

мінералізації загрожує виникненням множинного карієсу після прорізування зубів.

3. Дефіцит йоду в питній воді в ендемічних зонах супроводжується тяжким порушенням функції ендокринних органів у дітей, зокрема щитоподібної залози, яка відповідає за регуляцію та контроль білково-мінерального обміну, з появою патологічних змін у кісткових та зубних тканинах у вигляді системної гіпоплазії емалі та множинного гострого карієсу з суттєвим погіршенням стоматологічного здоров'я.

4. Слід визнати патологію щитоподібної залози у вигляді ендемічного зобу важливим фак-

тором ризику для виникнення системної гіпоплазії і множинного карієсу зубів через неминуче суттєве порушення білково-мінерального обміну в тканинах зубів у період одонтогенезу.

5. У ендемічному йододефіцитному регіоні стоматологічна профілактика повинна виконуватись на всіх етапах розвитку організму дитини, починаючи з антенатального періоду, з використанням корегуючих йодовмісних харчових продуктів, питної води та медикаментозних засобів для послаблення фактора ризику.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ковач І.В. Патогенез системної гіпоплазії емалі зубів у хворих на ендемічний зоб / І.В. Ковач, Л.М. Воляк // Медичні перспективи. – 2012, № 2. – С. 74-77.

2. Максимовский Ю.М. Болезни зубов некариозного происхождения / Ю.М. Максимовский -М. – 2001. – 107 с.

3. Сайфуллина Х.М. Кариес зубов у подростков / Х.М. Сайфуллина. – М. – 2000. – 96 с.

4. Сукманский О.И. К вопросу о нервнотрофических процессах в полости рта.: автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.03.03. «Патологическая физиология» / О.И. Сукманский. – Одесса, 1958-23 с.

5. Федоров Ю.А. Некариозные поражения, развившиеся после прорезывания зубов / Д.А. Федоров, В.А. Дрожжина, Н.В. Рубежова // Новое в стоматологии. – 2007. – С. 67-120.

6. Шустова Л.Н. Значение дисфункции щитовидной железы в развитии некоторых некариозных поражений зубов.: автореферат на соискание ученой степени канд. мед. наук / Л.Н. Шустова. – Самара, 2001, – 24 с.

7. Morabito.A. Hypoplasia dellos maltoe patologie sistemiche / A. Morabito // Minerva Stomatol. – 2004. – Vol. 37, N 12. – P.1037-1039.



УДК 616.12-008.315-036.8-08:612.398:615.22

А.С. Скоромна

ВПЛИВ ПРОЦЕСІВ ПРОТЕОЛІЗУ НА РОЗВИТОК І ПРОГРЕСУВАННЯ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ІШЕМІЧНОГО ГЕНЕЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра госпітальної терапії №1 та профпатології
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)*

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, протеоліз, лікування

Key words: ischemic heart disease, proteolysis, treatment

Резюме. Проведено исследование и сравнительная оценка активности матриксных металлопротеиназ ММП-9 и ММП-2 у 187 больных с хронической ишемической болезнью сердца и всеми формами острого коронарного синдрома, со средним возрастом $62 \pm 1,5$ года, при применении стандартной базисной терапии, тромболитической и антитромбиновой терапии. Установлено, что у больных с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца наблюдаются разнонаправленные изменения активности процессов протеолиза; наличие сердечной недостаточности приводит к сравнительному повы-

шенню активності ММП-2 і ММП-9 у больних с острым коронарным синдромом, но большее влияние на эти процессы оказывает начало лечения и получение тромболитической терапии; значительное повышение активности обеих матриксных металлопротеиназ связано с длительным процессом формирования и прогрессирования сердечной недостаточности, при развитии тяжелой хронической сердечной недостаточности наблюдается постепенное снижение активности матриксных металлопротеиназ.

Summary. Investigation and comparative assessment of the activity of matrix metalloproteinases MMP-9 and MMP-2 in 187 patients with chronic ischemic heart disease and all forms of acute coronary syndrome mean age $62 \pm 1,5$ years in applying the standard basic therapy, thrombolytic and antithrombin therapy was carried out. It was established, that in patients with acute coronary syndrome and chronic ischemic heart disease; diverse changes in activity of the processes of proteolysis are observed, the presence of heart failure leads to a comparative increase in the activity of MMP-2 and MMP-9 in patients with acute coronary syndrome, but a greater effect on these processes causes the time of the beginning of treatment and receiving thrombolytic therapy; significant increasing activity of both matrix metal-proteinases is associated with the long process of formation and progression of heart failure, with the development of severe chronic heart failure, a gradual decrease in activity of matrix metal-proteinases.

Серцева недостатність (СН) ішемічного генезу є найбільш розповсюдженою причиною захворюваності та смертності, і захворюваність продовжує зростати [4,9]. Під впливом специфічних стресових факторів у міокарді з'являється каскад компенсаторних структурних перебудов, що призводить до дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і подальших клінічних проявів синдрому серцевої недостатності. Каскад подій, які відбуваються у міокарді, дуже складний і призводить до змін структури стінок з подальшими змінами їх взаємовідносин з розмірами порожнин і на кінець геометрії ЛШ. Сукупність цих послідовних змін отримала назву процесу ремоделювання [2]. Ремоделювання самого міокарда — це також сукупність ряду клітинних і позаклітинних процесів, які в останні роки привертають значну увагу патофізіологів [7].

На сьогоднішній день залишається актуальним пошук факторів, що сприяють ремоделюванню міокарда, розвитку і прогресуванню СН, а також тих, які мають деяку самостійну значущість для оцінки ризику ранніх та віддалених ускладнень захворювання. До подібних факторів можна віднести показники, що віддзеркалюють активність системи протеолізу, дуже важливою ланкою якої є активність матриксних металлопротеїназ (ММП). Не існує даних щодо зіставлення активності ММП 2 та 9 у хворих на гострий коронарний синдром (ГКС), ускладнених та неускладнених СН, із хворими зі стабільним перебігом захворювання, що дозволило б встановити внесок активації ММП на різних етапах формування та перебігу СН.

Метою роботи було дослідити вплив процесів протеолізу в міокарді на формування та прогресування СН ішемічного генезу залежно від наявності реваскуляризації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було проаналізовано клінічні дані та загальноприйняті клініко-лабораторні показники, рівні систолічного (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) хворих з хронічною ішемічною хворобою серця (ХІХС) ($n=143$). Всі хворі, виходячи з мети та задач дослідження, були розподілені на 4 групи залежно від характеру перебігу захворювання (ГКС або ХІХС) та його ускладнення або не ускладнення серцевою недостатністю (табл.1). Першу і другу групи ($n=89$) склали хворі зі всіма формами ГКС, середній вік $61 \pm 0,12$ року: 67,4% чоловіків без супутньої СН ($n=41$) — 1-а група та з СН 2-4 функціональних класів згідно з класифікацією NYHA ($n = 48$) — 2-а група. Третю і четверту групи склали хворі з ХІХС, постінфарктним кардіосклерозом, давністю від 1-го до 4-х років, середнім віком приблизно $60 \pm 1,12$ року, 78% чоловіків: без СН ($n=28$) — 3-я група, і з ускладненою СН 2-4 функціональних класів ($n=26$) — 4-а група. Хворі з ГКС і ХІХС були порівняні за іншими, ніж наявність СН, значущими факторами ризику і характером базисної терапії. Як контрольна була обстежена група здорових донорів ($n=14$) подібного віку, оскільки це мало найбільше значення для адекватної оцінки процесів протеолізу.

Порівняльна клінічна оцінка хворих

Ознака	Хворі з ГКС (n=89)				Хворі з ХІХС (n=54)			
	без СН (n=41)		з СН (n=48)		без СН (n=28)		з СН (n=26)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Чоловіки	29	70,4	31	64,7	23	81,4	21	80,6
Жінки	12	29,5	17	35,2	5	18,5	5	19,3
Вік (роки), M±m	60±0,6		63,7±0,5		57,5±0,12		63±1,2	
САТ(мм рт. ст.), M±m	122±0,6		127,5±0,51		121,1±0,2		129,6±0,4	
ДАТ(мм рт. ст.), M±m	76,4±0,23		79,7±0,06		77,7±0,13		80,5±0,21	
ЧСС, уд./хв.	72,9±0,05		71±0,3		71,5±1,14		75,4±0,7	
Клас Killip при надходженні, %	I	96,7	85,2		N		N	
	II	3,2	13,2		N		N	
	III	0	1,4		N		N	
	IV	0	0		N		N	

При надходженні всім хворим було проведено комплексне клінічне обстеження з урахуванням скарг, даних анамнезу, об'єктивних і додаткових методів дослідження. Первинний огляд, інструментальне та лабораторне обстеження групи пацієнтів з ГКС проводилися в перші 24 години від початку захворювання при надходженні в стаціонар, до початку тромболітичної (ТЛТ) і антитромбінової терапії. Повторне лабораторне обстеження проводили на 8-й день (закінчення антитромбінової терапії) і на 21-й день (закінчення госпітального періоду) від початку гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У групі хворих з ХІХС, післяінфарктним кардіосклерозом плановий амбулаторний візит, що включав огляд, інструментальне й лабораторне обстеження пацієнтів, здійснювався через 1 та 4 роки після перенесеного ГКС.

В основу вибору методів дослідження були покладені рекомендації Європейського Товариства Кардіологів, Американської Асоціації Серця й Американського Коледжу Кардіології [10] з ведення пацієнтів з ГІМ, ХІХС, постінфарктним кардіосклерозом і вторинної профілактики ГКС.

Тромболітична терапія була проведена 39,5% хворих з групи ГКС в перші 6 годин від початку симптомів. Ехокардіографічне дослідження (LOGIC α 100, США) групи ГКС виконувалось на 21-й день і через рік, хворих з ХІХС дослід-

жували одноразово. Критерієм ремодельовання міокарда (наявність і вираженість дилатації лівого шлуночка) при динамічному огляді хворих з ГКС було визначення кінцевого діастолічного об'єму (КДО) $\geq 8\%$ через рік від початкового КДО (21 доба), згідно з критеріями дослідження PREAMI [8] щодо визначення наявності патологічного післяінфарктного ремодельовання лівого шлуночка.

З лабораторних досліджень проводили загальні аналізи крові й сечі, біохімічні дослідження крові, включаючи визначення показників ліпідограми. Збір зразків крові здійснювали в 14 умовно здорових донорів і 143 хворих з ГКС, ХІХС та постінфарктним кардіосклерозом. Для дослідження використовували плазму крові, в яку відразу після забору крові додавали інгібітори протеолітичних ферментів (ЕДТА). Розділення матриксних металопротеїназ (ММП-9 та ММП-2) у плазмі крові проводили за допомогою електрофорезу [3,10] в поліакріламідному гелі (ПААГ) за умов наявності додецилсульфату натрію та желатину. Усі операції концентрування білкових розчинів робили методом ультрацентрифугування з використанням фільтрів фірми "Amicon". Як електродний буфер використовували розчин, що містив тріс – 0,025 М, гліцин – 0,192 М та додецилсульфат натрію – 0,1%. Присутність та активність ММП-9 та ММП-2 визначалась за методом ензимографії [10]. Обробку

результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми Videodensitometr Sorbfil Version 1.8. Статистичний аналіз даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 («StatSoft», США, № ліцензії AXXR712D833214FAN5). Перевірку параметрів на нормальність розподілу проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлкса. Оскільки показники мали нормальний розподіл, описову статистику надавали у вигляді арифметичного середнього та стандартного від-

хилення. Статистично значущими вважали відмінності за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих з ГКС спостерігалось переважне зростання активності ММП 2, більш значне у хворих з наявністю СН. Воно з'являлося вже в перші години від початку симптомів (114,1%), поступово нормалізуючись, і навіть знижувалося нижче норми протягом госпітального періоду (81,7%) (табл. 2).

Таблиця 2

Активність ММП-2 у хворих з ГКС залежно від наявності СН

Активність ММП-2, % від норми					
1 доба		8 доба		21 доба	
СН-	СН+	СН-	СН+	СН-	СН+
66,4±1,16 [#]	114,1±0,6*	69,7±0,3 [#]	85,6±0,41	61,7±0,09 [#]	81,7±1,67

Примітка: * $p < 0,05$ порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

У групі, що не отримала реперфузії (табл. 3), активність ММП2 спочатку значно знижувалася порівняно з нормою (49,6%), а потім дещо підвищувалася, але теж значно і вірогідно не дося-

гаючи межі норми (рис. 1). Наявність СН була асоційована з більш значним зростанням активності ММП 2 протягом госпітального періоду, яке також не досягало нормальних величин.

Таблиця 3

Активність ММП-2 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Активність ММП-2, % від норми				
Доба	ТЛТ		Без реперфузії	
	СН-	СН+	СН-	СН+
1	129,4±0,2	53,56±1,53 [#] *	49,6±0,45 [#]	73,4±0,5
8	138,27±0,05 [#]	144,93±0,3 [#]	54±1,32 [#]	65,9±0,28 [#]
21	96,56±0,16	108,34±1,12	54,5±0,06 [#]	74,2±1,23

Примітки: * $p < 0,05$ порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

Разом з тим, у хворих, які отримали реперфузію і які надійшли в перші години від початку симптомів, було зафіксовано значне та вірогідне підвищення активності ММП2, яке поступово знизилось до нормального протягом госпіталізації (табл.3). На перший погляд це може здатися дивним, оскільки загальноприйнятою є точка зору щодо негативного впливу зростання активності ММП на перебіг патологічного процесу та прогресування СН. Але ММП9 та особливо ММП2, як виявилось, мають ще додаткові важливі функції, окрім суто деградації колагену.

Було показано [6], що активність цих ММП пов'язана із залученням клітин запалення: нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів в ушкоджений ішемією міокард та продукцією ФНП альфа, ТФР бета та ІЛ-1. Таким чином, значне зростання активності ММП 2 при наявності реперфузії у вигляді ТЛТ приводить до різкого переривання надмірної запальної відповіді перших годин захворювання і сприяє подальшому більш сприятливому його перебігу навіть при наявності СН. Навпаки, відсутність реперфузії та пізні надходження призводить до поступового зро-

стання активності ММП та довготривалій реалізації їх прозапального потенціала, що спричиняє подальше прогресування СН. Це співпадає з поодинокими даними, де в ряді експериментальних та клінічних досліджень було вста-

новлено, що після розвитку інфаркту міокарда експресія ММП починає зростати вже за декілька годин і добре корелює з тяжкістю вентрикулярного ремоделювання [1].

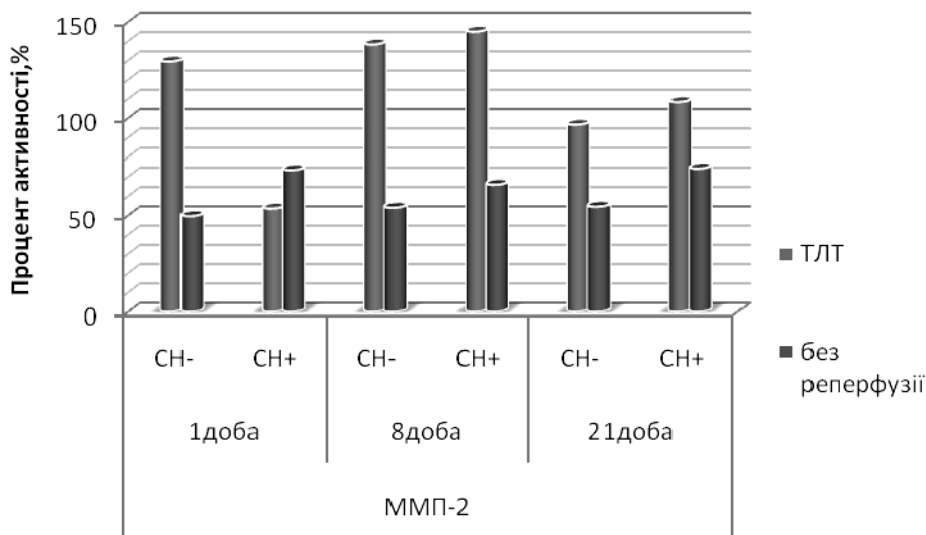


Рис. 1. Активність ММП-2 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Але це стосувалося тільки експресії, а не функціональної активності ензимів; також не було відзначено протилежних тенденцій зміни активності окремих ММП з часом та їх взаємозв'язок з наявністю СН. Навпаки, у хворих, які надійшли в перші години захворювання з проявами СН, спочатку спостерігалось значне пригнічення активності ММП2, яке потім змінилося на значну активацію, яка утримувалася протягом усього госпітального періоду. Активність ММП9 у хворих з ГКС мала протилежний характер

(рис. 2): дещо знижувалася порівняно з нормою, переважно при відсутності СН (67,6%), і залишалася такою протягом всього госпітального періоду у хворих, які отримали ТЛТ (табл. 4).

У хворих, які не отримали ТЛТ, навпаки, активність ММП 9 зростала порівняно з нормою (120%) і нормалізувалася тільки на 21-у добу (92,9%), залишаючись більш високою при наявності СН і більшою за норму увесь гострий період захворювання (табл. 4).

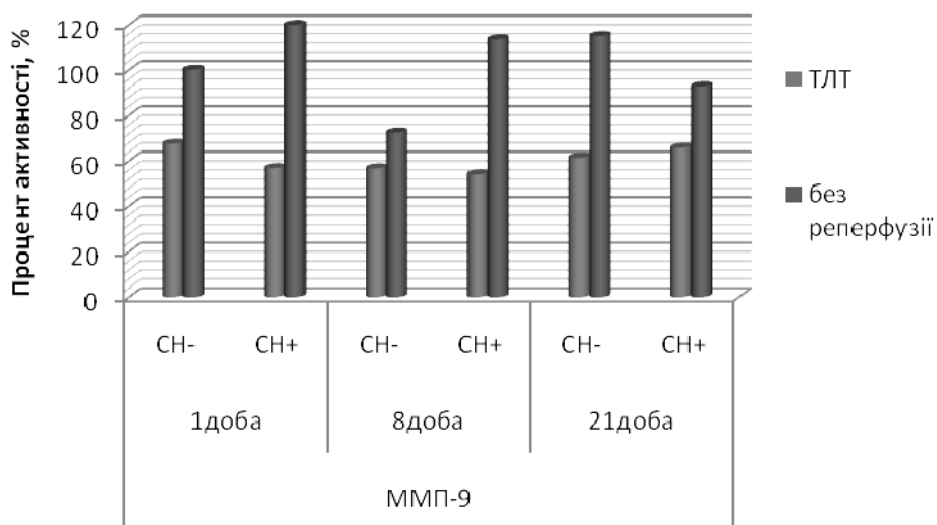


Рис. 2. Активність ММП-9 у плазмі крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Наявність СН у хворих з ХІХС, на відміну від гострого перебігу захворювання, була пов'язана зі значним підвищенням активності обох ММП, але переважно ММП 9 (183,6%) порівняно з нор-

мою, що також співпадає з найсучаснішими експериментальними дослідженнями [5]. У стабільних хворих без СН рівень активності ММП практично не відрізнявся від нормального.

Таблиця 4

Активність ММП-9 плазми крові у хворих з ГКС залежно від наявності реперфузії

Активність ММП-9, % від норми				
Доба	ТЛТ		Без реперфузії	
	СН-	СН+	СН-	СН+
1	67,6±0,3	56,9±1,76 [#]	100,2±0,89	120±1,22 [#]
8	56,8±0,66 [#]	54,1±0,12 [#]	72,6±1,1	113,6±0,2*
21	61,5±1,21 [#]	65,8±0,4 [#]	115,1±0,76 [#]	92,9±0,06

Примітки: * – p<0,05 порівняно з групою без СН; # - порівняно з нормою

Але індивідуальні значення активності ММП у хворих з ІХС, ускладненою СН, мали достатньо значні індивідуальні варіації, що зробило доцільним проведення додаткового аналізу результатів визначення активності ММП залежно також від вираженості ХСН (табл. 5). Такий аналіз показав, що підвищення активності ММП при прогресуванні ХСН мало двоспрямований

характер: прогресування ХСН до II ф.к. призводило до значного зростання активності, яке потім значно знижувалося при подальшому прогресуванні до тяжкої ХСН (III-IV ф.к.). Ці процеси були особливо виразними щодо змінення активності ММП9. Активність ММП2 підвищувалася менш значно, але й знижувалася повільніше.

Таблиця 5

Активність ММП у хворих з ХІХС залежно від функціонального класу СН

Вид ММП	Функціональний клас СН		
	СН I ф.кл.	СН II ф.кл.	СН III-IV ф.к
ММП-9,%	84,23±0,06	183,6±0,5 ^{##, **}	95,25±1,76
ММП-2,%	78,7±0,3	126,16±1,01 ^{#*}	109,5±0,2

Примітки: * p<0,05 порівняно з групою без СН; ** - з СН III-IV ф.кл. # - порівняно з нормою

ПІДСУМОК

У хворих з ГКС та ХІХС спостерігаються різноспрямовані зміни активності процесів протеолізу, а саме активності ММП 2 та ММП 9 у плазмі крові. Наявність СН призводить до порівняльного зростання активності ММП 2 та ММП 9 у хворих з ГКС, але більший вплив на ці процеси має час початку лікування, отримання ТЛТ, які протилежно впливають на активність ММП 2

та ММП 9. Значне підвищення активності обох ММП, переважно ММП 9, асоційовано з довготривалими процесами формування та прогресування серцевої недостатності. Наявність тяжкої ХСН є сполученою з поступовим зниженням активності ММП, але активність ММП 2 залишається дещо більшою за норму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Биологические маркеры постинфарктного ремоделирования сердца / К.М. Амосова, О.Я. Бабак, І.Г. Березняков, О.Є. Бобров // Therapia. – 2010. – № 2. – С. 34-40.

2. Collagen remodeling after myocardial infarction in the rat heart / J.P. Cleutjens, M.J. Verluyten, J.F. Smiths, M.J. Daemen // Am. J. Pathol. – 2005. – Vol. 147. – P. 325-338.

3. Detection of functional Matrix metalloproteinases by zymography / H. Xueyou, M. Beeton // J. Vis. Exp. – 2010. – Vol. 45. – P. 2445.
4. Diagnosis and management of chronic heart failure in the adult / S.A. Hunt // J. Am. Coll. Cardiol.— 2005.—Vol. 46.—P. 82-96.
5. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture / A.C. Newby [et al.] // Physiol. Rev. – 2005 – Vol.85. – P. 1-3.
6. Matrix reloaded: The Matrix Metalloproteinase paradox / A. Panek, M. Bader // Hypertension. – 2006. – Vol. 47.– P. 640-641.
7. Molecular mechanisms of inherited cardiomyopathies / D. Fatkin, R.M. Graham // Physiol. Rev.— 2002.—Vol. 82.—P. 945–980.
8. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction: study rationale and design/ J. Magrini, G.L. Nicolosi, M. Chiariello, R. Ferrari // Ital. Heart. J. -2005. -Vol. 6. – P.14-23.
9. Prognosis in diastolic heart failure / K.M. Franklin, G.P. Aurigemma [et al.] // Prog. Cardiovasc. Dis.— 2005.—Vol. 47.—P.333–339.
10. Protease analysis by zymography / J. Wilkesman, L. Kurz [et al.] // Rec. Pat. Byotech. – 2009.– Vol.3.– P. 175-184.
11. Third Universal Definition of Myocardial Infarction / K. Thygesen [et al.] // Circulation. – 2012.– Vol. 126. – P. 2020-2035.



УДК 616.155.392-036.1-092-005.6

Т.П. Ніколаєнко-Камишова

ЩОДО ФАКТОРІВ РИЗИКУ ТРОМБОТИЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМИ МІЕЛОПРОЛІФЕРАТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4 ОДА»

(гол. лікар – к. мед. н., доц. К.О. Чебанов)

м. Дніпропетровськ

Ключові слова:

мієлопроліферативні захворювання, судинні ускладнення, відхилення лабораторних показників

Key words: *myeloproliferative diseases, vascular complications, deviation of laboratory data*

Резюме. *Неуклонный рост численности больных с заболеваниями, осложнившимися тромбозами и эмболиями, требует углубленного изучения. Практически у всех онкологических и онкогематологических пациентов готовность к развитию тромботических осложнений формируются еще до изменений в гемостазиограмме. В гематологической клинике проблема тромботических осложнений особенно остро обстоит у больных с хроническими миелопролиферативными заболеваниями(ХМПЗ): проявления заболевания в возрасте 50-70 лет, доброкачественное длительное его течение с присоединением факторов,отягощающих сосудисто-тромбоцитарные изменения, - гипертензическая болезнь, ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром - усугубляют прогноз заболевания. Целью работы являлась оценка зависимости тромбообразования от комплексного влияния факторов риска у больных с ХМПЗ. Исследовались возможные факторы риска в развитии тромботических осложнений у 110 пациентов с ХМПЗ. У 38 из них имели место сосудистые осложнения, которые проявлялись в возрастной группе 50 и более лет. При выраженной плеторе и/или прогрессировании миелопролиферативного синдрома в сочетании с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, атеросклеротическим поражением сосудов и изменениями лабораторных показателей(повышении уровня гемоглобина, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов; высоком уровне холестерина, ЛДГ, мочевой кислоты, СРБ в сочетании с высокой степенью агрегации тромбо*