

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Гостева Елена Владимировна

*Кандидат мед. наук, доцент
ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
г. Воронеж*

Васильева Людмила Валентиновна

*Доктор мед. наук, профессор
ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
г. Воронеж*

Стародубцева Ирина Александровна

*Доктор мед. наук, доцент
ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
г. Воронеж*

Сулова Екатерина Юрьевна

*Кандидат мед. наук, доцент
ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
г. Воронеж*

Толстых Елена Михайловна

*Кандидат мед. наук, доцент
ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский
университет имени Н.Н. Бурденко
г. Воронеж*

THE ROLE OF FIBROSIS MARKERS IN THE PROGRESSION OF HEART FAILURE WITH AN INTERMEDIATE EJECTION FRACTION IN SENILE PATIENTS

Gosteva Elena Vladimirovna

*Candidate of medical Sciences, associate Professor
Voronezh state medical University N. N. Burdenko University
Voronezh*

Vasilyeva Lyudmila Valentinovna

*Doctor of medical Sciences, Professor
Voronezh state medical University N. N. Burdenko University
Voronezh*

Starodubtseva Irina Aleksandrovna

*Doctor of medical Sciences, associate Professor
Voronezh state medical University N. N. Burdenko University
Voronezh*

Suslova Ekaterina Yurievna

*Candidate of medical Sciences, associate Professor
Voronezh state medical University N. N. Burdenko University
Voronezh*

Tolstykh Elena Mikhailovna

*Candidate of medical Sciences, associate Professor
Voronezh state medical University N. N. Burdenko University
Voronezh*

Аннотация

Особый интерес представляет изучение механизмов развития хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса, так как это является новой проблемой в гериатрии [1, с. 212]. Обследовано 64 больных ХСНпрФВ ишемического генеза II функционального класса по NYHA. Установлена активизация процессов деградации внеклеточного матрикса в группе больных старческого возраста ХСНпрФВ, что подтверждается увеличением MMP-1, MMP-9, особенно выраженное при

наличии коморбидной патологии (ХОБЛ). Увеличение TIMP-1 отражает патогенетическую роль процессов фиброгенеза в прогрессировании ХСН.

Annotation

Of particular interest is the study of the mechanisms of development of chronic heart failure with an intermediate ejection fraction, since this is a new problem in geriatrics [1, s. 212]. 64 patients with ischemic heart Failure of functional class II according to NYHA were examined. Activation of extracellular matrix degradation processes was found in the group of senile patients with CHF, which is confirmed by an increase in MMP-1, MMP-9, especially pronounced in the presence of comorbid pathology (COPD). The increase in TIMP-1 reflects the pathogenetic role of fibrogenesis processes in the progression of CHF.

Ключевые слова: Хроническая сердечная недостаточность, промежуточная фракция выброса, обмен коллагена.

Key words: Chronic heart failure, intermediate ejection fraction, collagen exchange.

На сегодняшний день важную роль в развитии и прогрессировании ХСН играет нарушение сократительной способности миокарда, в числе патогенетических механизмов которой, рассматривается прогрессирующий интерстициальный фиброз [2, с. 416]. Потенциальными биомаркерами кардиального фиброза являются металлопротеиназы (ММП-1 и ММП-9), а также тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 [3, с. 66]. Экспрессия ММП связана с воспалением в коронарных артериях, нарушением обмена коллагена внеклеточного матрикса и миокардиальной дисфункцией [4, с. 43]. Фиброз миокарда стимулируется несколькими механизмами, которые увеличивают риск развития ХСН, особенно, в старческом возрасте. *Избыточное развитие фиброза в миокарде происходит вследствие нарушения физиологического соотношения между факторами, влияющими на синтез и деструкцию фибриллярного коллагена.* Металлопротеиназы катализируют деградацию белков внеклеточного матрикса, тем самым контролируя процессы ремоделирования тканей. Протеолитическая активность ММП контролируется TIMP-1. В норме активность ММП-1 скоординирована их взаимодействием с TIMP-1. *При патологических состояниях, в том числе при ХСН, происходит развитие фиброза в миокарде за счет увеличения активности ММП, что ведет к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса.* Все чаще рассматривается "сердечно-легочный континуум", так как имеются общие патогенетические механизмы - системное воспаление, старение, артериальная жесткость, которые приводят к развитию диастолической дисфункции левого и правого желудочков, снижению сократительной способности сердца [5, с. 755].

Цель: Оценить особенности обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью промежуточной фракцией выброса старческого возраста, в том числе при наличии коморбидной патологии.

В связи с этим, на базе поликлинического отделения БУЗ ВО «ВГКБ №20» г. Воронежа, нами обследовано 64 больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза II функционального класса (ФК) по NYHA, средний возраст – $75,4 \pm 5,2$ лет, фракция выброса левого желудочка $45 \pm 4\%$ (по Симпсону). В зависимости от наличия коморбидной патологии (КП) больные разделены на две группы: 1 – больные ХСНпрФВ, II ФК по NYHA (n = 34 чел.); 2 – ХСНпрФВ, I ФК по NYHA с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (n=30 чел.). Контрольную группу (КГ) – 30 лиц (сопоставимых по возрасту), у которых по результатам исследований отсутствовали признаки ХСН.

Эхокардиографию проводили на сканере MyLab 70 (Esaote, Италия) по стандартным протоколам. Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень ММП-1 типа (нг/мл) и ММП-9 типа (нг/мл) с помощью коммерческой тест - системы «MMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия). Тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (нг/мл) с помощью коммерческой тест - системы «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия).

Непрерывные количественные значения выражаются как медиана (25%; 75% интерквартильный размах). Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели обмена коллагена у пациентов ХСНпрФВ старческого возраста в зависимости от коморбидной патологии и КГ (Ме, Q_{25%}, Q_{75%})

Показатели, ед. измерения	ХСНпрФВ с КП n=34	ХСНпрФВ, без КП n=30	Контрольная группа n=30
ММП-1, нг/мл	8,2 (4,51; 12,74) ^Δ	6,4 (3,42; 8,61) ^{Δ*}	3,0 (2,21; 4,05)
ММП-9, нг/мл	152 (131; 181) ^Δ	128 (109; 163) ^{Δ*}	36 (28; 46)
ТИМР-1, нг/мл	216 (159; 311) ^Δ	293 (167; 349) ^{Δ*}	175 (155; 245)
ММП-9/ТИМР-1	0,70 (0,51; 0,82) ^Δ	0,47 (0,34; 0,53) ^{Δ*}	0,21 (0,19; 0,25)

Примечание: Δ p<0,01 – по сравнению с контрольной группой; * p<0,01 – с группой пациентов ХСНпрФВ старческого возраста с КП.

Оценивая полученные результаты можно констатировать, что уровень ТИМР-1 в группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ с КП (на 40%, p<0,01) и без КП (на 19%, p<0,01) возраста были достоверно выше, чем в КГ. При этом уровни маркеров баланса коллагена ТИМР-1 в группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ, КП были выше, чем у пациентов без КП (на 26%, p<0,01). Уровни маркеров деградации интерстициального коллагена (ММП-1) в группе старческого возраста ХСНпрФВ, КП были достоверно выше на 22% (p<0,01), чем в группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ без КП, и на 63% (p<0,001) выше, чем в КГ. В группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ без КП данный показатель был на 53% выше (p<0,001), чем в КГ. Уровни маркеров деградации интерстициального коллагена (ММП-9) в группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ, КП достоверно выше на 16% (p<0,01), чем в группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ без КП и на 76% (p<0,001) выше, чем в КГ. В группе пациентов старческого возраста ХСНпрФВ без КП данный показатель был на 72% выше (p<0,001), чем в КГ.

Наше исследование показало, что у пациентов старческого возраста ХСНпрФВ, КП соотношение ММП-9/ТИМР-1 было максимальным (0,70 (0,51; 0,82) нг/мл), у пациентов старческого возраста без КП соотношение ниже - 0,47 (0,34; 0,53) нг/мл на 33% (p<0,01). По сравнению с КГ разница у старческого возраста с КП составила 70% (p<0,01), в группе без КП - 55% (p<0,01). Дисбаланс в соотношении ММП-9/ТИМР-1 отражает прогрессирующее ремоделирование желудочков.

Таким образом, проанализировав уровень маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСНпрФВ в зависимости от наличия коморбидной патологии (ХОБЛ) и пациентов без ХСН, можно сделать вывод о патогенетической роли дисбаланса обмена коллагена при ХСН.

Так, у пациентов ХСНпрФВ старческого возраста четко прослеживалось усиление процессов фиброза и образования коллагена I типа, о чем свидетельствовало увеличение уровня ТИМР-1 по сравнению с КГ, и одновременное увеличение деструкции компонентов внеклеточного матрикса,

на что указывало увеличение уровня ММП-1 по сравнению с КГ. У пациентов старческого возраста с КП отмечалось более выраженное увеличение ММП-1 и ММП-9 при снижении уровня ТИМР-1.

С современной точки зрения, основным маркером сердечной недостаточности является именно фиброз, который и определяет наличие диастолической дисфункции, морфологической гетерогенности миокарда, склонности к прогрессированию сердечной недостаточности [6, с. 83].

Миокардиальный экстрацеллюлярный матрикс - это динамическая среда, которая является фундаментальной для структурного и физиологического гомеостаза сердца.

Изменение архитектуры и состава экстрацеллюлярного матрикса сердца является ключевым элементом неблагоприятного ремоделирования сердца, возникающего при сердечной недостаточности. В большинстве случаев результатом является развитие фиброза, что оказывает влияние на патофизиологические механизмы и клинические исходы синдромов сердечной недостаточности. У больных с ХСН при изучении деградации экстрацеллюлярного матрикса наиболее часто подвергаются анализу именно ММП-9. Проведенные исследования доказали, что состояние активного ремоделирования миокарда сопровождается усиленной активацией ММП-9 и, соответственно, увеличением их циркулирующих концентраций [7, с. 216]. Несмотря на озабоченность относительно истинной способности биомаркеров отражать количественные и качественные изменения в миокардиальном коллагене, все больше данных свидетельствуют о том, что они могут играть потенциальную роль в нескольких аспектах диагностики и лечения сердечной недостаточности [8, с. 317].

Таким образом, на сегодняшний день общим для большинства сердечно-сосудистых заболеваний патофизиологическим механизмом признается фиброз миокарда. Клетки эндотелия, кардиомиоциты, макрофаги, и другие могут изменять процесс фиброобразования через синтез протеаз участвующих в метаболизме экстрацеллюлярного матрикса и секрецию

матриксных белков в зависимости от вида повреждения миокарда [9, с. 99]. *Избыточное развитие фиброза в миокарде происходит вследствие нарушения физиологического соотношения между факторами, влияющими на синтез и деструкцию фибриллярного коллагена.*

Наше исследование показало, что у пациентов ХСНпрФВ старческого возраста с КП соотношение ММП-9/ТИМР-1 были выше по сравнению с больными без КП, что демонстрирует ассоциацию между ММП-9 и ухудшением насосной у пациентов с ХСН, отражая прогрессирующее ремоделирование желудочков [10, с. 321].

Литература:

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH van der MPAFMDR. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016. 37:2129-200 doi:10.1002/ehf.592
2. Fu X, Liu Q, Li C, Li Y, Wang L. Cardiac Fibrosis and Cardiac Fibroblast Lineage-Tracing: Recent Advances. *Front Physiol.* 2020;11:416. Published 2020 May 6. doi:10.3389/fphys.2020.00416
3. Юлдашев С. Ж., Ахмедова Г. А., Ибрагимова Э. Ф., Шукурова Д. Б., Арслонова Р. Р. Взаимосвязь между показателями системы ММП/ТИМР и функциональными параметрами сердечно-сосудистой системы при хронической сердечной недостаточности // Вопросы науки и образования. 2019. 27 (76):66-75
4. Полунина О.С., Аксенов А. И. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда // Астраханский медицинский журнал. 2016. 11 (2): 42-57.
5. Almagro P, Boixeda R, Diez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, López-García F, Recio J. Insights into Chronic Obstructive Pulmonary Disease as Critical Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:755-764. Published 2020 Apr 14. doi: 10.2147/COPD.S238214.
6. Попов М. А., Шумаков Д. В., Зыбин Д. И., Гуревич Л. Е., Ашевская В. Е., Бабокин В. Е., Пронина В. П. Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы 9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2019. №24(8): С. 83-87. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-8-83-87>
7. Гостева Е.В., Шепель Р.Н., Осипова О.А. Взаимосвязь альдостерона и маркеров фиброза в патогенезе хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса в разных возрастных группах // Актуальные проблемы медицины. 2020. 43 (2): 216–228. DOI 10.18413/2687-0940-2020-43-2-216-228
8. Ferreira JM, Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I. 2017. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction. *Curr Pharm Des.* ;23(22):3217-3223. doi:10.2174/1381612823666170317124125
9. Toba H, Lindsey ML. 2019. Extracellular matrix roles in cardiorenal fibrosis: Potential therapeutic targets for CVD and CKD in the elderly. *Pharmacol Ther.* 193:99–120. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.08.014.
10. Morishita T., Uzui H., Mitsuke Ya. et al Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure //ESC Heart Failure 2017; 4: 321–330 DOI: 10.1002/ehf2.12137