

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.127-005.8

МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИИ

В.А. Разин¹, Р.Х. Гимаев¹, Е.В. Чернышева², Г.Х. Каюмова², А.Н. Сапожников¹

¹Ульяновский государственный университет,

²ГУЗ «Центральная клиническая медико-санитарная часть», г. Ульяновск

Статья посвящена изучению плазменных маркеров фиброза (инсулиноподобный фактор роста-1, тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1, альдостерон) при стенокардии, постинфарктном кардиосклерозе и в острой стадии инфаркта миокарда. Выявлено изменение плазменных концентраций маркеров фиброза при данных патологиях в сравнении с практически здоровыми. Наибольшие изменения концентраций плазменных маркеров фиброза отмечаются при остром инфаркте миокарда.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, миокардиальный фиброз, инсулиноподобный фактор роста-1, тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1, альдостерон.

Введение. Установлено, что при ИБС развивается ряд структурно-функциональных изменений в сердце, которые появляются по мере прогрессирования заболевания и совокупность которых обозначается как «ремоделирование сердца» [2, 4]. В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежат три фундаментальных механизма: фиброз, гипертрофия и гибель кардиомиоцитов [1, 8].

Развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) приводит к комплексным архитектурным изменениям как поврежденного, так и неповрежденного миокарда. Дилатация левого желудочка и истончение в месте инфаркта – наиболее значимые структурные изменения, которые повышают риск развития осложнений. Одним из ведущих механизмов в процессе заживления ИМ является повреждение и потеря экстрацеллюлярного матрикса, что играет ведущую роль в патогенезе ремоделирования миокарда ЛЖ. Матриксные

металлопротеазы, которые присутствуют в миокарде и способны привести к деградации всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса сердца, являются движущей силой ремоделирования миокардиального матрикса.

Тканевой ингибитор матриксной металлопротеазы-1 (ТИММП-1) – это протеин, являющийся естественным ингибитором металлопротеаз. Он образует комплексы с ММП-1 и другими металлопротеазами, необратимо ингибируя их активность. А. Bayes-Genis и соавт. представили гистологические данные об экспрессии в разорванных и эрозированных бляшках обнаруживаемого при беременности плазменного протеина А (РАРР-А), металлопротеиназы и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). Такой экспрессии не отмечалось в стабильных бляшках [7]. Увеличение уровня альдостерона при остром инфаркте миокарда отмечено в работах Л.Т. Малой и соавт. [3]. Этот факт

считался результатом активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и следствием стимуляции ангиотензином II надпочечникового синтеза альдостерона. Вместе с тем гибель части кардиомиоцитов в результате острого ИМ является пусковым фактором активации миокардиальной РААС, что ведет к избыточному образованию ангиотензина II и альдостерона [5].

Миокардиальное образование альдостерона и ангиотензина II после острого инфаркта миокарда стимулирует образование коллагена и фиброзной ткани в миокарде с дальнейшим изменением структуры и геометрических характеристик левого желудочка, приводя к нарастанию процессов постинфарктного ремоделирования [6].

Цель исследования. Изучение маркеров интерстициального миокардиального фиброза у пациентов с различной коронарной патологией.

Материалы и методы. В соответствии с целью и поставленными задачами проводилась серия открытых одномоментных сравнительных исследований. Из обследованных на первом этапе больных в дальнейшем были сформированы группы в соответствии с диагнозом. Обследовано 35 пациентов со стабильной стенокардией 2–3 ФК, 31 пациент с инфарктом миокарда левого желудочка и 36 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом. Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Группу сравнения составили 42 практически здоровых человека, репрезентативных по полу и возрасту.

Концентрацию альдостерона плазмы определяли с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи набора реактивов EIA-4128 фирмы DRG (Германия). Референтные величины – 40–310 пг/мл.

Концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 определялась иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы DSL (США). Референтные величины – 81–284 нг/мл.

Измерение концентраций тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 производилось с помощью набора фирмы DSL (США). Референтные величины – 92–

116 нг/мл.

Обработка и анализ данных выполнялись на компьютере с использованием статистического программного пакета Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты наглядно представлены графиком на рис. 1. Как видно из представленных данных, у всех пациентов с коронарной патологией уровень ТИММП-1 в плазме крови имеет статистически значимо более высокие значения ($p < 0,05$), чем в плазме практически здоровых лиц (контрольная группа). Наибольший уровень тканевого ингибитора ММП-1 наблюдается при остром инфаркте миокарда, причем концентрация ТИММП-1 в плазме при остром инфаркте миокарда статистически значимо более высокая, чем в плазме пациентов со стабильной стенокардией 2–3 ФК ($p = 0,0367$). Не отмечено статистических различий в концентрации ТИММП-1 при остром инфаркте миокарда и постинфарктном кардиосклерозе ($p = 0,053$). По имеющимся данным, повышение концентрации ТИММП-1 в острую стадию инфаркта миокарда связано с тем, что толщина фиброзной капсулы атеросклеротической бляшки в значительной степени зависит от активности матриксных металлопротеаз, поскольку эти ферменты способны расщеплять белки межклеточного матрикса.

Как видно из данных, представленных на рис. 2, у пациентов с хроническими формами ИБС концентрация ИПФР-1 имеет статистически значимо более низкие значения, чем в контрольной группе. Так, уровень ИПФР-1 статистически значимо ниже, чем в группе контроля, у пациентов со стенокардией 2–3 ФК ($p = 0,0015$) и с постинфарктным кардиосклерозом ($p = 0,0066$). Иная картина наблюдается в острую стадию инфаркта миокарда. Как видно из графика на рис. 2, в острую стадию инфаркта миокарда наблюдается значительное увеличение концентрации ИПФР-1, причем данное увеличение статистически значимо при сравнении со всеми группами: контрольной группой ($p = 0,003$), группой с хроническими формами ИБС ($p < 0,0001$).

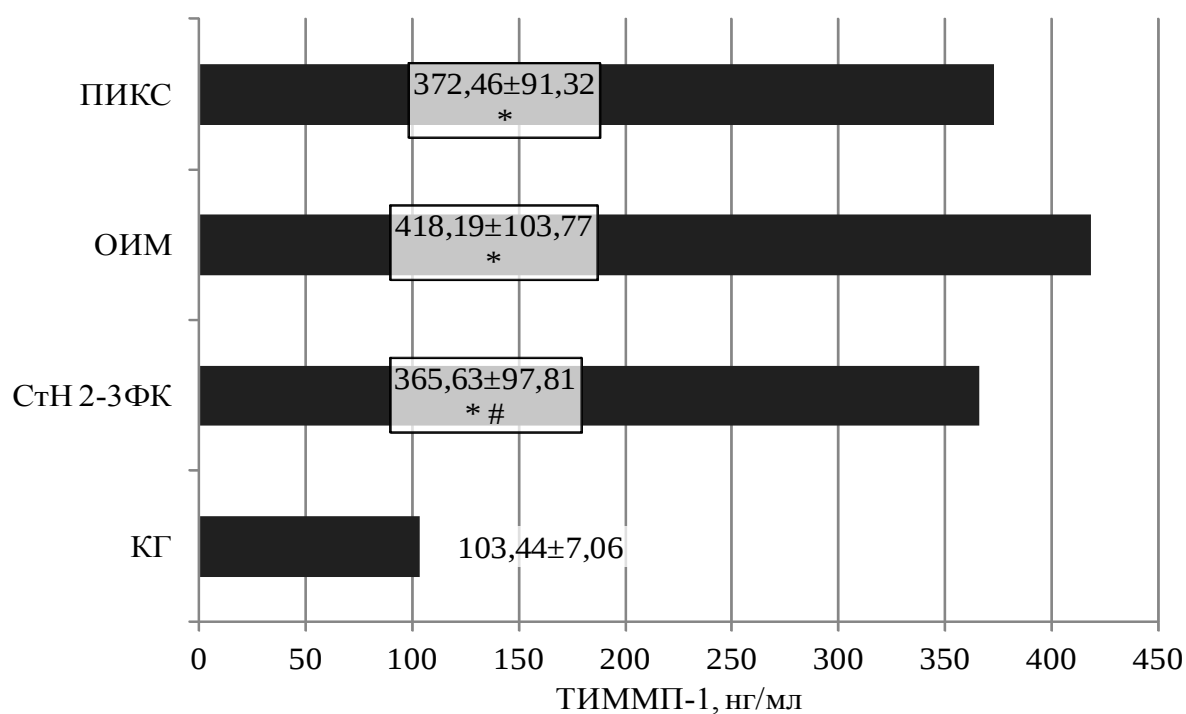


Рис. 1. Уровень ТИММП-1 при коронарных заболеваниях.

* – различие статистически значимо в сравнении с контрольной группой (КГ), $p < 0,05$; # – различие статистически значимо в сравнении с группой пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ), $p < 0,05$;

СтН – стенокардия напряжения; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

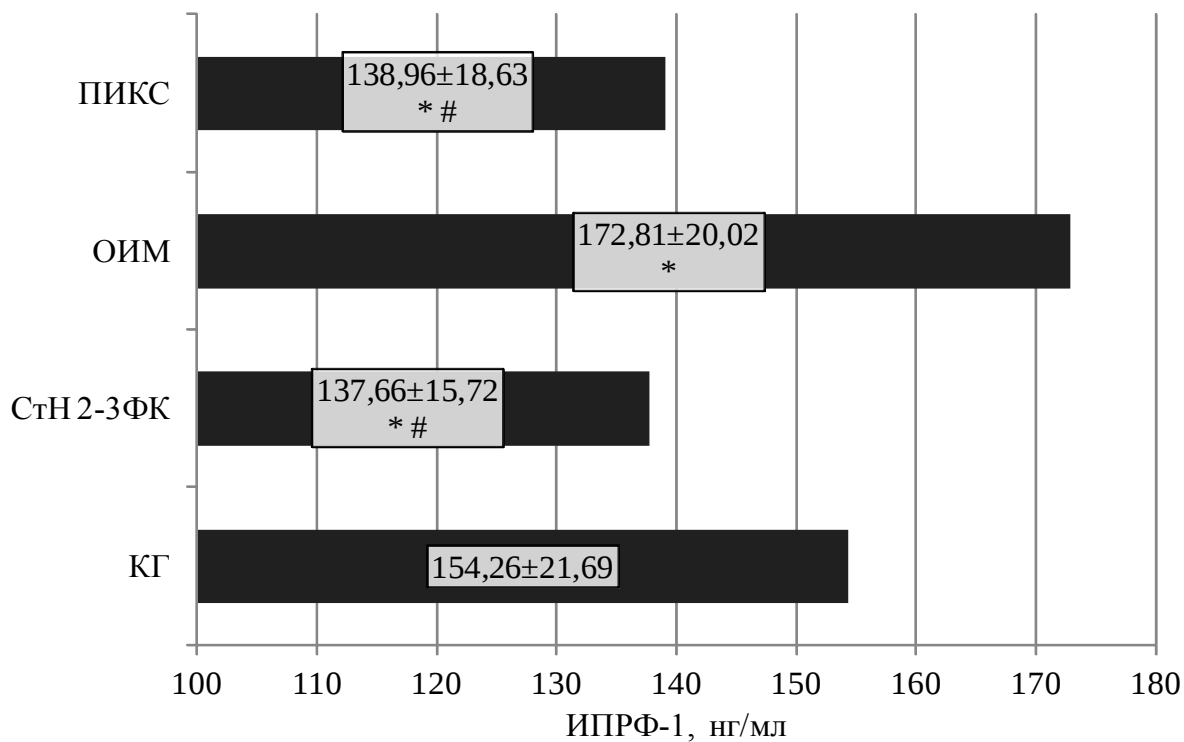


Рис. 2. Уровень ИПФР-1 при коронарных заболеваниях.

* – различие статистически значимо в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$;
– различие статистически значимо в сравнении с группой пациентов с ОИМ, $p < 0,05$

Полученные результаты исследования концентрации альдостерона в плазме пациентов с коронарными заболеваниями наглядно представлены на рис. 3. Как можно видеть из графика, при коронарных заболеваниях наблюдается статистически значимо ($p < 0,0001$) более высокая концентрация альдостерона в плазме крови, чем у лиц контрольной группы (практически здоровые).

Уровень альдостерона достигает наибольшего значения у пациентов с острым инфарктом миокарда, причем отмечается статистически значимое отличие от концентрации альдостерона в плазме крови пациентов со стенокардией напряжения 2–3 ФК ($p = 0,0002$) и постинфарктным кардиосклерозом ($p = 0,0058$).

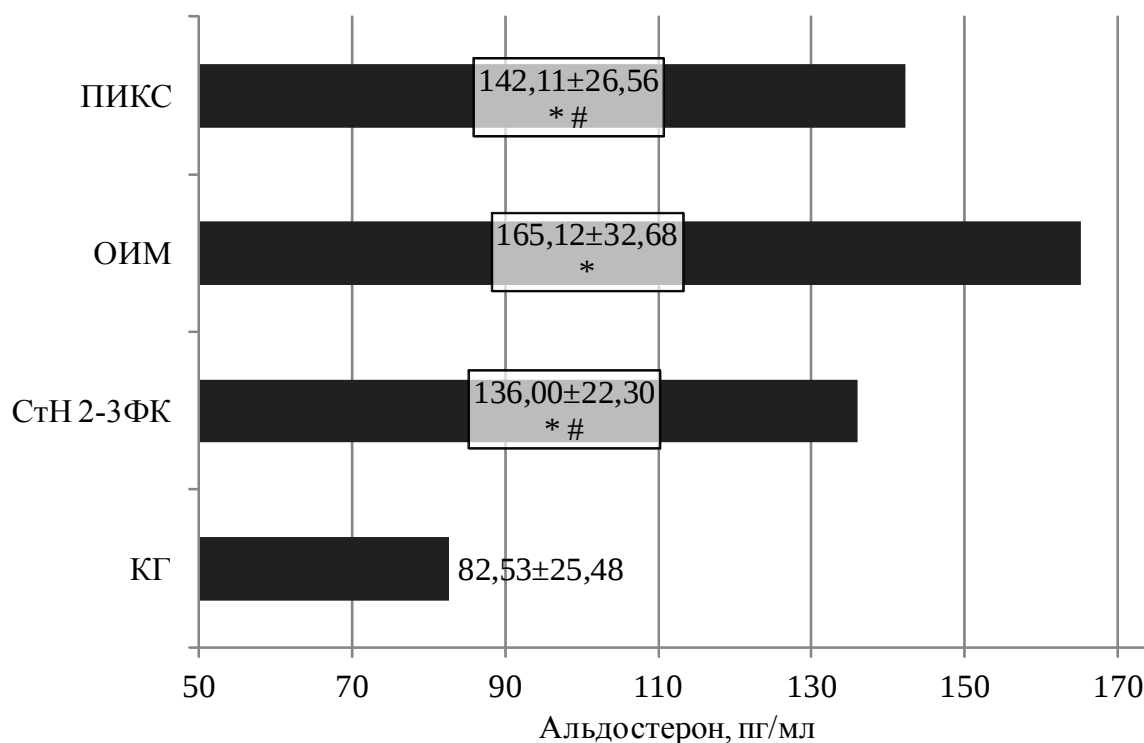


Рис. 3. Концентрация альдостерона при коронарных заболеваниях.

* – различие статистически значимо в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$;

– различие статистически значимо в сравнении с группой пациентов с ОИМ, $p < 0,05$

Таким образом, при коронарных заболеваниях наблюдается статистически значимое увеличение концентрации в плазме крови альдостерона и тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1 по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Уровень ТИММП-1 у пациентов в острую стадию ИМ составил $418,19 \pm 103,77$ нг/мл и был статистически значимо выше, чем у практически здоровых лиц – $103,44 \pm 7,06$ нг/мл ($p < 0,0001$). Уровень ТИММП-1 у пациентов с ОИМ через 2,5–3,0 нед. на фоне проводимой терапии составил $366,70 \pm 93,34$ нг/мл, причем снижение ТИММП-1, по сравнению с исходным значением в острую стадию, имело статистическую значимость ($p = 0,046$).

Концентрация ИПФР-1 у пациентов с

инфарктом миокарда в острую стадию составила $172,81 \pm 20,02$ нг/мл, через 2,5–3 нед. на фоне проводимой терапии концентрация ИПФР-1 достигала $161,20 \pm 22,19$ нг/мл. Таким образом, у пациентов с инфарктом миокарда, находящихся на стационарном лечении, отмечается снижение концентрации ИПФР-1 на 6,7 %. Несмотря на то что данное снижение было статистически не значимо ($p = 0,055$), динамика уровня ИПФР-1, по сравнению с исходным значением в острую стадию, имела достаточно выраженную тенденцию к уменьшению.

У пациентов с инфарктом миокарда, находящихся на стационарном лечении, на протяжении 2,5–3 нед. отмечается статистически значимое ($p = 0,003$) снижение концен-

трации альдостерона в плазме крови на 15,1 %
с $165,12 \pm 32,67$ до $140,24 \pm 22,78$ пг/мл.

Выводы:

1. В крови пациентов с ишемической болезнью сердца отмечается увеличение концентрации тканевого ингибитора матриксной металлопротеазы-1, альдостерона, которые способствуют появлению и нарастанию дисбаланса между синтезом и распадом коллагена в экстрацеллюлярном матриксе, что приводит к увеличению содержания коллагена в сердце. У пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца отмечается более низкая концентрация инсулиноподобного фактора роста-1 по сравнению с больными артериальной гипертензией и практически здоровыми лицами.

2. В острую стадию инфаркта миокарда отмечается значительное увеличение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 и альдостерона. На фоне проводимой терапии наблюдается снижение концентрации инсулиноподобного фактора роста-1 и статистически значимое снижение концентрации альдостерона.

1. Ишемическое ремоделирование левого желудочка (определение, патогенез, диагностика, медикаментозная и хирургическая коррекция)

/ Ю. И. Бузиашвили [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 10. – С. 88–94.

2. Мазур Е. С. Особенности постинфарктного ремоделирования левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией / Е. С. Мазур, В. В. Мазур, Ч. Б. Пун // Кардиология. – 2004. – № 7. – С. 53–56.

3. Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. – М.: Торсинг, 2002. – 768 с.

4. Особенности ремоделирования и состояния диастолической функции левого желудочка у больных с кардиоренальной патологией и хронической почечной недостаточностью / М. М. Дударь [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 3. – С. 26–30.

5. Benjamin I. J. Matrix metalloproteinases: from biology to therapeutic strategies in cardiovascular disease / I. J. Benjamin // J. Invest. Med. – 2001. – Vol. 49. – P. 381–397.

6. Delcayre C. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. The role of aldosterone / C. Delcayre, B. Swynghedauw // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2002. – Vol. 34. – P. 1577–1584.

7. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes / A. Bayes-Genis [et al.] // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1022–1029.

8. Regula K. M. Apoptosis of ventricular myocytes: a means to an end / K. M. Regula, L. A. Kirshenbaum // J. of Molecular and Cellular Cardiology. – 2005. – Vol. 38. – P. 3–13.

MARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN CORONARY ARTERY DISEASE

V.A. Razin¹, R.H. Gimaev¹, E.V. Chernysheva², G.H. Kayumova², A.N. Sapozhnikov¹

¹Ulyanovsk State University,

²Central Clinical medical unit, Ulyanovsk

The article is devoted to the study of plasma markers of fibrosis (insulin-like growth factor-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, aldosterone), angina pectoris, myocardial infarction, and in the acute phase of myocardial infarction. There were changes in plasma concentrations of markers of fibrosis in these pathologies in comparison to healthy. The greatest changes in plasma concentrations of markers of fibrosis observed in acute myocardial infarction.

Keywords: myocardial infarction, myocardial fibrosis, insulin-like growth factor-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, aldosterone.