УДК 616.127-005.8-085.273

С. М. Кисельов

Вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів у хворих на Q-інфаркт міокарда

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: *інфаркт міокарда, матриксна металопротеїназа, тромболізис.*

Інфаркт міокарда є однією із найважливіших проблем сучасної кардіології в усьому світі і в Україні зокрема. З метою вивчення рівнів матриксної металопротеїнази-9, тканинного інгібітора металопротеїнази-1, стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоти виникнення гострої післяінфарктної аневризми серця у хворих на Q-інфаркт міокарда після тромболізису обстежили 116 пацієнтів. Усім хворим здійснили клініко-лабораторне обстеження, ехокардіографію, визначили сироваткові рівні матриксної металопротеїнази-9 та тканинного інгібітора металопротеїнази-1. У пацієнтів, яким не виконували тромболізис, встановлено надмірну активацію системи протеолізу на тлі відносного дефіциту тканинного інгібітора металопротеїнази-1, перевагу процесів дилатації та рестриктивний тип діастолічної дисфункції лівого шлуночка, частіше виявляли аневризму серця, встановили більший тромбогенний потенціал.

Влияние тромболитической терапии на состояние системы матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных Q-инфарктом миокарда

С. М. Киселев

Инфаркт миокарда является одной из самых важных проблем современной кардиологии во всем мире и в Украине в частности. С целью изучения уровней матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, внутрисердечной гемодинамики, частоты возникновения острой постинфарктной аневризмы сердца у больных Q-инфарктом миокарда после тромболизиса обследовали 116 пациентов. Всем больным проведено клинико-лабораторное обследование, эхокардиография, определены сывороточные уровни матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы-1. У больных, которым не проводили тромболизис, установлена чрезмерная активация системы протеолиза на фоне относительного дефицита тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, преобладание дилатации и рестриктивный тип диастолической дисфункции левого желудочка, чаще отмечали аневризму сердца, определили больший тромбогенный потенциал.

Ключевые слова: *инфаркт миокарда, матриксная металлопротеиназа, тромболизис.*

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №4 (85). – С. 8–11

Influence of thrombolytic therapy on the condition of matrix metalloproteinase and their inhibitors system in patients with Q-wave myocardial infarction

S. M. Kyselov

Aim. To study the levels of matrix metlloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, intracardiac hemodynamics, frequency of acute cardiac aneurysm development in patients with Q-wave myocardial infarction after thrombolysis,

Methods and results. 116 patients were examined. All participants underwent clinical and laboratory examination, echocardiography, determination of serum levels of matrix metlloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1.

Conclusion. In patients, who haven't got thrombolysis, there were excessive activation of the proteolysis system on the background of relative deficit of tissue inhibitor of metalloproteinase-1, the prevalence of dilatation and restrictive diastolic dysfunction, cardiac aneurysm was detected frequently and thrombogenic potential was higher.

Key words: *Myocardial Infarction, Matrix Metalloproteinase, Thrombolytic Therapy.*

Zaporozhye medical journal 2014; №4 (85): 8–11

Інфаркт міокарда (ІМ) є однією з найважливіших проблем сучасної кардіології в усьому світі і в Україні зокрема [2–4]. Запровадження тромболітичної терапії в лікування хворих сприяло суттєвому зниженню смертності від ІМ [8]. Нині передовим методом лікування є перкутанні коронарні втручання, що доведено у численних рандомізованих контрольованих клінічних випробуваннях (DANAMI-2, PRAGUE-2, SIAM-III) [6]. Але у реаліях нашої країни далеко не всі центри для лікування хворих на ІМ оснащені цілодобовими катетеризаційними лабораторіями. Тому актуальним залишається проведення тромболітичної терапії.

Якою б не була тактика ведення хворого на ІМ, у міокарді відбуваються процеси післяінфарктного ремоделювання із залученням до процесу екстрацелюлярного морфологічного субстрату [3]. Патологічні зміни екстрацелюлярного матриксу в міокарді призводять до збільшення жорсткості й перебудови геометрії камер серця [7]. Це зумовлює трансформацію просторової організації камер серця, порушення процесів наповнення та вигнання крові, спричиняючи систолічну і діастолічну дисфункції [5].

Синтез і деградацію міжклітинної субстанції контролює система MMP/TIMP, порушення рівноваги якої визначає характер перебудови екстрацелюлярного матриксу міокарда [8]. Вивчення ролі матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9) у хворих на ІМ виявило збільшення активності цієї желатинази у сироватці крові у порівнянні з пацієнтами із нестабільною стенокардією та перевагу протеолітичних процесів під час післяінфарктного ремоделювання [7–9]. Схожі ефекти виявили після експериментального інфаркту міокарда у мишей, які мали дефіцит тканинного інгібітора метолапротеїнази-1 (TIMP-1) [3].

Досі нез'ясованим залишається вплив тромболітичної терапії на стан системи MMP/TIMP та розвиток післяінфарктного ремоделювання.

© С. М. Кисельов, 2014

Мета роботи

Вивчити вплив тромболітичної терапії на стан системи матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів, внутрішньосерцевої гемодинаміки, частоту виникнення гострої післяінфарктної аневризми лівого шлуночка у хворих на Q-інфаркт міокарда.

Пацієнти і методи дослідження

Під спостереженням перебували 116 хворих (69 чоловіків і 47 жінок, середній вік – 65,7±5,8 року) з діагнозом гострий Q-інфаркт міокарда передньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). Пацієнти надходили до відділення інтенсивної терапії для лікування хворих на гостру коронарну недостатність КУ «Міська клінічна лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги м. Запоріжжя». Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Асоціації кардіологів України (2013). Медикаментозне лікування хворих здійснювали згідно з наказом МОЗ України №436 від 03.07.2006 р. «Протокол надання медичної допомоги хворим із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (інфаркт міокарда з зубцем Q)».

Хворі, які були доставлені у термін до 12 годин від початку гострого Q-інфаркту міокарда та не мали протипоказань, отримали тромболітичну терапію (ТЛТ) із включенням стрептокінази та базисну терапію. Хворі, яких госпіталізували у строк після 12 годин від початку захворювання або мали протипоказання до проведення тромболізису, отримали базисну терапію ІМ, що включала статини, антикоагулянти (нефракціонований або низькомолекулярний гепарин), антиагреганти (аспірин і клопідогрель), бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ у цільових дозах, нітрати за потреби. Залежно від проведення ТЛТ хворих розподілили на групи: перша – 74 пацієнти, які отримали тромболітичну терапію, друга – 42 пацієнти, яких лікували без ТЛТ.

Групи порівняні за віком, статтю та наявністю супутніх захворювань. Усім пацієнтам зробили клініко-лабораторне обстеження, ЕКГ та ЕхоКГ. ЕКГ реєстрували за допомогою діагностичного комплексу «Кардіолаб» («ХАІ-Медіка», Харків, Україна). Внутрішньосерцеву гемодинаміку визначали за допомогою двовимірної трансторакальної ЕхоКГ на ультразвуковому діагностичному сканері MyLab 50 CV XVision (Esaote, Італія). За допомогою ЕхоКГ оцінювали структурно-функціональні та гемодинамічні показники, що характеризують ремоделювання, систолічну та діастолічну функцію ЛШ серця. Сироваткові рівні ММР-9 та TIMP-1 визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми «Elisa» (Австрія) на мікропланшетному фотометрі DigiScan-400 в Центральній науково-дослідній лабораторії Запорозького державного медичного університету (начальник – професор А.В. Абрамов).

Статистичне опрацювання результатів виконали на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми «Statistica» (version6.0, StatSoft Inc, США). Характер розподілу перемінних у варіаційних рядах визначали за допомогою тесту Шапіро – Уїлка. При нормальному розподілі ознаки описова статистика наведена у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення (M±SD), при ненормальному розподілі – у вигляді медіани і міжквартильного розмаху – Me (Q_{25} – Q_{75}). Вірогідність розбіжностей показників оцінювали за критеріями Манна – Уітні та Вілкоксона, вірогідними вважали розбіжності при $p<0,05$. Для визначення характеру та сили зв'язку між параметрами використовували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати та їх обговорення

Аналіз показників, що характеризують систему ММР/TIMP (*табл. 1*), виявив: рівень ММР-9 у пацієнтів першої групи був нижче, ніж у другій (на 26,7%, p=0,02). Сироватковий рівень TIMP-1 у першій групі переважав такий у хворих другої групи (на 53,9%, p=0,001).

Таблиця 1

Характеристика системи ММР/TIMP

Показник	1 група n=24	2 група n=32	p
ММР-9, нг/мл	94,2±3,8	128,5±2,4	0,02
TIMP-1, пг/мл	89260,8±379,5	41128,2±241,9	0,001
ММР-9/TIMP-1	$1,06\times10^{-3}$	$3,12\times10^{-3}$	0,001

Дані свідчать про надмірну активацію системи протеолізу на тлі відносного дефіциту TIMP-1, який є інгібітором надлишкової активності ММР-9, під час лікування хворих на Q-ІМ без ТЛТ. Водночас у пацієнтів, яких лікували із включенням ТЛТ, визначено нижчий рівень ММР-9 на тлі підвищення активності TIMP-1 і зниження співвідношення ММР-9/TIMP-1 в 2,97 раза. Наші результати збігаються з даними P. Ferroni і співавт. (2003), які свідчать, що висока активність системи протеолізу асоціюється із процесами дезінтеграції екстрацелюлярного матриксу [7].

Під час допплер-ехокардіографії (*табл. 2*) у хворих другої групи виявили більші, ніж у першій групі значення кінцево-діастолічного розміру ЛШ (на 12,9%, p=0,04), кінцево-систолічного розміру ЛШ (на 21,4%, p=0,01), індексу маси міокарда ЛШ (на 12,4%, p=0,05), ударного об'єму (на 13,6%, p=0,04), ударного індексу (на 22,1%, p=0,04), серцевого викиду (на 19,2%, p=0,01), швидкості потоку раннього діа-

Таблиця 2

Показники допплер-ехокардіографії

Показник	1 група n=24	2 група n=32	p
ЛП, см	4,03±0,34	4,32±0,27	0,3
МШП, см	1,02±0,12	1,23±0,07	0,08
КДР ЛШ, см	5,58±0,11	6,41±0,24	0,04
ЗС ЛШ, см	1,11±0,08	1,09±0,17	0,2
КСР ЛШ, см	3,52±0,21	4,48±0,14	0,01
ВТС, од.	0,43±0,04	0,39±0,08	0,8
ІММ ЛШ, г	127,8±5,0	145,9±3,2	0,05
ФВ, %	46,4±1,1	34,7±0,9	0,02
УО, мл	68,5±4,2	79,3±2,1	0,04
УІ, мл/м^2	37,9±3,0	48,7±2,2	0,04
СВ, л/хв	5,21±0,41	6,45±0,27	0,01
СІ, л/хв/м^2	3,48±0,22	3,59±0,34	0,7
VE, м/с	0,59 (0,47; 0,62)	0,68 (0,63; 0,71)	0,05
VA, м/с	0,71 (0,65; 0,74)	0,42 (0,37; 0,49)	0,02
VE/VA	0,82±0,09	1,47±0,12	0,007
DT, мс	142,3±1,8	110,9±1,4	0,01
IVRT, мс	105,9±8,1	68,6±9,9	0,01
СрТЛА, мм рт.ст.	34,3±4,7	47,5±2,1	0,04
Феномен спонт. контрастування	12,2%	23,8%	0,05
Аневризма ЛШ	13,5%	28,6%	0,05
Тромб ЛШ	10,8%	11,9%	0,8

© С. М. Кисельов, 2014

столічного наповнення ЛШ (на 13,2%, p=0,05), співвідношення швидкостей раннього діастолічного наповнення ЛШ і систоли передсердь (на 44,2%, p=0,007), середнього тиску у легеневій артерії (на 27,8%, p=0,04), частоти виявлення феномена спонтанного контрастування (на 48,7%, p=0,05), аневризми ЛШ (на 25,2%, p=0,05) і менші, ніж у першій групі показники фракції викиду ЛШ (на 10,8%, p=0,02), швидкості потоку систоли передсердь (на 38,0%, p=0,02), часу уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення (на 22,1%, p=0,01) та ізоволюмічного розслаблення (на 35,2%, p=0,01) ЛШ.

Отже, при лікуванні Q-ІМ без застосування ТЛТ геометрія ЛШ змінюється переважно у бік дилатації та призводить до збільшення значень об'ємних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки на тлі зниження систолічної функції ЛШ. Наші дані не відрізняються від S. Blankenberg і співавт. (2003), які вказують, що перевага протеолітичних процесів призводить до розвитку прогностично несприятливих типів ремоделювання ЛШ [7].

Порушення діастолічної функції ЛШ характерне для усіх хворих, але якщо при використанні ТЛТ реєстрували переважно порушену релаксацію, то у групі пацієнтів без використання ТЛТ частіше виявляли рестриктивний тип діастолічної дисфункції.

На тлі цих порушень у групі хворих без застосування ТЛТ частіше виявляли аневризму ЛШ і феномен спонтанного контрастування ЛШ, однак кількість внутрішньошлуночкових тромбів суттєво не відрізнялась, що потребує додаткового вивчення. Наші спостереження підтверджені у роботах інших учених (О.Є. Березін і співавт., 2011), які довели наявність підвищеного ризику ускладненого перебігу Q-інфаркту міокарда у хворих із високим рівнем ММР-9 [1].

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки системи ММР/TIMP із показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки

Показник	ММР-9	TIMP-1
ЛП, см	0,22	0,16
МШП, см	0,18	0,21
КДР ЛШ, см	0,27*	-0,24*
ЗС ЛШ, см	0,12	0,08
КСР ЛШ, см	0,40*	-0,27
ВТС, од.	0,24	0,20
ІММ ЛШ, г	0,29*	-0,16
ФВ, %	0,44*	-0,27*
УО, мл	0,31*	0,20
УІ, мл/м^2	0,30*	0,24
СВ, л/хв	0,38*	-0,21*
СІ, л/хв/м^2	0,36	-0,14
VE, м/с	0,34*	-0,29*
VA, м/с	-0,41*	0,27
VE/VA	0,47*	-0,34*
DT, мс	-0,21*	0,24*
IVRT, мс	-0,36*	0,40*
СрТЛА, мм рт.ст.	0,56*	-0,39*
Феномен спонт. контрастування	0,51*	-0,27*
Аневризма ЛШ	0,34*	-0,41*
Тромб ЛШ	-0,12	0,26

Примітка: * – коефіцієнт кореляції вірогідний (p<0,05).

Протягом кореляційного аналізу виявили (*табл. 3*) прямий вірогідний зв'язок сироваткового рівня ММР-9 із кінцево-діастолічним (r=0,27, p<0,05), кінцево-систолічним (r=0,40, p<0,05) розмірами, індексом маси міокарда (r=0,29, p<0,05), фракцією викиду (r=0,44, p<0,05), ударним об'ємом (r=0,31, p<0,05), ударним індексом (r=0,30, p<0,05) ЛШ, серцевим викидом (r=0,38, p<0,05), швидкістю потоку під час раннього діастолічного наповнення (r=0,34, p<0,05), співвідношенням потоків раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь (r=0,47, p<0,05), середнім тиском у легеневій артерії (r=0,47, p<0,05), феноменом спонтанного контрастування ЛШ (r=0,51, p<0,05), аневризмою ЛШ (r=0,34, p<0,05); зворотний вірогідний зв'язок визначили зі швидкістю потоку під час систоли передсердь (r=-0,41, p<0,05), часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (r=-0,21, p<0,05), часом ізоволюмічного розслаблення ЛШ (r=-0,36, p<0,05).

Під час кореляційного аналізу TIMP-1 із показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки встановили (*табл. 3*) прямий вірогідний зв'язок із часом уповільнення потоку раннього діастолічного наповнення ЛШ (r=0,24, p<0,05), часом ізоволюмічного розслаблення ЛШ (r=0,40, p<0,05); зворотний вірогідний зв'язок із кінцево-діастолічним розміром (r=-0,24, p<0,05), фракцією викиду (r=-0,27, p<0,05) ЛШ, серцевим викидом (r=-0,21, p<0,05), швидкістю потоку під час раннього діастолічного наповнення (r=-0,29, p<0,05), співвідношенням потоків раннього діастолічного наповнення та систоли передсердь (r=-0,34, p<0,05), середнім тиском у легеневій артерії (r=-0,39, p<0,05), феноменом спонтанного контрастування ЛШ (r=-0,27, p<0,05), аневризмою ЛШ (r=-0,41, p<0,05).

Ці взаємозв'язки збігаються з результатами роботи Н.С. Гончарової і співавт. (2007), за даними яких перенавантаження об'ємом асоціюється з підвищенням співвідношення ММР-9/TIMP-1 за рахунок ММР-9 [4].

Висновки

У хворих на Q-інфаркт міокарда, яким призначали тромболітичну терапію, зареєстровано в 1,36 раза нижчу активність ММР-9, в 2,17 раза більшу активність TIMP-1, а також зниження їх співвідношення в 2,97 раза, ніж у пацієнтів, які не отримували ТЛТ.

При лікуванні ІМ за допомогою базисної терапії без застосування ТЛТ у хворих на Q-інфаркт міокарда ремоделювання ЛШ йде переважно шляхом дилатації.

Порушення діастолічної функції ЛШ характерне для всіх хворих на Q-інфаркт міокарда, але при лікуванні без застосування ТЛТ його тип із порушеної релаксації змінюється на рестриктивний.

У хворих на Q-інфаркт міокарда, при лікуванні яких не застосовували ТЛТ, частіше виявляли аневризму ЛШ і феномен спонтанного контрастування ЛШ, що засвідчує високий тромбогенний потенціал.

Існує тісний взаємозв'язок між основними регуляторами стану екстрацелюлярного матриксу та індикаторами процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні питання щодо відсутності суттєвих відмінностей у частоті виникнення тромбів лівого шлуночка після інфаркту міокарда, незважаючи на застосування тромболітичної терапії під час лікування.

© С. М. Кисельов, 2014

Список літератури

1. Березин А.Е. Прогностический потенциал маркеров биомеханического стресса у пациентов, перенесших Q-инфаркт миокарда. Результаты проспективного одногодичного исследования / А.Е. Березин, Т.А. Самура // Український медичний часопис. – 2011. – № 6 (86). – С. 100–103.
2. Тип деградации 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). – 13 с.
3. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / [М.Н. Калинкин, В.А. Соловьев, Т.В. Шинкаренко и др.] // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». – 2011. – Вып. 22. – № 12. – С. 64–76.
4. 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.
5. Матриксные металлопротеиназы: значение в ремоделировании миокарда при клапанных пороках сердца / [Н.С. Гончарова, О.М. Моисеева, Е.В. Шляхто, Г.М. Алешина] // Кардиология. – 2007. – № 12. – С. 49–52.
6. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation. – 2013. – Vol. 127. – e362-e425.
7. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / [S. Blankenberg, HJ. Rupprecht, O. Poirier et al] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1579–85.
8. 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.
9. O'Neill WW: Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? / CL. Grines, P. Serruys // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2538.
10. Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-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. 368–72.
11. 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.

References

1. Berezin, A. E., & Samura, T. A. (2011) Prognosticheskij potencial markerov biomekhanicheskogo stressa u pacientov, perenesshikh Q-infarkt miokarda. Rezul'taty prospektivnogo odnogodichnogo issledovanija [Prognostic value of biochemical stress markers in patients with Q-myocardial infarction. Results of prospective study]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6(86), 100–103. [in Ukrainian].
2. Dzyak, G. V., Koval`, E. A., Ivanov, A. P., & Shevcova, A. I. (2005) Tip degradacii fibronektina kak novyj dopolnitel'nyj faktor riska tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhnenij ostrogo infarkta miokarda s zubcom Q [Type of fibronectin degradation as new additional risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications of acute Q-wave myocardial infarction]. *Serce i sudyny,* 1(17), 13–18. [in Ukrainian].
3. Kalinkin, M. N., Solovjov, V. A., Shinkarenko, T. V., Egorova, E. N., Masur, E. S. (2011) Matriksnye metalloproteinazy i ikh rol' v patogeneze serdechno-sosudistykh zabolevanij [Matrix metalloproteinases and their role in pathogenesis of cardio-vascular diseases]. *Vestnik TvGU. Seriya «Biologiya i ekologiya»,* 12(22), 64–76. [in Russian].
4. Celujko, V. I., Losovaya, T. A., Knysh, D. A., & Dernovaya, O. V. (2012) Osobennosti pokazatelej gemodinamiki i diastolicheskoj funkcii u bol'nykh s infarktom miokarda zadnej stenki levogo zheludochka s vovlecheniem pravogo zheludochka [Peculiarities of hemodynamic and diastolic function indexes in patients with myocardial infarction of posterior wall of left ventricle with involvement of right ventricle]. *Ukrinskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 35–43. [in Ukrainian].
5. Goncharova, N. S., Moiseeva, O. M., Shlyakhlo, E. V. & Aleshina, G. M. (2007) Matriksnye metalloproteinazy: znachenie v remodelirovanii miokarda pri klapannykh porokakh serdca [Matrix metalloproteinases: signification in myocardium remodeling in valvular heart defects]. *Kardiologiya,* 12, 49–52. [in Russian].
6. (2013) ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction 2013. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation,* 127, e362-e425. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
7. Blankenberg, S. Rupprecht, HJ., Poirier, O., et al. (2003) Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase-9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation,* 107, 1579–85.
8. Ferroni, P., Basili, S., Martini F., et al. (2003) Serum metalloproteinase-9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med,* 51, 295–300.
9. Grines, CL, & Serruys, P. (2003) O'Neill WW: Fibrinolytic therapy: Is it a treatment of the past? *Circulation*, 107, 2538. doi: 10.1161/01.CIR.0000075292.29458.BB.
10. Kai, H., Ikeda, H., Yasukawa, H., et al. (1998) Peripheral blood levels of matrix metalloproteases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 32, 368–72.
11. Mickleborough, L. L., Carson, S., & Ivanov, J. (2001) Repair of dyskinetic or akinetic left ventricular aneurysm: results obtained with a modified linearclosure. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg,* 121, 675–682. doi: 10.1067/mtc.2001.112633.

Відомості про автора:

Кисельов С.М., к. мед. н., доцент каф. внутрішніх хвороб 1, Запорізький державний медичний університет, E-mail: skyselov@ukr.net.

Поступила в редакцию 13.06.2014 г.