,19
ФВ, %	39,57±1,57	49,65±2,67	0,002
VE, м/с	0,53±0,04	0,46±0,03	0,27
VA, м/с	0,46 (0,37; 0,52)	0,50 (0,41; 0,57)	0,47
VE/VA	1,27±0,16	1,06±0,17	0,37
DT, мс	163,83±4,25	185,06±11,56	0,08
IVRT, мс	90,33±6,85	102,94±5,13	0,15
MR, ст.	2,11±0,13	1,59±0,19	0,032
TR, ст.	2,28±0,11	1,76±0,16	0,011

Эти особенности свидетельствуют о достоверном преобладании дилатации полости ЛЖ, митральной регургитации, сниженной систолической функции ЛЖ, диастолической дисфункции II типа у больных с аневризмой ЛЖ.

В ходе корреляционного анализа (табл. 2) обнаружили прямую связь формирования аневризмы ЛЖ с возрастом ($r=0,38$, $p<0,05$) пациента, количеством ИМ в анамнезе ($r=0,32$, $p<0,05$), систолическим АД при поступлении ($r=0,27$, $p<0,05$), амплитудой элевации сегмента ST в отведениях V2 ($r=0,41$, $p<0,05$), V3 ($r=0,52$, $p<0,05$), V4 ($r=0,54$, $p<0,05$), V5 ($r=0,49$, $p<0,05$), V6 ($r=0,42$, $p<0,05$) на третьи сутки ИМ, индексом элевации сегмента ST на третьи сутки ИМ ($r=0,42$, $p<0,05$), амплитудой элевации сегмента ST в отведениях I ($r=0,39$, $p<0,05$), V1 ($r=0,58$, $p<0,05$), V2 ($r=0,6$, $p<0,05$), V3 ($r=0,53$, $p<0,05$), V4 ($r=0,47$, $p<0,05$) на пятые сутки ИМ, конечно-систолическим размером ЛЖ ($r=0,38$, $p<0,05$), давлением в легочной артерии ($r=0,41$, $p<0,05$), митральной ($r=0,44$, $p<0,05$) и трикуспидальной ($r=0,46$, $p<0,05$) регургитацией, нарушением сегментарной сократимости по типу дискинезии ($r=0,41$, $p<0,05$), сывороточным уровнем MMP-9 ($r=0,84$, $p<0,05$); и обратную связь формирования аневризмы ЛЖ с формированием отрицательного зубца T в V2 ($r=-0,43$, $p<0,05$), V3 ($r=-0,48$, $p<0,05$), V4 ($r=-0,44$, $p<0,05$) на пятые сутки ИМ, фракцией выброса ЛЖ ($r=-0,51$, $p<0,05$), соотношением VE/VA ($r=-0,49$, $p<0,05$), временем изоволюмического расслабления ЛЖ ($r=-0,39$, $p<0,05$).

Таблица 2

Корреляционные взаимосвязи аневризмы с клинико-анамнестическими и инструментальными показателями

Корреляции	Больные Q-ИМ с аневризмой ЛЖ	
	r	p
Возраст	0,38	<0,05
Количество ИМ в анамнезе	0,32	<0,05
Систолическое АД при поступлении	0,27	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V2 на 3 сутки ИМ	0,41	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V3 на 3 сутки ИМ	0,52	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V4 на 3 сутки ИМ	0,54	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V5 на 3 сутки ИМ	0,49	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V6 на 3 сутки ИМ	0,42	<0,05
Индекс элевации сегмента ST на 3 сутки ИМ	0,42	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в I отведении на 5 сутки ИМ	0,39	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V1 на 5 сутки ИМ	0,58	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V2 на 5 сутки ИМ	0,6	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V3 на 5 сутки ИМ	0,53	<0,05
Амплитуда элевации сегмента ST в отведении V4 на 5 сутки ИМ	0,47	<0,05
КСР ЛЖ	0,38	<0,05
ДЛА	0,41	<0,05
MR	0,44	<0,05
TR	0,46	<0,05
Дискинезия	0,41	<0,05
MMP-9	0,84	<0,05
Формирование отрицат. зубца T в отведении V2 на 5 сутки ИМ	-0,43	<0,05
Формирование отрицат. зубца T в отведении V3 на 5 сутки ИМ	-0,48	<0,05
Формирование отрицат. зубца T в отведении V4 на 5 сутки ИМ	-0,44	<0,05
VE/VA	-0,49	<0,05
IVRT	-0,39	<0,05



С помощью многофакторного логистического регрессионного анализа построено уравнение, включающее достоверные предикторы формирования аневризмы ЛЖ в остром периоде Q-инфаркта миокарда: аневризма ЛЖ = $-4,7 + 0,019 \cdot \text{возраст} + 0,054 \cdot \text{количество ИМ в анамнезе} + 0,003 \cdot \text{АД сист} + 0,089 \cdot \text{индекс элевации сегмента ST на 3-и сутки ИМ} + 0,038 \cdot \text{КДР ЛЖ} - 0,067 \cdot \text{ФВ ЛЖ} + 0,005 \cdot \text{VE/VA} + 0,008 \cdot \text{митральная регургитация} + 0,06 \cdot \text{количество дискинетичных сегментов ЛЖ} + 0,093 \cdot \text{уровень ММР-9}$.

ВЫВОДЫ

У больных инфарктом миокарда с острой постинфарктной аневризмой ЛЖ обнаружено преобладание сывороточного уровня ММР-9, сильная прямая корреляционная связь с формированием аневризмы ЛЖ, достоверно высокий регрессионный коэффициент, что свидетельствует о существенной роли ММР-9 в процессе формирования постинфарктной аневризмы ЛЖ.

Достоверными предикторами формирования аневризмы ЛЖ у больных в остром периоде Q-ИМ являются возраст более 65 лет, количество ИМ в анамнезе, повышенное систолическое АД при поступлении, индекс элевации сегмента ST на третьи сутки ИМ, конечно-диастолический размер ЛЖ, систолическая и диастолическая (2 тип) дисфункция ЛЖ, митральная регургитация, количество дискинетичных сегментов ЛЖ, сывороточный уровень ММР-9 > 102,8 нг/мл.

У пациентов с острой постинфарктной аневризмой ЛЖ на третьи и пятые сутки сохраняется элевация сегмента ST и отсутствуют динамические изменения зубца Т, значения амплитуды сегмента ST и зубца Т достоверно преобладают по сравнению с пациентами с неосложненным течением инфаркта миокарда.

У больных с острой постинфарктной аневризмой ЛЖ обнаружено достоверное преобладание дилатации полости ЛЖ, митральной регургитации, снижение систолической функции ЛЖ, диастолическая дисфункция II типа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения / Ф.Т. Агеев, А.А. Скворцов, В.Ю. Мареев, Ю.Н. Беленков // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 15–16. – С. 622–626.
2. Белов Ю.В. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Кардиология. – 2003. – № 1. – С. 19–23.
3. Горюховский Б.И. Аневризмы и разрывы сердца / Б.И. Горюховский. – М.: МИА, 2001. – 1080 с.
4. Дзяк Г.В. Тип дегградации фибронектина как новый дополнительный фактор риска тромботических и геморрагических осложнений острого инфаркта миокарда с зубцом Q / Г.В. Дзяк, Е.А. Коваль, А.П. Иванов, А.И. Шевцова // Серце і судини. – К.: ВІТ-А-ПОЛ, 2007. – № 1(17). – С. 39–51.
5. Ена Я.М. Клиническая ценность определения фибронектина при внутренних болезнях / Я.М. Ена, Л.Ф. Коноплева, А.А. Чаяло // Клиническая медицина. – 2001. – № 2. – С. 24–30.
6. Коваленко В.Н. Компетентность врачей, ответственность пациентов, адекватное финансовое обеспечение – пути решения проблем в кардиологии / В.Н. Коваленко, А.Н. Пархоменко // Здоров'я України. – 2008. – № 8 – С. 36–37.
7. Пархоменко А.Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия / А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, Н. Даншан // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1 (81). – С. 20–24.
8. Сисакян А.С. Влияние фактора ангиогенеза на морфофункциональное состояние миокарда у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда / А.С. Сисакян, В.А. Оганян, А.Б. Семерджян, М.В. Петросян, С.А. Сисакян, М.А. Гуревич // РКЖ. – 2008. – № 2. – С. 63–67.
9. Целуйко В.И. Особенности показателей гемодинамики и диастолической функции у больных с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка с вовлечением правого желудочка / В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая, Д.А. Кныш, О.В. Дерновая // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 6. – С. 35–43.
10. Bayes De Luna Electrocardiography in Ischemic Heart Disease: Clinical and Imaging Correlations and Prognostic Implications / Bayes De Luna, M. Fiol-Sala – Blackwell Publishing, 2007. – 421 p.
11. Blankenberg S. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H.J. Rupprecht, O. Poirier et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–1585.
12. Birnbaum Y. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis / Y. Birnbaum, B.J. Drew // Postgrad Med J. – 2003. – Vol. 79. – P. 490–504.
13. Ferroni P. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation / P. Ferroni, S. Basili, F. Martini et al. // J Investig Med. – 2003. – Vol. 51. – P. 295–300.
14. Fujll H. Patch repair of post-infarction pseudo- and subepicardial aneurysm of the left ventricle / H. Fujll, R. Hattory, M. Osako // J. Cardiovasc. Surg. – 2001. – № 42. – P. 49–51.
15. Kai H. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes / H. Kai, H. Ikeda, H. Yasukawa et al. // J Am Coll Cardiol. – 1998. – Vol. 32. – P. 368–372.
16. Mickleborough L.L. Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linear closure / L.L. Mickleborough, S. Carson, J. Ivanov // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – № 121. – P. 675–682.
17. Swedberg K. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure / K. Swedberg et al. // Eur. Heart Journ. – 2005. – Vol. 26. – P. 1115–1140.

Сведения об авторах:

Сыволап В.Д., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.
Киселев С.М., к. мед. н., доцент каф. внутренних болезней 1 ЗГМУ.

Поступила в редакцию 04.10.2013 г.