

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ СТЕНОЗА И КОЛИЧЕСТВА ПОРАЖЕННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

Василец Л.М.¹, Григориади Н.Е.², Туев А.В.¹

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России

²Пермская краевая клиническая больница, Россия, г. Пермь

Изучены показатели фиброза и воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в зависимости от степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий. Установлено, что уровень показателей фиброза зависит от степени стеноза коронарных артерий. При прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза, матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), соотношение ММП-9/тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и С-терминального пропептида проколлагена 1 типа (РІСР), нарастают, особенно если ИБС ассоциирована с фибрилляцией предсердий. Та же закономерность выявлена при сравнении данных показателей в зависимости от количества пораженных артерий – уровни ММП-9, соотношения ММП-9/ТИМП-1 и РІСР увеличиваются при мультифокальным поражением коронарных артерий преимущественно при сочетании с фибрилляцией предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, кардиальный фиброз, матриксная металлопротеиназа – 9, тканевый ингибитор металлопротеиназы – 1, С-концевой пропептид проколлагена I типа.

THE MARKERS OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE IN RELATION TO THE NUMBER AND LEVEL OF STENOSIS

Vasilez L.M.¹, Grigoriadi N.E.², Tuev A.V.¹

¹Perm State Medical Academy. ak. E.A. Wagner, the Russian Health Ministry, Perm.

²Permskaya Regional Clinical Hospital, Perm.

Studied indicators of inflammation and fibrosis in patients with ischemic heart disease and atrial fibrillation, depending on the severity of atherosclerotic lesions of the coronary arteries. The level of performance is dependent on the degree of fibrosis of coronary artery stenosis. With the progression of the atherosclerotic process indicators fibrosis matrix metalloproteinase -9 (MMP -9), the ratio of MMP -9 / tissue inhibitor of metalloproteinase -1 (TIMP -1) and C-terminal propeptide of procollagen type 1 (PICP) increase, particularly if the coronary heart disease is associated with fibrillation fibrillation. The same pattern is found when comparing these indicators depending on the number of affected arteries - the levels of MMP- 9 and MMP-9/TIMP-1 ratio RICP increase with multifocal coronary artery disease mainly in combination with atrial fibrillation.

Keywords: atrial fibrillation, arterial hypertension, cardiac fibrosis, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor metalloproteinase-1, carboxyterminal propeptid procollagen type I.

Введение

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) и фибрилляция предсердий (ФП) являются часто встречающимися в клинической практике сердечно-сосудистыми заболеваниями, распространенность которых неуклонно увеличивается в мире. Проведены обширные исследования, направленные на то, чтобы пролить свет на механизм клеточных и молекулярных событий, которые приводят к образованию атеросклеротических бляшек [1, 2, 3, 4].

Так, одним из возможных звеньев патогенеза считаются нарушения синтеза и распада внеклеточного матрикса (ВКМ) стенок артерий. Измененные уровни циркулирующих компонентов ВКМ нередко отмечаются в связи с проявлениями атеросклероза и его факторов риска. К ним относятся матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. До сих пор их возможная роль в развитии ИБС остается малоизученной. В литературе нам встретилось ограниченное количество работ, посвященных данной проблеме. Так в исследовании Blankenberg S. и соавт. пациенты со стабильной стенокардией имели повышенный уровень ММП-9 и повышенный риск для сердечно-сосудистой смерти [5]. Недавнее исследование, включавшее 466 пациентов со стабильной стенокардией и 1023 здоровых субъектов, показало, что циркулирующие уровни ММП-2 и ММП-9 были связаны с наличием стенокардии у пациентов, при этом стабильная стенокардия реже выступала в качестве начальных клинических проявлений ишемической болезни сердца, чем повышенный уровень ММП-9.

В литературе нам встретилось ограниченное количество публикаций, посвященных изучению уровня показателей фиброза при ИБС и ее сочетании с ФП. Встречаются лишь единичные работы, посвященные изучению данных параметров в зависимости от степени атеросклеротического поражения коронарного русла. Данные их противоречивы. Вышеприведенные данные определили цель исследования.

Цель работы: изучить показатели фиброза и воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в зависимости от степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 108 пациентов. Из них 49 человек были с сочетанием ФП, АГ и ИБС, у 23 пациентов было диагностировано сочетание ФП и ИБС и 36 пациентов имели ИБС без аритмии. Возраст пациентов варьировал от 36 до 66 лет, составляя в среднем $52,0 \pm 7,6$ лет.

Критериями исключения из исследования стали: возраст старше 70 лет; заболевания печени, ХБП, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, пациенты с установленным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором; кардиомиопатии; клапанные пороки сердца; острый миокардит; перикардит; нарушение функции щитовидной железы; больные с недостаточностью кровообращения более II ф. к. NYHA (IIA стадии по классификации Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х., 1935) и фракцией выброса левого желудочка менее

45 %; сахарный диабет; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, эхокардиография, коронароангиография, а также определение сывороточных маркеров кардиального фиброза. В качестве показателей кардиофиброза использовали количественное определение матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ – 1 (ТИМП-1) и С-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP) в сыворотке крови. Забор крови проводился в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались, плазма замораживалась при температуре -20 °С. Хранение плазмы при температурном режиме -20–70 °С продолжалось не более 6 месяцев.

Уровни ММП-9, ТИМП-1, P1CP в крови измеряли, используя энзимные иммунологические тест-системы. Определение P1CP проводилось с использованием диагностического набора «Metra P1CP EIA Kit» (Quidel Corporation, США) методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня ММП-9 применяли набор реагентов «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия). Уровень ТИМП-1 определяли с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия).

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного размаха Me [25; 75]. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты и их обсуждение

Был проведен сравнительный анализ, во время которого все пациенты с ИБС, как с аритмией, так без нее были поделены на 3 группы – со стенозом коронарных артерий менее 50 %, от 50 % до 74 % и более 75 %, включая окклюзию артерии. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели фиброза у пациентов с ИБС в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (Me [25; 75])

Показатель	Стеноз менее 50 % n=34	Стеноз 50–74 % n=23	Стеноз 75 % и более, окклюзия n=51	P ¹⁻² P ¹⁻³ P ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	104,1 [85; 121,1]	103,4 [84,8; 122,1]	116,1 [94,9; 129,3]	0,7 0,04 0,03
ТИМП -1, нг/мл	394 [349,1; 422,9]	398,7 [360,8; 417,5]	386,0 [335,5; 425,3]	0,3 0,4 0,1
ММП-9/ТИМП-1	0,26 [0,2; 0,3]	0,27 [0,25; 0,29]	0,29 [0,22; 0,35]	0,6 0,02 0,01
PCP, нг/мл	148,2 [108,0; 177,8]	165,1 [128,4; 253,2]	174 [138; 254]	0,06 0,001 0,2

Таким образом, мы видим, что по показателям фиброза картина выглядит следующим образом: значения ТИМП-1 наименьшие в группе больных с максимальной степенью стеноза коронарных артерий, однако отличия между группами недостоверны; значения PCP, напротив, растут прогрессивно при увеличении степени стенозов между 1 и 3 группами, для остальных групп отличия недостоверны, имеется лишь тенденция к увеличению проколлагена. И, наконец, по показателю ММП-9 и соотношению ММП-9/ТИМП-1 получено, что у обследованных пациентов они выше достоверно в группе со стенозом коронарных артерий (или их окклюзией), нежели со стенозами менее 50 % и менее 75 %. Можно заключить, что при прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза (такие как ММП-9 и соотношение ММП-9/ТИМП-1) растут пропорционально ему. При сопоставлении тех же групп, ассоциированных с ФП, за исключением изолированной ИБС, выявлены подобные результаты по значениям ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1 (таблица 2). Что же касается значений PCP, они отличались в группах более значимо, и была явная тенденция к его росту от группы к группе.

Больные были разделены по принципу количественного поражения артерий – однососудистое поражение, двухсосудистое поражение, три- и более (мультифокальное) поражение коронарных артерий. При сравнении всего массива с ИБС не было выявлено достоверных отличий по показателям фиброза, хотя имелась тенденция к увеличению ММП-9, PCP, ММП-9/ТИМП-1 у больных с мультифокальным поражением коронарных артерий; значения ТИМП-1, были, напротив, меньше в этой группе. Лишь значения проколлагена нарастало от первой группы к третьей (143,2 [100,8; 177,6] нг/мл, 170,1 [132,6; 211,6] нг/мл и 174,1 [148,8; 255,6] нг/мл, p=0,3, p=0,009, p=0,5, соответственно).

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с ИБС и ФП в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (Me [25; 75])

Показатель	Стеноз менее 50 % n=16	Стеноз 50–74 % n=14	Стеноз 75 % и бо- лее, окклюзия n=38	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	89,0 [80,2; 120,6]	107,6 [85,5; 122,1]	121,4 [106,4; 135]	0,4 0,01 0,08
ТИМП -1, нг/мл	375,7 [286,3; 406,3]	419,2 [360,8; 430,5]	364,1 [295,2; 414,5]	0,1 0,9 0,09
ММР- 9/ТИМП-1	0,23 [0,22; 0,29]	0,27 [0,21; 0,29]	0,32 [0,26; 0,4]	0,6 0,01 0,01
PCRP, нг/мл	125,4 [96,6; 159,6]	163,5 [136,8; 253,2]	174 [150; 255]	0,01 0,0004 0,4

Была отдельно проанализированы группы с сочетанием ИБС и ФП по тем же параметрам (таб. 3). Были найдены достоверные отличия между ММП-9 и соотношением ММП-9/ТИМП-1, показатель прогрессивно ухудшался от первой группы к третьей. Уровень проколлагена был значимо выше у пациентов с двухсосудистым и мультифокальным поражением коронарных артерий.

Наши данные соотносятся с результатами других исследователей. Они немногочисленны и датированы 2013–2014 гг. По некоторым данным считается, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. Так, исследование, проведенное китайскими учеными, показывает, что сывороточный уровень ММП-9 связан не только с наличием у больных ИБС, но и со степенью выраженности поражения коронарных артерий [8]. Также уровень ММП-9 был связан с количеством и степенью поражения коронарных артерий у больных с ИБС в работе Wen J., 2013 [7].

В исследовании Nou Z.H., 2013, было найдено, что уровень ММП-9 был выше в группе пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий, нежели в группе здоровых ровесников [6]. Кроме того, выявлена сильная корреляция между уровнем ММП-9 и оценкой риска развития ИБС по Фрамингемской шкале; у пациентов с необструктивной ишемической болезнью сердца. Повышенный уровень ММР-9 может определить риск будущего инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. Повышение ММП-9 также

прогнозировало у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий риск сердечно-сосудистых событий [9].

Таблица 3

Показатели фиброза и воспаления у пациентов в группах с ИБС и ФП в зависимости от количества пораженных коронарных артерий (Ме [25; 75])

Показатель	Однососудистое поражение n=16	Двухсосудистое поражение n=6	Трехсосудистое и мультифокальное поражение n=46	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	88,9 [80,2; 116,3]	101,8 [84,2; 121,1]	121,4 [104,5; 131,1]	0,5 0,005 0,1
ТИМП -1 , нг/мл	375,7 [286,2; 406,3]	382,9 [311,8; 417,5]	376,4 [302,3; 424,2]	0,5 0,6 0,9
ММП-9/ТИМП-1	0,23 [0,21; 0,29]	0,27 [0,27; 0,28]	0,31 [0,25; 0,38]	0,2 0,03 0,1
PCRP , нг/мл	125,4 [100,8; 159,6]	204,1 [150; 255,6]	172 [149; 254]	0,03 0,0009 0,9

Таким образом, можно предположить, что уровень матричной металлопротеиназы-9 связан с ИБС, и может быть как ее предиктором, так и диагностическим маркером. Т.е. повышенная продукция ММП-9 может присутствовать с ишемизированном миокарде и в атеросклеротических бляшках, в свою очередь, приводя к более выраженным морфологическим изменениям миокарда при ИБС. Возможно, снижение количества нормального коллагена и активация фиброобразования ведет к уменьшению количества кардиомиоцитов, их реактивной гипертрофии. Вопрос этот до конца не выяснен, требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Уровень показателей фиброза зависит от степени стеноза коронарных артерий. При прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза (ММП-9, соотношение ММП-9/ТИМП-1 и PCRP) нарастают, особенно если ИБС ассоциирована с фибрилляцией предсердий.
2. Уровень показателей зависит от количества пораженных артерий – уровни ММП-9, соотношения ММП-9/ТИМП-1 и PCRP увеличиваются при мультифокальным поражении коронарных артерий преимущественно при сочетании с фибрилляцией предсердий.

Список литературы

1. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (10). – С. 5–8.
2. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л. Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12–14.
3. Пигаревский П.В. Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 4. – С. 210.
4. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 7-12.
5. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et. al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // Circulation. – 2003. – Vol.85, № 107. – P.1575.
6. Hou Z.H., Lu B., Gao Y., et. al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with nonobstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography // Acad Radiol. – 2013 Jan. – Vol. 31. – № 20 (1). – P.25.
7. Wen J., Wen Y., Zhiliang L., et al. A decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions? // Heart Vessels. – 2013. – Vol. 42, № 28(2). – P.135.
8. Wu H.D., Bai X., Chen D.M., et. al. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study // Genet Test Mol Biomarkers. – 2013. – № 17(9). – P.707.
9. Zhang M., Lu S., Wu X., et. al. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions // A 3-year follow-up study. nt Heart J. – 2012. – № 53(2). – P.85.

Рецензенты:

Хлынова О.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.

Агафонов А.В., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь.