

УДК 616.12-008.616-008.092-036.8

СКОРОМНАЯ А.С.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ВЛИЯНИЕ УСПЕШНОГО СТЕНТИРОВАНИЯ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПРОТЕОЛИЗА

Резюме. Цель: выявление взаимосвязей между активностью матриксных металлопротеиназ (ММП-2, ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМП) в коронарном и системном кровотоке у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) после успешного стентирования коронарных артерий (КА).

Материал и методы. Базу данных исследования составили пациенты с острым инфарктом миокарда ($n = 34$), подвергшиеся успешному первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) с ургентным стентированием КА, и пациенты с ХИБС ($n = 32$; стенокардия напряжения II–IV функционального класса) с плановым стентированием КА. У всех больных оценена успешность реваскуляризации, проведено исследование активности ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 до, непосредственно после и на седьмые сутки после процедуры.

Результаты и обсуждение. Установлено, что уровни активности ММП-9 в КА до и непосредственно после процедуры были достоверно выше у больных с ОКС, чем таковые у пациентов с ХИБС ($p \leq 0,05$). У пациентов с ОКС наблюдалось достоверное резкое снижение уровня активности ММП-9 после успешного ЧКВ интракоронарно, который постепенно нормализовался к моменту выписки и в системном кровотоке. У пациентов с ХИБС изменения уровня активности ММП-9 в связи со стентированием были меньшими и носили характер стойкой тенденции ($p = 0,348$). У пациентов с ОКС наблюдалось снижение активности ММП-2 в периферическом русле ($p = 0,03$), у пациентов с ХИБС изменения носили характер выраженной тенденции ($p = 0,057$).

Выводы: местная и системная деградация матрикса с высоким уровнем протеолитической активности характерна для всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Успешная процедура реваскуляризации приводит к немедленному снижению активности протеолиза, в особенности у пациентов с ОКС, препятствуя дальнейшему патологическому ремоделированию сердца и коронарных сосудов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, протеолиз, матриксные металлопротеиназы миокарда.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается одной из основных причин в структуре общей смертности в мире. Ежегодно от острого инфаркта миокарда (ОИМ) погибает около 12 млн людей [19]. Смертность населения Украины от заболеваний сердечно-сосудистой системы продолжает занимать первое место в структуре общей смертности (60 %). В нашей стране зарегистрировано более 6 млн пациентов с ИБС, среди которых более 35 % — больные стенокардией. Наиболее распространенным клиническим состоянием является стабильная стенокардия [1].

Одним из методов, позволившим совместно с агрессивной медикаментозной терапией снизить в последнее десятилетие смертность от ИБС, ОИМ в развитых странах Европы и США на 50 %, является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) у больных с ОИМ и плановое ЧКВ у пациентов с хронической ИБС (ХИБС), стенозирующим

атеросклерозом коронарных артерий (КА). Сегодня на основании всех последних международных рекомендаций неотложная механическая реперфузия острой окклюзии инфарктзависимой артерии является предпочтительным методом лечения пациента с ОИМ в сравнении с фармакологической (тромболизисом) [30]. Это обосновано ввиду полного и стойкого восстановления коронарного кровотока после стентирования КА. В то же время неизвестно, ведет ли полное и стойкое восстановление кровотока в магистральной артерии к предотвращению либо абортированию процессов патологического постинфарктного ремоделирования, которое начинается уже в первые часы после окклюзии сосуда и, помимо некроза и апоптоза

© Скоромная А.С., 2013

© «Медицина неотложных состояний», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

миоцитов, заключается в лавинообразной деградации и перестройке коллагенового и эластинового матрикса миокарда пораженного сосуда. В последнее время активно ведется поиск новых биомаркеров, благодаря которым мы можем уточнить прогноз пациентов и позитивный эффект реперфузии на процессы патологического ремоделирования матрикса.

Внезапное восстановление кровотока может привести к волне местной воспалительной активности и повреждению эндотелия и миокарда [21], так называемому реперфузионному повреждению, синдрому no reflow [20, 23, 32]. Механизм этого процесса еще до конца не выяснен, однако проведенные исследования указывают на то, что в мембранном повреждении участвуют свободные радикалы кислорода, внутриклеточная перегрузка кальцием и тканевое повреждение путем инфильтрации и активированных лейкоцитов [5, 28]. Практические методы диагностики no reflow, такие как оценка кровотока по классификации TIMI [27], миокардиальной микроциркуляции (Myocardial Blush Grade) [33], имеют большое прогностическое значение [24]. Дестабилизация и разрушение атеросклеротических бляшек — это ключевой момент, инициирующий возникновение ОИМ. Атеросклероз наряду с доминирующим нарушением обмена липидов — это прогрессирующий иммуновоспалительный процесс в сосудистой стенке. Нестабильность бляшек обусловлена аккумуляцией клеток воспаления и матриксных металлопротеиназ (ММП), которые способствуют деградации фиброзной крышки бляшки [15, 17]. Было доказано, что изменение активности ММП является независимым предиктором дестабилизации атеросклеротической бляшки [10, 31], постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) [9]. Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство цинксодержащих эндопротеаз, которые наряду с их ингибиторами (тканевые ингибиторы металлопротеиназ — ТИМП) играют важную роль не только в дестабилизации бляшки, но и в обеспечении баланса жизнедеятельности внеклеточного матрикса миокарда. ММП были классифицированы на четыре группы в зависимости от их субстратной специфичности. ММП-2 и ММП-9 известны как желатиназы, осуществляют деградацию коллагена IV типа, содержащегося в базальной мембране [15]. ММП принимают активное участие в процессе деградации внеклеточного матрикса [1, 7, 28, 31]. Выявление повышенных уровней ММП-2 и ММП-9 у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) стимулировало интерес к разъяснению их точной роли в прогрессировании и дестабилизации течения ИБС [7, 10]. Существует достаточно много данных о вариабельности концентрации ММП у больных с ИБС и ОКС, но подавляющее большинство результатов основано только на содержании ММП в плазме крови, без учета функциональной активности энзимов, имеющей опре-

деляющее патогенетическое значение. Многие исследователи [7, 12, 29] особое внимание также обращают на место и метод забора образца крови для оценки активности ММП как залог получения достоверной прогностической информации.

Цель настоящего исследования: выявление взаимосвязей между активностью ММП-2, ММП-9 и ТИМП в коронарном и системном кровотоке у пациентов с ХИБС и ОКС после успешного стентирования КА.

Материалы, методы и дизайн исследования

Критериями включения в исследование были наличие у пациента документированной ишемии миокарда (наличие стабильной стенокардии, положительные нагрузочные пробы, ишемические изменения на ЭКГ), значимого стеноза коронарных артерий (> 50 %) на коронароангиографии согласно классификации American Heart Association [18], технической возможности стентирования целевого поражения КА; для urgentных процедур: наличие ОКС с элевацией или без элевации сегмента ST: продолжительная загрудинная боль (> 20 мин), стойкая элевация сегмента ST более чем 2,0 мм как минимум в 2 соседних либо электрофизиологически сопряженных отведениях, повышение уровня МВ-фракции креатинкиназы не менее чем в 2 раза в сравнении с нормой. В исследование не включались пациенты с гиперчувствительностью или возможными противопоказаниями к применению одного из основных препаратов (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрель, контрастное вещество, материалы стента), при отсутствии гемодинамически значимых стенозов (> 50 % просвета сосуда), с противопоказаниями для проведения проб с физической нагрузкой, сопутствующими врожденными и приобретенными пороками сердца, тяжелой застойной сердечной недостаточностью, психическими заболеваниями, отказом от участия в исследовании.

Базу данных исследования составили пациенты с острым инфарктом миокарда, подвергшиеся успешному первичному чрескожному коронарному вмешательству со стентированием КА (n = 34), и группа пациентов с ХИБС, стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК) (n = 32), со стентированием КА в плановом порядке. В качестве контрольной была обследована группа здоровых доноров с низким риском развития ИБС (n = 17) подобного возраста, поскольку возраст является основной из переменных, влияющих на активность процессов протеолиза. Исследования были проведены в соответствии с этическими нормами, с письменного согласия пациентов.

Клиническое обследование включало оценку жалоб, сбор анамнеза основного заболевания и сопутствующей патологии, оценку антропометрических показателей (рост, вес, индекс массы тела (ИМТ)), ЧСС, ЭКГ, общеклинические анализы

крови и мочи, липидограмму, уровень активности АЛТ, АСТ, МВ-КФК, креатинина плазмы крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft — Gault, стандартное эхокардиографическое исследование с определением размеров полостей сердца и фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Для определения активности ММП-2, -9 использовали плазму крови, взятую из коронарного и периферического венозного русла до и после реваскуляризации. Известно, что именно в самом плече нестабильной атеросклеротической бляшки синтезируется и содержится резерв ММП-9 — соответственно, локальная концентрация ММП должна быть здесь изначально выше, чем в периферической крови, и нести большую прогностическую информацию [7]. Ранее нами было установлено, что соотношение активности ММП в коронарном и периферическом русле у пациентов с ОКС больше, чем у пациентов с ХИБС [4].

Образцы крови забирались в охлажденные пробирки, содержащие EDTA-Na₂, из периферической вены, бедренной артерии, устья коронарной артерии путем ее интубации направляющим катетером. Забор образцов производился до, после процедуры реваскуляризации и через 7 дней. Образцы крови были центрифугированы при 3000 об/мин для отделения плазмы, которая незамедлительно помещалась в температуру -20 °С на неделю, а затем в -80 °С для дальнейшего исследования. Для подавления дальнейшего протеолиза *in vitro* в плазму сразу после забора крови добавляли ингибиторы протеолитических ферментов (EDTA). Разделение матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в плазме крови проводили с помощью электрофореза [22] в полиакриламидном геле. Присутствие и активность ММП-9 и ММП-2 определялись методом энзимографии [13]. Обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы Videodensitometer Sorbfil Version 1.8; данные оценивались в процентах активности, за норму взята 100% активность пула плазмы лиц контрольной группы. Статистический анализ данных [3] проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Поскольку показатели имели

нормальное распределение, описательная статистика подавалась в виде арифметического среднего и стандартного отклонения. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена применялся для оценки линейной связи между рангами значений двух количественных показателей. Статистически достоверными считали различия $p < 0,05$.

Большинство пациентов имели более одного фактора риска: сахарный диабет, гиперлипидемию, артериальную гипертензию, избыточный вес, курение. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Все подгруппы пациентов были сопоставимы по основным клиническим признакам, уровню липидов, ФВЛЖ. Среди больных доминировали пациенты мужского пола (83,3 %). Возраст пациентов колебался от 48 до 82 лет ($55,4 \pm 15,2$ года), длительность клинических проявлений ИБС составила $30,4 \pm 6,3$ месяца, пациенты с длительностью заболевания более 6 месяцев составили 70,7 %. ИБС длительностью более 5 лет отмечена у 85 (88,5 %) человек. Наличие артериальной гипертензии более 140/90 мм рт.ст. при трех различных измерениях зафиксировано у 86 пациентов (89,5 %). Катетеризация с последующим стентированием urgentных больных с острым коронарным синдромом со стойкой элевацией сегмента ST проводилась в течение в среднем $4,0 \pm 4,3$ часа от начала симптомов.

Базисная медикаментозная терапия была назначена всем пациентам при госпитализации согласно действующим стандартам Украинской ассоциации кардиологов и Европейского общества кардиологов [2, 30] и включала антиромбоцитарную терапию (АСК, клопидогрель), статины, ИАПФ/БРА, β -адреноблокаторы, нитраты. Основанием для стентирования КА у больных с ХИБС было наличие гемодинамически значимого стеноза (более 50 % магистральной коронарной артерии или доминирующей боковой ветви). Непосредственные результаты вмешательства в группе ХИБС считали удовлетворительными в случае исчезновения приступов стенокардии; снижения ФК стенокардии, отсутствия ишемии при нагрузочном тестировании либо повышения толерантности к физической нагрузке; отсутствия повторного ИМ, повторных

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Признак	ОИМ (n = 34)	ХИБС (n = 32)
Возраст, годы	61,0 ± 9,0	60,0 ± 9,5
Мужчины, % (n)	67,6 (23)	84,3 (27)
ИМТ > 24,9, % (n)	70,5 (24)	84,3 (27)
Артериальная гипертензия, % (n)	67,6 (23)	50 (16)
Курение, % (n)	79,4 (27)	31,25 (10)
Сахарный диабет, % (n)	23,5 (8)	18,75 (6)
ИМ в анамнезе, % (n)	29,4 (10)	53,1 (17)
ФВЛЖ (%)	57,7 ± 8,0	59,9 ± 9,0
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 ± 0,7	4,7 ± 1,1
Триглицериды (ммоль/л)	1,2 ± 0,4	1,5 ± 0,6

вмешательств на стентированном сегменте, аортокоронарном шунтировании, смерти, тяжелых аритмий; также учитывали ангиографические признаки успешности процедуры. Успешность непосредственных результатов достигла 83,5 %. В группе пациентов с ОКС критериями успешности процедуры ЧКВ считали интраоперационную регрессию болевого синдрома, резолюцию подъема сегмента ST, восстановление миокардиального кровотока до уровня II–III по классификации TIMI [27] — прирост 65 % и Myocardial Blush Grade [33] — 40 %.

Результаты и обсуждение

Уровни активности ММП-9 в коронарной артерии до и после процедуры были достоверно выше у больных с ОКС, чем таковые у пациентов с ХИБС (до процедуры — $392,5 \pm 24,0$ % против $298,2 \pm 56,0$ %, после процедуры — $267,1 \pm 32,0$ % против $240,0 \pm 43,2$ %; $p \leq 0,05$). Возможно, это связано с тем, что ММП играют ключевую роль в патогенезе ОКС путем нарушения фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки с последующим ее разрывом [16, 26]. Семейство ММП, в особенности ММП-9, выявлено в плече атеросклеротической бляшки человека [8], причем у пациентов с ОКС чаще, чем с ХИБС [11]. Следовательно, у пациентов с ОКС концентрация ММП должна быть несколько выше, чем у пациентов, у которых атеросклеротический процесс протекает стабильно.

У пациентов с ОКС наблюдалось достоверное резкое снижение уровня активности ММП-9 после

успешной процедуры реваскуляризации, который постепенно нормализовался к моменту выписки как в интракоронарном, так и в системном кровотоке (рис. 1, табл. 2), что свидетельствует в пользу ранней и успешной реперфузии миокарда, и, как следствие, сохранение структуры внеклеточного матрикса и уменьшение размеров последующего постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка.

У пациентов с ХИБС, как и предполагалось, изменения активности ММП-9 до процедуры были ниже, а после вмешательства носили характер стойкой тенденции ($298,2 \pm 23,0$ %, 217 ± 18 %, $p = 0,348$), что согласуется с данными исследования М. Kaartinen, в котором у пациентов с ХИБС в составе атеросклеротических бляшек КА содержание ММП-9 было гораздо ниже, чем у пациентов с ОКС [11].

У пациентов с ОКС наблюдалось достоверное снижение активности ММП-2 в периферическом русле ($p = 0,03$), у пациентов с ХИБС изменения носили характер тенденции ($p = 0,057$). В обеих группах было выявлено достоверное повышение отношения активности ММП-9/ММП-2 ($p = 0,007$). ММП-2 является ферментом, способным потенцировать адгезию и агрегацию тромбоцитов [25]. Некоторые исследования [6, 25] показывают, что ММП-2 сама может содержаться в тромбоцитах и количества активной ММП-2, высвобождаемой активированным тромбоцитом, достаточно для потенцирования дальнейшей активации тромбоцитов и повышения общего тромбоцитического риска. Уровни TIMP-1 были умеренно повышены у всех пациентов с ОКС, однако достоверного изменения, связанного с процедурой реваскуляризации, не наблюдалось. В группе пациентов с ХИБС уровни TIMP-1 были достоверно ниже, чем у пациентов с ОКС до реваскуляризации ($167,1 \pm 86,7$; $106,1 \pm 46,6$; $p = 0,003$) и после процедуры ($168,5 \pm 79,2$; $94,0 \pm 33,6$; $p \leq 0,005$). TIMP являются эндогенными ингибиторами и важными регуляторами активности ММП. Ряд экспериментальных исследований показал, что снижение экспрессии или повышенный расход TIMP может создать дисбаланс между TIMP и ММП в миокарде, что ведет к ишемическому реперфузионному повреждению и патологическому ремоделированию [14]. Более высокий уровень TIMP у пациентов с ОКС свидетельствует об активации процессов протеолиза, остроте и скорости протекаемого процесса, так как экспрессия TIMP

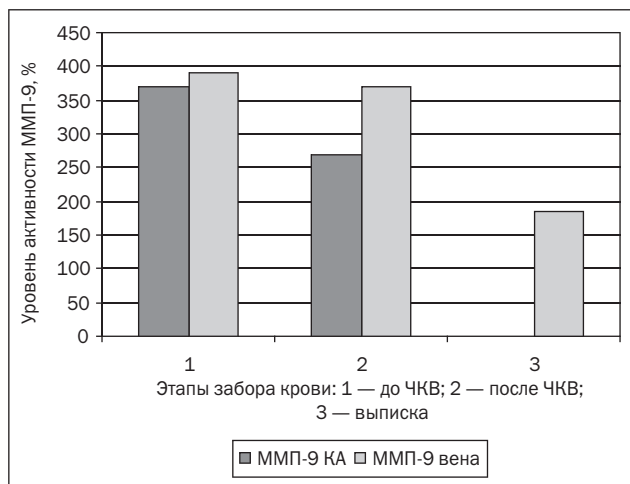


Рисунок 1. Динамика активности ММП-9 у пациентов с ОКС

Таблица 2. Активность ММП в периферической крови обследованных больных (%)

ММП	До ЧКВ		После ЧКВ		Выписка	
	1 (n = 34)	2 (n = 32)	1 (n = 34)	2 (n = 32)	1 (n = 34)	2 (n = 32)
ММП-9	$392,5 \pm 24,0^{*,**}$	$298,2 \pm 56,0^{*,**}$	$267,1 \pm 32,0^{**}$	$240,0 \pm 43,2^{**}$	$181,5 \pm 32,0$	$217,0 \pm 79,3^*$
ММП-2	$239,8 \pm 42,0^*$	$248,5 \pm 25,0^*$	$217,6 \pm 25,0$	$183,0 \pm 12,4$	$182,4 \pm 56,0^*$	$188,0 \pm 72,5$
ТИМП-1	$167,1 \pm 86,7$	$106,1 \pm 46,6$	–	–	$168,5 \pm 79,2$	$94,0 \pm 33,6$

Примечания: 1 — пациенты с ОКС и ургентным ЧКВ; 2 — пациенты с ХИБС и плановой реваскуляризацией; * — $p < 0,05$ в сравнении с нормой; ** — $p < 0,05$ — между подгруппами.

увеличилась, однако процесс их потребления для соблюдения баланса системы протеолиза только начался. Уровень ММП-2 у пациентов с ОКС в периферическом русле достоверно отрицательно коррелировал с уровнем ТИМП-1 ($p = 0,05$), отрицательная корреляция с уровнем ММП-9 носила характер тенденции ($p = 0,168$).

Выводы

Успешная реваскуляризация миокарда снижает тромботический риск у всех пациентов с ИБС путем снижения уровня ММП-2.

Местная и системная дегградация матрикса с высоким уровнем активности ММП-9, ММП-2 и ТИМП-1 характерна для всех пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Успешная процедура реваскуляризации приводит к немедленному снижению активности ММП-9, в особенности у пациентов с ОКС, способствуя более низкому уровню дальнейшего патологического ремоделирования сосудов и миокарда левого желудочка.

Список литературы

1. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України / Коваленко В.М., Корнацький В.М. — К.: Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска», 2011. — 165 с.
2. Коваленко В.М. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / Коваленко В.М., Лутай М.І. — К.: Моріон, 2011. — 408 с.
3. Леонов В.П. Применение статистики в статьях и диссертациях по медицине и биологии. Часть II. История биометрии и ее применения в России / Леонов В.П. // Международный журнал медицинской практики. — 2007. — № 4. — С. 19-34.
4. Скоромная А.С. Результаты сравнительной оценки методов определения активности матриксной металлопротеиназы 9 у больных с различными формами ишемической болезни сердца, перенесших стентирование коронарных артерий / Скоромная А.С. // Актуальні питання медичної науки та практики. — ЗМАПО, 2012. — С. 25-29.
5. Das U. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction / Das U. // Mol. Cell. Biochem. — 2000. — Vol. 215. — P. 145-152.
6. Falcinelli E. Platelets release active matrix metalloproteinase-2 in vivo in humans at a site of vascular injury: lack of inhibition by aspirin / Falcinelli E., Giannini S., Boschetti E., Gresle P. // Br. J. Haematol. — 2007. — Vol. 138. — P. 221-230.
7. Funayama H. Increases in Interleukin-6 and Matrix Metalloproteinase-9 in the Infarct-Related Coronary Artery of Acute Myocardial Infarction / Funayama H., Ishikawa S. [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 68. — P. 451-454.
8. Galis Z. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques / Galis Z., Sukhova G., Lark M., Libby P. // J. Clin. Invest. — 2004. — Vol. 94. — P. 2493-2503.
9. Gardner R. Renal dysfunction, as measured by the modification of diet in renal disease equations, and outcome in patients with advanced heart failure / R. Gardner [et al.] // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 3027-3033.
10. Higo S. Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection / S. Higo // Circ. J. — 2005. — Vol. 69. — P. 1180-1185.
11. Kaartinen M. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: Implications for plaque rupture / Kaartinen M., Van der Wal A., Van der Loos C. [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 32. — P. 606-612.

12. Kalela A. Serum matrix metalloproteinase-9 concentration in angiographically assessed coronary artery disease / Kalela A., Koivu T., Sisto T. [et al.] // Scandinavian J. of Clin. and Lab. Investig. — 2002. — Vol. 62(5). — P. 337-342.

13. Kupai K. Gelatin zymography for detection of matrix metalloproteinase-2 and -9 (MMP-2, MMP-9) from myocardium samples. A practical manual. — 2011. — P. 29.

14. Lalu M. Ischaemia-reperfusion injury activates matrix metalloproteinases in the human heart / Lalu M., Pasini E., Schulze C. [et al.] // Eur. Heart J. — 2005. — Vol. 26. — P. 27-35.

15. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of acute coronary syndromes / Libby P. // Circulation. — 2002. — Vol. 104. — P. 365-372.

16. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes / Libby P. // Circulation. — 2005. — Vol. 91. — P. 2844-2850.

17. Lusis A. Atherosclerosis / Lusis A. // Nature. — 2000. — Vol. 407. — P. 233-241.

18. Maier W. ABC Stenosis Morphology Classification and Outcome of Coronary Angioplasty Reassessment with Computing Techniques / Maier W., Mini O., Antoni J. // Circulation. — 2001. — 103. — P. 1225-1231.

19. Mortality statistics. acute myocardial infarction (most recent) by country: [електронний ресурс], режим доступу к ресурсу: http://www.nationmaster.com/graph/mor_acu_myo_inf-mortality-acute-myocardial-infarction.

20. Niccoli G. Myocardial no-reflow in humans / Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2009. — Vol. 54(4). — P. 281-292.

21. Oyama J. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice / Oyama J., Blais C. Jr, Liu X. [et al.] // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 784-789.

22. Patricia A. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors / Snoek-van Beurden P.A., Johannes W. // BioTechniques. — 2005. — Vol. 38. — P. 27-37.

23. Piper H. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury / Piper H., Meuter K., Schafer C. // Ann. Thorac. Surg. — 2003. — Vol. 75. — P. 644-648.

24. Rodney De Palma. The prevention and management of complications during PCI / Palma R., Roguelov C., Aminian A. [et al.] // The PCR-EAPCI Textbook. Part 3. Chapter 24. — 2011.

25. Sawicki G. Release of gelatinase A during platelet aggregation / Sawicki G., Salas E., Murat J. [et al.] // Nature. — 2007. — Vol. 386. — P. 616-618.

26. Shah P. Human monocyte-derived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: Potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture / Shah P., Falk E., Badimon J. [et al.] // Circulation. — 2005. — Vol. 92. — P. 1565-1569.

27. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings / The TIMI Study Group // N. Engl. J. Med. — 1984. — Vol. 33. — P. 45-52.

28. Virmani R. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions / Virmani R., Kolodgie F., Burke A. [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 1262-1275.

29. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors: structure, function, and biochemistry / Visse R., Nagase H. // Circ. Res. — 2003. — Vol. 92(8). — P. 827-39.

30. Wijns W. Guidelines on myocardial revascularization / Wijns W., Kolh P., Danchin N. [et al.] // The European Society of Cardiology. — 2010. — P. 40.

31. Wilson E. Myocardial remodelling and matrix metalloproteinases in heart failure: turmoil within the interstitium / E. Wilson, F. Spinale // Ann. Med. — 2001. — Vol. 33. — P. 623-634.

32. Yellon D. Myocardial reperfusion injury / Yellon D., Hausenloy D. // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 357. — P. 1121-1135.

33. Zijlstra F. Myocardial Blush Grade: An Angiographic Method to Assess Myocardial Reperfusion / Zijlstra F., Arnoud W., Suryapranata G. [et al.] // Eur. Heart J. — 2012. — Vol. 33. — P. 235-242.

Получено 18.01.13 □

Скоромна А.С.
 ГУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ВПЛИВ УСПІШНОГО СТЕНТУВАННЯ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ ТА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ НА АКТИВНІСТЬ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ

Резюме. Мета роботи: виявлення взаємозв'язків між активністю матриксних металопротеїназ (ММП-2, ММП-9) і тканинного інгібітору металопротеїназ (ТІМП) у коронарному та системному кровотоці у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ХІХС) та гострий коронарний синдром (ГКС) після успішного стентування коронарних артерій (КА).

Матеріали й методи. Базу даних дослідження склали пацієнти з гострим інфарктом міокарда ($n = 34$), яким було виконано успішне первинне черезшкірне коронарне втручання (ЧКВ) із ургентним стентуванням КА, і пацієнти з ХІХС ($n = 32$; стенокардія напруги II–IV функціональний клас) із плановим стентуванням КА. У всіх пацієнтів була оцінена успішність ревазуляризації, проведене визначення активності ММП-2, ММП-9 і ТІМП-1 до, після і на сьому добу після процедури ревазуляризації.

Результати та обговорення. Встановлено, що рівні активності ММП-9 у КА до та після ревазуляризації були вірогідно вищими у хворих на ГКС, ніж у хворих із ХІХС ($p \leq 0,05$). У хворих на ГКС спостерігалось вірогідне різке зниження рівня активності ММП-9 після успішного ЧКВ інтракоронарно, що поступово нормалізувався до моменту виписки і в системному кровотоці. У пацієнтів із ХІХС зміни активності ММП-9 залежно від стентування були меншими і мали характер стійкої тенденції ($p = 0,348$). У пацієнтів із ГКС спостерігалось зниження рівня активності ММП-2 в периферійному руслі ($p = 0,03$), у пацієнтів із ХІХС зміни носили характер вираженої тенденції ($p = 0,057$).

Висновки: місцева і системна деградація матриксу з високим рівнем протеолітичної активності характерна для всіх пацієнтів із серцево-судинною патологією. Успішна процедура ревазуляризації призводить до невідкладного зниження активності протеолізу, в особливості у пацієнтів із ГКС, перешкоджаючи подальшому патологічному remodelюванню серця й коронарних судин.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, черезшкірне коронарне втручання, протеоліз, матриксні металопротеїнази міокарда.

Skoromnaya A.S.
 State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

THE INFLUENCE OF SUCCESSFUL CORONARY ARTERIES STENTING IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME AND ISCHEMIC HEART DISEASE ON PROTEOLYSIS PROCESSES ACTIVITY

Summary. Objective: to investigate the relationship between activity of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) in coronary and systemic blood flow in patients with chronic ischemic heart disease (CIHD) and acute coronary syndrome (ACS) after successful coronary artery (CA) stenting.

Materials and Methods. The database for the study consisted of patients with acute myocardial infarction ($n = 34$), who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) with urgent CA stenting, and patients with CIHD ($n = 32$; stable angina of II–IV functional class) with planned CA stenting. Success of revascularization was assessed in all patients, study of activity of MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 has been carried out before, immediately after and on 7th day after procedure.

Results and Discussion. It is found that levels of MMP-9 activity in CA before and after PCI were significantly higher in patients with ACS, than thereof in patients with CIHD ($p \leq 0.05$). In patients with ACS was a significant sharp decline in activity of MMP-9 after successful PCI intracoronary, which gradually returned to normal by the time of discharge and in the systemic circulation. In patients with CIHD changes in MMP-9 in connection with stenting were smaller and had the character of a strong trend ($p = 0.348$). In patients with ACS a decrease in MMP-2 in the peripheral vein ($p = 0.03$), in patients with CIHD changes had the character of clear trend ($p = 0.057$).

Conclusions: the local and systemic degradation of the matrix with a high level of proteolytic activity is common to all patients with cardiovascular disease. Successful revascularization results in an immediate reduction in the activity of proteolysis, especially in patients with ACS, preventing further pathological remodeling of the heart and coronary vessels.

Key words: ischemic heart disease, percutaneous coronary intervention, proteolysis, myocardium matrix metalloproteinases.