

Изучение матриксной металлопротеиназы-9 как маркера нестабильности атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме

Цель исследования – изучение динамики уровня матриксной металлопротеиназы-9 при различных формах острого коронарного синдрома.

Материалы и методы. Обследовано 85 пациентов с острым коронарным синдромом в возрасте ($55,6 \pm 2,1$) года.

Результаты и обсуждение. Пациенты с острым коронарным синдромом имеют достоверно более высокие уровни матриксной металлопротеиназы-9 в сравнении со здоровыми лицами.

Выводы. Уровень матриксной металлопротеиназы-9 связан со степенью тяжести острого коронарного синдрома, что может быть использовано в дифференциальной диагностике различных форм острого коронарного синдрома.

Ключевые слова:

острый коронарный синдром, матриксная металлопротеиназа-9, атеросклеротическая бляшка.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) — основные ферменты, которые регулируют состояние экстрацеллюлярного матрикса путем деградации коллагена и играют большую роль в процессе роста и развития человека. Уже доказано, что нарушение регуляции деградации экстрацеллюлярного матрикса матриксными металлопротеиназами способствует развитию широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний и состояний, таких как атеросклероз, формирование рестеноза при стентировании коронарных артерий, кардиомиопатия, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда и аневризма аорты [8].

В настоящее время продолжается процесс активного исследования и поиска наиболее значимых факторов, активация которых приводит к дестабилизации атеросклеротической бляшки (АБ), что является пусковым моментом в развитии острого коронарного синдрома (ОКС). В результате избыточной активации протеолитического фермента матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), а также в результате снижения синтеза ее тканевого ингибитора (ТИМП-1) происходит деструкция коллагенового каркаса покрышки АБ, что делает ее нестабильной. В отличие от маркеров некроза (тропонин I), уровень которых повышается в крови при уже развившейся гибели клеток, повышение ММП-9 происходит на самых ранних этапах дестабилизации течения ишемической болезни сердца [2, 3, 6, 7].

Цель исследования — изучение динамики матриксной металлопротеиназы-9 при разных формах острого коронарного синдрома, а также изучение связи данного фермента с маркером некроза кардиомиоцитов тропонином I.



**Н.П. Копица,
Н.В. Белая,
Н.В. Титаренко,
Л.Л. Петенева,
Я.В. Гилева**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Копиця Микола Павлович
д. мед. н., зав. відділу гострого інфаркту міокарда, ст. наук. співр.

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 373-90-76
E-mail: n_kopitsya@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
2 вересня 2013 р.

Работа выполнена в рамках НИР отдела острого инфаркта миокарда «Определение маркеров некроза и воспаления с целью разработать наиболее информативные способы прогнозирования повторных коронарных эпизодов у больных с острым коронарным синдромом» (N 0111 U0011257, 02/11).

Материалы и методы

Обследовано 85 пациентов с ОКС в возрасте ($55,6 \pm 2,1$) года, поступивших в стационар в первые 24 ч с момента появления ангинозных болей.

Пациенты с наличием острого инфаркта миокарда с зубцом Q (ОИМЗQ) составили 35 (43,75 %) человек, с наличием инфаркта миокарда без зубца Q (ОИМБЗQ) — 25 (31,25 %) и с нестабильной стенокардией (НС) — 20 (25 %).

Диагноз инфаркта миокарда был установлен на основании данных клиники, объективного исследования, дополнительных методов исследования (ЭКГ), а также анализа крови на тропонин I.

Определение тропонина I проводили при помощи иммуноферментного метода с использованием наборов Diagnostic Automation, inc. (DAI), США.

Концентрация ММП-9 в сыворотке крови определялась при помощи иммуноферментного метода с использованием набора «Human MMP-9 ELISA», Австрия.

Для статистического анализа полученных результатов использовали пакет программ обработки данных общего назначения Statistica for Windows версии 6.0.

Результаты и обсуждение

Уровень ММП-9 в группе больных с ОИМЗQ составил ($150,65 \pm 16,91$) нг/мл, в группе больных с ОИМБЗQ — ($83,01 \pm 7,1$) нг/мл, в группе с НС — ($43,6 \pm 3,24$) нг/мл, у здоровых лиц — ($17,5 \pm 3,1$) нг/мл.

При межгрупповом анализе обращает на себя внимание достоверная разница между концентрациями ММП-9 в различных группах больных ОКС (таблица).

Уровень ММП-9 у здоровых лиц был достоверно ($p < 0,05$) ниже такового у больных всех трех групп. Наибольшая концентрация ММП-9 выявлена у пациентов с ОИМЗQ, что является следствием наиболее выраженной интенсивности воспалительно-деструктивного процесса в атеросклеротической бляшке при данном виде ОКС. Так, по данным литературы, в сыворотке крови больных с ОКС активность ММП-9 была на 69,6 % выше ($p < 0,05$), ОИМ — на 95,8 % выше ($p < 0,05$), а НС — на 48,2 % выше ($p < 0,05$), чем

ее активность в контрольной группе [1, 4]. Так же в своем исследовании Daiju Fukuda и соавт. (2006) сопоставили морфологические изменения АБ, выявленные при коронарографии, с концентрацией ММП-9. Разрыв АБ был выявлен у 26 (55 %) пациентов с ОИМ и 11 (48 %) пациентов с НС. Больные этих двух групп имели значительно более высокие уровни ММП-9, чем пациенты, у которых не было разрыва бляшки ($p = 0,03$ и $0,01$ соответственно). Повышение уровня ММП-9 было единственным независимым предиктором разрыва бляшки ($p = 0,004$). Таким образом, высокие уровни ММП-9 у пациентов с ОИМ и НС были связаны с наличием разрыва бляшки в причинно-связанном сосуде [5].

При дальнейшем проведении корреляционного анализа была выявлена слабая прямая связь ($r = 0,29-0,39$; $p < 0,05$) между уровнем ММП-9 и риском летальности и развития ОИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, рассчитанными по шкале GRACE, в общей группе пациентов. Полученные данные свидетельствуют о том, что повышение уровня ММП-9 в первые сутки ОКС может быть неблагоприятным прогностическим фактором смерти и повторного ИМ. Так, в исследовании Alberto Dominguez-Rodriguez и соавт. (2008) проводился анализ корреляции сывороточного уровня ММП-9 и случаев кардиальных событий (включая смерть и кардиогенный шок) во время госпитализации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с ОИМ с подъемом сегмента ST и с ОИМ без подъема сегмента ST. Повышение уровня ММП-9 сильно ассоциировалось с повышением случаев внутрибольничной смертности и кардиогенного шока при сахарном диабете 2 типа. Авторы делают вывод, что сывороточный уровень ММП-9 может использоваться как высокочувствительный фактор в прогнозе неблагоприятного внутрибольничного исхода после ОИМ с подъемом сегмента ST, особенно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [4].

Также нами была выявлена прямая корреляционная связь между уровнем тропонина I (маркером некроза миокарда) и уровнем ММП-9 ($r = 0,41$; $p < 0,05$) в общей группе больных с ОКС. Полученные данные подтверждают непосредственную роль ММП-9 в развитии нестабильности АБ, приводящей в последующем к ишемии миокарда и гибели кардиомиоцитов.

Выводы

1. Повышение уровня матриксной металлопротеиназы-9 выявлено в сыворотке крови всех больных с острым коронарным синдромом, характеризуется различной величиной концен-

Таблиця. Показатели концентрации ММП-9 ($M \pm m$) в группах больных с ОКС, нг/мл

Показатель	Группа 1 (больные с ОИМЗQ), n = 35	Группа 2 (больные с ОИМБЗQ), n = 25	Группа 3 (больные с НС), n = 20
ММП-9	150,65 ± 16,91 ($p_{1-2} = 0,0175$)	83,01 ± 7,1 ($p_{2-3} = 0,0103$)	43,6 ± 3,24 ($p_{1-3} = 0,0001$)

трации в зависимости от клинических вариантов острого коронарного синдрома, что дает возможность использовать данный биомаркер для дифференциальной диагностики разных форм острого коронарного синдрома.

2. Величина уровня матриксной металлопротеиназы-9 коррелировала со степенью тяжести острого коронарного синдрома, что позволяет использовать эти данные для выделения группы

пациентов с наиболее выраженными процессами дестабилизации атеросклеротической бляшки на раннем прединвазивном этапе.

Перспективы дальнейших исследований будут основаны на изучении матриксной металлопротеиназы-9 как маркера прогнозирования повторных коронарных эпизодов у больных с острым коронарным синдромом.

Список литературы

1. Турна А.А. Активность матриксных металлопротеиназ при различных патогенетических вариантах воспаления: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— М., 2010.— 53 с.
2. Apple F.S., Collinson P.O. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // *Clin. Chem.*— 2012.— Vol. 58.— P. 54—61.
3. Alberto Dominguez-Rodriguez, Martin J. Garcia-Gonzalez. Relation of nocturnal melatonin levels to serum matrix metalloproteinase-9 concentrations in patients with myocardial infarction // *Thrombosis Research.*— Vol. 120, Issue 3.— 2007.— P. 361—366.
4. Alberto Dominguez-Rodriguez, Pedro Abreu-Gonzalez, Martin J. Garcia-Gonzalez, Juan Carlos Kaski. High serum matrix metalloproteinase-9 level predict increased risk of in-hospital cardiac events in patients with type 2 diabetes and ST segment elevation myocardial infarction // *Atherosclerosis.*— 2008.— Vol. 196, Iss. 1.— P. 365—371.
5. Daiju Fukuda, Kenei Shimada, Atsushi Tanaka, Takanori Kusuyama. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris // *American Journal of Cardiology.*— 2006.— Vol. 97, Iss. 2.— P. 175—180.
6. Leistner D.M., Klotsche J., Pieper L. et al. Circulating troponin as measured by a sensitive assay for cardiovascular risk assessment // *Clin. Chem.*— 2012.— Vol. 58.— P. 200—208.
7. Mueller M., Biener M., Vafaie M. et al. Absolute and relative kinetic changes of high-sensitivity cardiac troponin T in acute coronary syndrome and in patients with increased troponin in the absence of acute coronary syndrome // *Clin. Chem.*— 2012.— Vol. 58.— P. 209—218.
8. Wang X., Connolly T.M. Biomarkers of vulnerable atherosclerotic plaques: translational medicine perspectives // *Adv. Clin. Chem.*— 2010.— Vol. 50.— P. 1—22.

М.П. Копиця, Н.В. Біла, Н.В. Титаренко, Л.Л. Петеньова, Я.В. Гільова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Вивчення матриксної металопротеїнази-9 як маркера нестабільності атеросклеротичної бляшки при гострому коронарному синдромі

Мета дослідження — вивчення динаміки рівня матриксної металопротеїнази-9 за різних форм гострого коронарного синдрому.

Матеріали та методи. Обстежено 85 пацієнтів з гострим коронарним синдромом віком ($55,6 \pm 2,1$) року.

Результати та обговорення. Пацієнти з гострим коронарним синдромом мають достовірно вищі рівні матриксної металопротеїнази-9 порівняно зі здоровими особами.

Висновки. Рівень матриксної металопротеїнази-9 пов'язаний зі ступенем тяжкості гострого коронарного синдрому, що може бути використано в диференційній діагностиці різних форм гострого коронарного синдрому.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, матриксна металопротеїназа-9, атеросклеротична бляшка.

N.P. Kopytsya, N.V. Bila, N.V. Tytarenko, L.L. Petenyova, Ya.V. Giliova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Malaya of NAMS of Ukraine», Kharkiv

The study of matrix metalloproteinase-9 as a marker of atherosclerotic plaque instability in acute coronary syndrome

Objective. To investigate the dynamics of the matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels in different forms of acute coronary syndrome (ACS).

Materials and methods. The investigation involved 85 patients with ACS, aged (55.6 ± 2.1) years.

Results and discussion. The ACS patients had significantly higher levels of MMP-9 in comparison with the healthy volunteers.

Conclusions. The MMP-9 levels is associated with the degree of ACS severity; this can be used in the differentiated diagnosis of the different ACS forms.

Key words: acute coronary syndrome, matrix metalloproteinase-9, atherosclerotic plaque.