

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.126-005.4:616.153.6

Мясоедова Е.И.<sup>1</sup>, Полунина О.С.<sup>2</sup>, Севостьянова И.В.<sup>2</sup>, Воронина Л.П.<sup>2</sup>ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА МИОКАРДА  
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ<sup>1</sup>ГБУЗ АО «Приволжская РБ»,<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань

**Резюме.** Проведена оценка сыровоточных маркеров синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови 130 пациентов с ишемической кардиомиопатией (средний возраст – 56,5±2,1 года) и 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса (средний возраст – 54,6±1,7 лет). Выявлено, что у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса изменения характеризуются смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня трансформирующего фактора роста-β1, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1, снижение соотношения распад коллагена/синтез коллагена). Фиброзирование миокарда, сочетающееся с еще большей активацией процессов деградации коллагена, характерно для больных с ишемической кардиомиопатией и обусловлено повышением уровня матриксной металлопротеиназы-1, смещением показателей соотношения распад коллагена/синтез коллагена в сторону деградации белков межклеточного матрикса.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия, экстрацеллюлярный матрикс, трансформирующий фактор роста-β1, матриксная металлопротеиназа-1, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1.

Myasoedova E.I.<sup>1</sup>, Polunina O.S.<sup>2</sup>, Sevostyanova I.V.<sup>2</sup>, Voronina L.P.<sup>2</sup>THE VALUES OF SERUM MARKERS OF FIBROSIS OF THE MYOCARDIUM  
IN ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

**Summary.** The evaluation of serum markers of synthesis and degradation of extracellular matrix in the serum of 130 patients with ischemic cardiomyopathy (mean age of 56.5±2.1 years) and 110 patients with post-infarction cardiosclerosis and preserved ejection fraction (mean age 54.6±1.7 years). Revealed that patients with AMI and preserved ejection fraction changes characterized by a shift in the balance of collagen in the direction of fibrosis (increased levels of transforming growth factor-β1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, the decrease in the ratio of collagen breakdown/synthesis of collagen). The fibrosis of the myocardium, combined with greater activation of the degradation of collagen, characteristic of patients with ischemic cardiomyopathy and is due to increased level of matrix metalloproteinase-1, offset ratios the degeneration of collagen/collagen synthesis towards degradation of proteins of the extracellular matrix.

**Keywords:** ischemic cardiomyopathy, extracellular matrix, transforming growth factor-β1, matrix metalloproteinase-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1.

**Введение.** В течение нескольких десятилетий сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти населения в индустриально развитых странах, в том числе и в России. В данную группу заболеваний обычно включают ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт и поражение периферических артерий, так как ведущая роль в патогенезе этих заболеваний принадлежит атеросклерозу [6, 7, 9]. Трудность диагностики и неблагоприятный прогноз некоторых форм ИБС, в том числе ишемической кардиомиопатии (ИКМП), повышают их медицинскую и социальную значимость.

Традиционно при изучении физиологических и патологических механизмов, развивающихся в тканях, ведущая роль отводится их клеточным элементам, в то время как экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) незаслуженно рассматривается как пассивный участник происходящих морфологических и физиологических процессов. Однако в последнее время интерес к изучению реакций ЭЦМ возрос [1, 2]. Установлено, что и изменение баланса в системе ЭЦМ проводит к ремоделированию тканей [3, 4, 5, 8]. Исследования молекулярных меха-

низмов деградации коллагена и фиброзирования миокарда при различных формах ИБС являются одной из актуальных проблем медицинской науки.

**Цель исследования:** изучить маркеры синтеза и деградации коллагена экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови пациентов с ишемической кардиомиопатией.

**Материалы и методы.** Обследовано 130 пациентов с кардиомиопатией ишемической этиологии (ИКМП) (средний возраст – 56,5±2,1 года). Диагноз ИКМП выставлялся на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМЭКГ, коронарографии и др.) и лабораторных данных согласно Рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК, 2008г., Рекомендациям по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа (АСС) и Американской ассоциации сердца (АНА) 2012 г., Рекомендациям по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013 г., Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗ РФ 2013 г. Диагноз формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра). Группу сравнения составили 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, инфарктом миокарда в анамнезе и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ПИКС-СФВ) (средний возраст – 56,3±1,7 года). Группу контроля составили 50 соматически здоровых мужчин сопоставимых по возрасту (средний возраст – 54,6±1,7 лет). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Признак/группа	ИКМП	ПИКС-СФВ
Пол (м/ж), n (%)	130 (100%) /0 (0%)	110 (100%)/0 (0%)
Возраст, годы	56,5 [45;64]	55,6 [45;65]
Длительность ИБС, годы	4,9 [2;13]	5,1 [2,13]
Длительность АГ, годы	14,1 [2,25]	13,7 [3,30]
Наследственность по ССЗ, n (%)	86 (72%)	54 (68%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 [22,9;47,9]	32,8 [24,2;52,1]
Курение, n (%)	50 (42%)	38 (47%)

Определение содержания активности матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИММП-1) в образцах сыворотки крови осуществлялось с помощью коммерческой тест системы Bender MedSystems (Австрия) основанной на «сэндвич» иммуноферментном анализе. Определение уровня трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1) в образцах сыворотки осуществлялось с помощью «сэндвич» метода твердофазного иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест систем " Bender MedSystems", Австрия. Исследование проводилось с информированного согласия пациентов. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 11.0». Проверку нормальности распределения проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что у пациентов с ИКМП и ПИКС-СФВ выявлено статистически значимое повышение всех уровней сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля (p<0,001), при этом показатели значительно варьировали (табл. 2).

Таблица 2

## Показатели сывороточных маркеров обмена коллагена практически здоровых лиц, больных ИКМП и ПИКС-СФВ

Показатель/ Группа	Контроль, n=50	ПИКС-СФВ, n=110	ИКМП, n=130
ТФР-β <sub>1</sub> , нг/мл	5,8 [3,5;8,5]	32,5 [12,2;55,7] p <sub>1</sub> <0,001	24,2 [6,0;45,5] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> =0,003
ММП-1, нг/мл	63,9 [49,0;79,0]	471,8 [440,4;579,9] p <sub>1</sub> <0,001	564,4 [543,9;598,3] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>1</sub> <0,001
ТИМП-1, нг/мл	807,0 [475,4;1334]	1791,1 [1013,3;2800] p <sub>1</sub> <0,001	1462,1 [649,7;2300] p <sub>1</sub> =0,02, p <sub>2</sub> =0,004
ММП/ТИМП-1	0,08 [0,05;0,13]	0,29 [0,16;0,45] p <sub>1</sub> <0,001	0,43 [0,24;0,86] p <sub>1</sub> <0,001, p <sub>2</sub> <0,001

Примечание:

p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости различий с группой контроля, Mann-Whitney test;

p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости различий с группой больных с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса, Mann-Whitney test.

Медиана уровня ТФР-β<sub>1</sub>, отражающего пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты, у больных с ИКМП была статистически значимо (p=0,003) ниже, чем у пациентов с ПИКС-СФВ, и составила 24,2 нг/мл против 32,5 нг/мл. Также отмечались более низкие значения 5 и 95 перцентилей уровня ТФР-β<sub>1</sub> у больных с ИКМП, по сравнению с группой больных с ПИКС-СФВ, составившие [6,0;45,5] нг/мл и [12,2;55,7] нг/мл соответственно.

При оценке уровня ММП-1 у больных сравниваемых групп выявлены статистически значимые различия: наиболее высокий уровень — 564,4 нг/мл регистрировался у пациентов с ИКМП, что было статистически значимо выше (p<0,001) уровня ММП-1 у больных с ПИКС-СФВ - 471,8 нг/мл. Значения 5 и 95 перцентилей уровня ММП-1 составили у пациентов с ИКМП [543,9;598,3] нг/мл, у больных с ПИКС-СФВ - [440,4;579,9] нг/мл.

Естественным антагонистом ММП-1 является ТИМП-1. В нашем исследовании у пациентов сравниваемых групп выявлен высокий уровень ТИМП-1, превышающий референтные значения. При этом показатели уровня ТИМП-1 в группе пациентов с ПИКС-СФВ были статистически значимо выше (p=0,004), чем у пациентов с ИКМП и составили 1791,1 [1013,3;2800] нг/мл против 1462,1 [649,7;2300] нг/мл соответственно.

В норме процессы синтеза и деградации коллагена в тканях уравновешены благодаря сбалансированному действию системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Обращает на себя внимание статистически значимые различия в показателях баланса коллагена (ММП-1/ТИМП-1) у больных сравниваемых групп. Так у пациентов с ИКМП медиана и интерперцентильные размахи соотношения ММП-1(распад коллагена)/ТИМП-1 (синтез коллагена) составили 0,43 [0,24;0,86], что было статистически значимо выше (p<0,001) по сравнению с группой пациентов с ПИКС-СФВ 0,29 [0,16;0,45].

**Выводы.** Перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИМП-1 происходит как при ИКМП, так и при ПИКС-СФВ. Однако у пациентов с ПИКС-СФВ изменения характеризуются смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР-β<sub>1</sub>, ТИМП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИМП-1). Фиброзирование миокарда, сочетающееся с еще большей активацией процессов деградации коллагена, характерно для больных с ИКМП и обусловлено повышением уровня ММП-1, смещением показателей соотношения ММП (распад коллагена)/ТИМП-1 (синтез коллагена) в сторону деградации белков межклеточного матрикса.

#### Литература:

1. Демидова Л.А. Ишемическая болезнь сердца как исход нейроциркуляторной дистонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани / Л.А. Демидова, Т.Н. Панова, А.А. Демидов // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – №3. – С. 31-38.

2. Драпкина О.М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 417-419.
3. Гасанов А.Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, №2. – С. 155-168.
4. Григориади Н.Е. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, А.В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/> 117-13182.
5. Копица Н.П. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 55-57.
6. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Под ред. ак. РАМН Е.В. Шляхто, проф.Г.П. Арутюнова, ак. РАМН и член-корр. РАН Ю.Н. Беленкова // Клиническая практика. – 2012. – № 4. – С. 2-94.
7. Оганов Р.Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиология. – 2007. – № 1. – С. 4-7.
8. Турна А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5. – С. 532-538.
9. Шальнова С.А. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 6. – С. 5-10.