

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127-004

ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-1 (TIMP-1) КАК НЕЗАВИСИМЫЙ МАРКЕР ИШЕМИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.Т. Тепляков, А.В. Андриянова, Е.Ю. Пушникова, Т.Е. Суслова, Е.С. Никонова, С.Н. Конаков,
О.А. Родионова, А.В. Кузнецова, Н.В. Протопопова

ФГБУ "НИИ кардиологии" СО РАМН, Томск
E-mail: kuznecova-alla@list.ru

TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASE-1 (TIMP-1) AS AN INDEPENDENT MARKER OF ISCHEMIC MYOCARDIAL REMODELING IN HEART FAILURE

A.T. Teplyakov, A.V. Andriyanova, E.Y. Pushnikova, T.E. Suslova, E.S. Nikonova, S.N. Konakov,
O.A. Rodionova, A.V. Kuznetsova, N.V. Protopopova

Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Cardiology" of Siberian Branch
under the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

Установлено, что повышенная экспрессия биомаркеров, отражающих состояние коллагенового матрикса сердечно-сосудистой системы, сопряжена с повышенным риском прогрессирования сердечной недостаточности и высокой смертностью. Цель: оценить диагностическую значимость биомаркера поражения коллагенового матрикса – тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) у больных с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием миокарда при манифестной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Анализировалась диагностическая значимость и прогноз развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при 6-месячном проспективном наблюдении у пациентов с ХСН II, III, IV ФК по NYHA, рандомизированных в 3 группы: в 1-ю группу (n=18) вошли пациенты с симптомами ХСН II ФК с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) >45%, во 2-ю (n=23) – с ХСН III ФК со сниженной ФВ ЛЖ, в 3-ю группу (n=11) включены пациенты с наиболее тяжелой ХСН IV ФК с ФВ <32,5%. Средний возраст обследованных составил 60,6±0,92 лет. Уровень TIMP-1 в крови определялся твердофазным иммуноферментным методом. У пациентов 1-й группы с клиническими симптомами умеренной сердечной недостаточности (СН) уровень TIMP-1 в крови колебался в диапазоне 181–375,9 нг/мл (Me=278,45 нг/мл); у больных 2-й группы с выраженным ишемическим и постинфарктным ремоделированием миокарда с низкой ФВ ЛЖ (<35%) и ХСН III ФК определялись явно повышенные сывороточные уровни TIMP-1 в пределах 376,6–897,8 нг/мл (Me=637,2 нг/мл); у пациентов 3-й группы с наиболее тяжелым течением ХСН IV ФК при низкой ФВ ЛЖ TIMP-1 колебался в пределах 903,6–1687,9 нг/мл (Me=1295,8 нг/мл). У двух пациентов 2 и 3-й групп, умерших вследствие прогрессирования СН, TIMP-1 в крови составил 1289,9 и 1687 нг/мл соответственно. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с повышенным риском развития ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца при манифестации ХСН определение уровня биомаркера состояния коллагенового матрикса TIMP-1 может рассматриваться как новый независимый прогностический маркер ишемической дисфункции миокарда, фиброза ЛЖ при ХСН.

Ключевые слова: биомаркер баланса коллагена, ингибитор матриксных протеиназ-1, ишемическое ремоделирование миокарда, сердечная недостаточность, диагностика.

It has been reported that the increased expression of natural inhibitors of the matrix metalloproteinases is associated with the high risk of mortality and heart failure progression. The aim of the study was to estimate the diagnostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) for the diagnosis of heart failure in patients with myocardial ischemia and/or post-myocardial infarction remodeling. A total of 52 patients with heart failure NYHA classes II, III, and IV were enrolled in the study. Diagnostic value and prognosis for adverse cardiovascular events were analyzed in the prospective 6-month observation. The patients were divided into three groups according to heart failure severity: group 1 included patients with NYHA class II (n=18) with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF) (>45%), group 2 included patients with NYHA class III (n=23) with decreased LV EF, and group 3 included patients with the most severe NYHA class IV chronic heart failure (n=11) and LV EF of <32.5%. The age of the patients was 60.6±0.92 years. The TIMP-1 level in blood was determined by hard phase immunoenzyme analysis. All-cause mortality, cardiovascular mortality, nonfatal myocardial infarction (MI), need for revascularization, need for hospitalization, and definite progression of heart failure were the clinical endpoints with 6-month follow-up. The TIMP-1 level in patients of group 1 ranged from 181 to 375.9 ng/ml

($Me=278.45$ ng/ml); patients in group 2 had TIMP-1 levels ranging from 376.6 to 897.8 ng/ml ($Me=637.2$ ng/ml), and the levels of TIMP in patients of group 3 were significantly higher, ranging from 903.6 to 1687.9 ng/ml ($Me=1295.8$ ng/ml). Two patients with end-stage heart failure from group 2 and group 3 died during the study; their TIMP-1 levels were 1289.9 and 1687 ng/ml, respectively. In patients with ischemic heart disease, heart failure, and postmyocardial infarction remodeling, TIMP-1 can be considered a new independent predictor of ischemic myocardial dysfunction and LV fibrosis.

Key words: biomarkers of collagen metabolism, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, postmyocardial infarction remodeling, heart failure, diagnostics.

Введение

В исследованиях последних лет показано, что матричные металлопротеиназы и их ингибиторы играют важную роль в патогенезе поражения соединительной ткани и ее фиброзировании при разнообразной сердечно-сосудистой патологии [8]. Установлено, что повышенная экспрессия биомаркеров поражения коллагенового матрикса сердечно-сосудистой системы сопряжена с высоким риском прогрессирования СН и преждевременной смертности [4, 6, 10, 13]. Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ являются протеинами, регулирующими баланс коллагена соединительно-тканного матрикса, образуя высокоаффинные необратимые комплексы с металлопротеиназами и тем самым нивелируя патологическое влияние матриксных металлопротеиназ [4, 6, 13]. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) относится к сравнительно мало известным и недостаточно изученным биомаркерам патологии сердца. Однако использование его в настоящее время в кардиологической практике для стратификации степени риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при такой социально значимой патологии, как ИБС, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД) 2-го типа, ХСН, а также для оценки эффективности проводимой целевой патогенетической терапии представляется актуальным и исключительно перспективным [1, 5, 6].

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время еще не определены оптимальные целевые уровни в крови TIMP-1, на которые следует ориентироваться в ходе длительных проспективных наблюдений пациентов и достигать таковые под влиянием целевой патогенетической терапии. В то же время научно обоснованное определение целевых уровней биомаркеров баланса коллагенового матрикса, играющего важную роль в ишемическом и постинфарктном ремоделировании сердца, в патогенезе СН и тесно коррелирующего с клиническим состоянием пациентов, может позволить надежно контролировать эффективность избранной стратегии патогенетической терапии.

Цель исследования: оценить диагностическую значимость биомаркера поражения коллагенового матрикса – (TIMP-1) у больных с ишемическим и/или постинфарктным ремоделированием ЛЖ при манифестации ХСН.

Материал и методы

Выполнено 6-месячное проспективное, клинически контролируемое рандомизированное исследование в параллельных группах 52 пациентов (45 мужчин и 7 женщин в возрасте от 42 до 73 лет; средний возраст – $60,7 \pm 1,8$ лет), обследованных в клинике ФГБУ «НИИ кардиологии»

СО РАМН (Томск). Причиной развития ХСН у пациентов, включенных в данное исследование, являлась ИБС, ассоциированная с ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда ЛЖ. Критериями включения в исследование являлись: наличие стабильной стенокардии (без болевой ишемии) и/или перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), подтвержденных данными электрокардиограммы (ЭКГ), диагностической селективной коронароангиографии (стенозирующего коронарного атеросклероза); наличие симптомов ХСН II, III и IV ФК по NYHA, подтвержденной диагностикой ишемической и/или постинфарктной дисфункции ЛЖ по данным эхокардиограммы (ЭхоКГ); информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись: острый коронарный синдром, перенесенный ИМ давностью менее 6 мес., декомпенсированный СД, перенесенные нарушения мозгового кровообращения давностью менее 6 мес., желудочковые нарушения ритма сердца высоких градаций по В. Low; ревматические пороки сердца; тяжелые нарушения функции печени и почек, онкологические заболевания, психические нарушения, препятствующие адекватному контакту с больными в период наблюдения.

Все пациенты, включенные в исследование, получали стандартную медикаментозную терапию в соответствии с Национальными рекомендациями ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2010) [3]. Медикаментозная терапия включала применение иАПФ/АРА, β -адреноблокаторов, при необходимости антагонистов альдостерона, диуретиков, сердечных гликозидов, дезагрегантов и/или антикоагулянтов.

Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы в зависимости от клинических особенностей течения и тяжести ФК ХСН. В 1-ю группу ($n=18$) вошли больные с умеренно выраженной ХСН II ФК (по NYHA) при минимально нарушенной инотропной функции ЛЖ с ФВ в среднем – 46%, во 2-й группе ($n=23$) преобладали больные с выраженной ишемической и постинфарктной дисфункцией ЛЖ после перенесенного Q-образующего ИМ (Q-ИМ) с манифестной ХСН III ФК и низкой ФВ ЛЖ – 33,5%, в 3-ю группу ($n=11$) вошли больные с наиболее тяжелой ХСН IV ФК при ФВ ЛЖ 32,5%.

В процессе проспективного наблюдения регистрировалась частота первичной конечной точки: случаи смерти от сердечно-сосудистых причин и комбинированной вторичной (дериватной) конечной точки, связанной с развитием повторных нефатальных ИМ, мозговых инсультов, прогрессированием СН, эпизодов перенесенного стентирования коронарных артерий (КА) и аортокоронарного шунтирования (АКШ).

Анализ клинической симптоматики ХСН проводился по шкале оценки клинического состояния (ШОКС; мо-

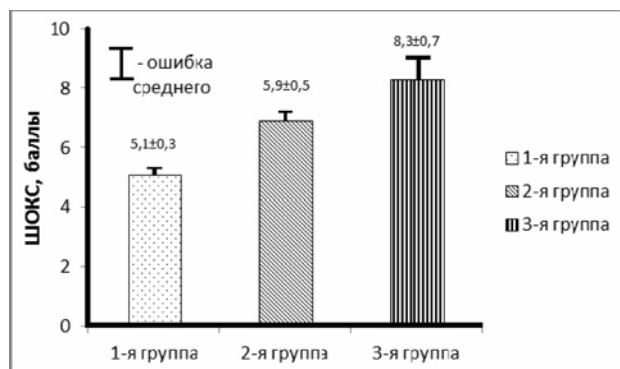


Рис. 1. Клиническое состояние по ШОКС у пациентов с ХСН II, III, IV ФК по NYHA

дификация В.Ю. Мареева, 2000), рисунок 1.

Исходно и через 6 мес. наблюдения исследовалось состояние внутрисердечной гемодинамики с оценкой структурно-функционального состояния сердца посредством стандартной ЭхоКГ на приборе Phillips HD 15. Определяли конечно-систолический (КСР, см) и конечно-диастолический (КДР, см) размеры ЛЖ, конечно-систолический (КСО, мл) и конечно-диастолический (КСО, мл) объемы ЛЖ с расчетом ФВ ЛЖ по методу Simpson; определялась толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм), размеры левого предсердия (ЛП, мм), масса миокарда ЛЖ (ММ ЛЖ, г), индекс массы миокарда (ИММ ЛЖ), структуры сердца визуализировались при В- и М-сканировании по общепринятой методике. Сохраненную систолическую функцию ЛЖ считали при ФВ ЛЖ $\geq 45\%$; к критериям гипертрофии ЛЖ относили ИММ ЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов (2008).

Физическая толерантность пациентов оценивалась посредством пороговой велоэргометрии на велоэргометре Ergometrics 900 (Elema, Германия), а также с использованием теста 6-минутной ходьбы.

Определение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа ("eBioscience", USA).

Критерием субклинического поражения коллагенового матрикса сердца считали уровень TIMP-1 в крови ≥ 138 нг/мл [1].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы STATISTICA 6.0 (Statsoft Ins., USA). Непрерывные переменные представляли в виде $M \pm m$ или Медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ и UQ]). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в

зависимости от параметров распределения использовались непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Анализ взаимосвязей между переменными проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Учитывая асимметричный характер распределения показателей TIMP-1 при корреляционном анализе, его преобразовывали в натуральные log. При исследовании взаимосвязей статистически значимыми считали отличия при вероятности ошибки заключения $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика исследованных больных ХСН представлена в таблице 1.

Основной причиной развития ХСН у больных в данном исследовании, как указывалось выше, являлась ИБС. АГ II ст. сопутствовала ИБС у подавляющего большинства (85,3%). Постинфарктный кардиосклероз диагностировался у 83–85 больных 1–3-й групп. Постинфарктная аневризма ЛЖ после перенесенного Q-ИМ диагностировалась у 1/3 обследованных. Постоянная форма фибрилляции предсердий регистрировалась только во 2 и 3-й группах. Компенсированный СД 2-го типа регистрировался у 3 (8,7%) пациентов 1 и 2-й групп. Коронарную реваскуляризацию посредством АКШ или эндоваскулярного стентирования перенесли давностью 6–36 мес. со-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных больных с ИБС и ХСН по группам (n=52)

Показатели	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=23)	3-я группа (n=11)	P_{1-3}
Возраст, годы	61,0±1,9	61,1±1,3	59,3±2,3	Нд
Мужчины, n	13 (72,2%)	21 (91,3%)	11 (100%)	Нд
ИМТ, кг/м ²	29,8±1,42	28,4±0,78	29±1,9	Нд
Длительность ИБС, годы Me [LQ; IQ]	5,6 [1,25-10]	9 [3-15]	12 [2-22]	0,001
ФК стенокардии, Me [LQ; IQ]	2,5 [2-3]	3 [3-3]	3,5 [3-4]	Нд
АГ, n	13 (72%)	19 (82,6%)	9 (82%)	0,001
СД 2-го типа, n	3 (16,7%)	2 (8,7%)	-	Нд
Перенесенное АКШ, n	4 (22,2%)	12 (52,3%)	6 (55%)	Нд
Перенесенное эндоваскулярное стентирование, n	9 (50%)	8 (35%)	7 (63,6%)	Нд
Перенесенный первичный ИМ, n	15 (83%)	20 (87%)	9 (82%)	Нд
Перенесенный повторный ИМ, n	5 (28%)	8 (35%)	3 (27,3%)	Нд
ХСН (NYHA)				
II ФК, %	12 (67%)	0	0	<0,05
III ФК, %	6 (33%)	23 (100%)	1 (9%)	<0,05
IV ФК, %	0	0	10 (91%)	<0,05
САД, мм рт. ст.	119±2,2	122±2,1	118±7	Нд
ДАД, мм рт. ст.	79,1±2,2	82,6±2	81,7±4,5	Нд

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертония; СД – сахарный диабет; АКШ – аортокоронарное шунтирование; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

ответственно 22 (42,3%) и 24 (46,2%) человека. Диагностическая селективная коронароангиография проведена у всех пациентов. Оценивали количество и характер атеросклеротического поражения КА, локализацию и протяженность стенозов, а также максимальный процент стенозирования нативных КА и аортокоронарных шунтов. В 1-й группе атеросклеротическое поражение КА проявилось стенозирующим атеросклерозом $\geq 50\%$ в основном в пределах одной КА, во 2-й группе диагностировалось гемодинамически значимое ($\geq 75\%$) поражение двух или трех КА, в 3-й группе диагностировался наиболее тяжелый коронарный атеросклероз с поражением трех КА.

В исследование включали пациентов, клиническое состояние которых сохранялось стабильным в течение 2–3 недель на постоянной базовой терапии, включавшей иАПФ/АРА, β -адреноблокаторы, диуретики, при необходимости дигоксин, блокаторы рецепторов альдостерона, дезагреганты или антикоагулянты, согласно рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН.

За указанный период наблюдения умерли 2 пациента (по одному пациенту во 2 и 3-й группах) в результате прогрессирования ХСН.

У больных 1-й группы ФК ХСН колебался от 2 до 3, в среднем составил 2,5, ФВ ЛЖ варьировала в пределах 30–62% (в среднем составил 46%), дистанция теста 6-мин ходьбы была в пределах 320–420 м (в среднем $310 \pm 21,9$ м), клиническое состояние по ШОКС оценивалось от 5 до 6 баллов (в среднем 5,5 балла). Уровень TIMP-1 в крови выходил за границы референсных значений субклинического поражения сердца (138 нг/мл). Медиана и интерквартильный (LQ-UQ) размах TIMP-1 составили 228,5 (181–275,9 нг/мл), таблица 2.

У пациентов 2-й группы манифестировала ХСН III ФК по NYHA с выраженной ишемической и/или постинфарктной дисфункцией ЛЖ и сниженной ФВ ЛЖ – 33,5%. Ремоделирование проявлялось по данным ЭхоКГ явным увеличением на 13,7% КДО – до 190 мл (130–250), на 19,3% ($p < 0,001$) КСО – до 130 мл (79–181); диастолическая дисфункция характеризовалась снижением ($p = 0,001$) показателя Е/А до $0,77 \pm 0,03$ на фоне гипертрофии миокарда. Этому сопутствовала низкая физическая толерантность – 37 Вт по данным велоэргометрии. Клиническое состояние по шкале ШОКС оценивалось медианой 7,5 (6–9 баллов). Уровень TIMP-1 оказался высоко достоверно ($p = 0,001$) повышенным – 637,2 (376,6–897,8) нг/мл, превышая таковой в 2,7 раза в 1-й группе, что отражало степень фиброза миокарда (рис. 2).

В 3-й группе больных с наиболее тяжелым клиническим течением ХСН IV ФК диагностировалась выраженная ишемическая дисфункция миокарда ЛЖ с низкой ФВ ЛЖ – 32,5%, при этом уровень TIMP-1 в крови в 3-й группе в два с лишним раза превышал таковой во 2-й группе и почти в 6 раз – в 1-й группе, составив 1295,8 (903,6–1687,9) нг/мл.

Как указывалось выше, за период наблюдения один пациент этой группы умер в связи с декомпенсацией ХСН. У него диагностировалась явно повышенная экспрессия

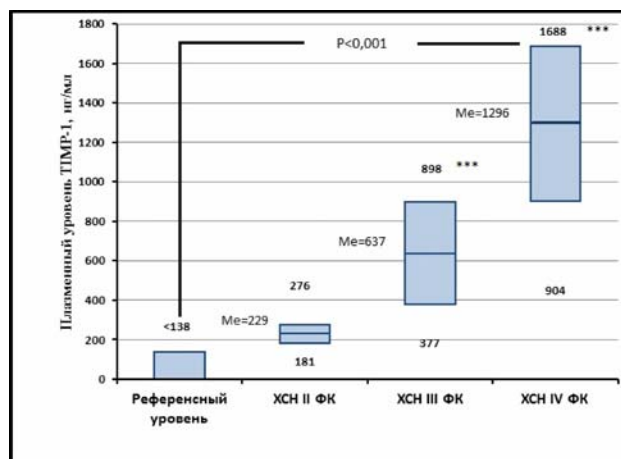


Рис. 2. Изменение уровней TIMP-1 в крови в зависимости от тяжести течения ХСН по NYHA: *** – достоверность изменений TIMP-1 во 2-й группе в сравнении с 1 и 3-й группами

TIMP-1 – 1295,8 нг/мл.

В 3-й группе определялось наихудшее клиническое течение ХСН по шкале ШОКС – 9,5 (8–11) баллов. Физическая толерантность по тесту 6-минутной ходьбы составила всего 155 (95–215) м.

Следовательно, анализ полученных данных свидетельствовал о том, что наиболее значимому повышению уровня TIMP-1 сопутствовало развитие тяжелой ишемической и/или постинфарктной дисфункции миокарда ЛЖ на фоне ХСН III–IV ФК.

У пациентов 1-й группы с умеренными клиническими проявлениями ХСН – II ФК на фоне ишемического ремоделирования сердца диагностировалась повышенная на 66,7% ($p = 0,001$) экспрессия TIMP-1 по сравнению с референсными значениями, что отражало развитие нарушений метаболизма экстрацеллюлярного матрикса.

Анализ корреляционной взаимосвязи по Спирмену между уровнем TIMP-1 с ФК ХСН и основными структурно-функциональными параметрами внутрисердечной гемодинамики и ремоделирования ишемизированного миокарда ЛЖ при построении прогностической модели показал, что у больных 1-й группы умеренную по тесноте корреляцию проявил показатель Е/А ($r = 0,34$; $p = 0,50$), отражающий диастолическую дисфункцию ЛЖ; менее тесной оказалась корреляция TIMP-1 с ФК ХСН ($r = 0,23$; $p = 0,10$) и ФВ ЛЖ ($r = -0,20$; $p = 0,50$), таблица 3.

Корреляционные взаимосвязи исследуемых показате-

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей внутрисердечной гемодинамики и уровней TIMP-1 в крови у больных ХСН II–IV ФК по NYHA (Me [LQ; UQ])

Показатели	Референсные значения	1-я группа ХСН II ФК (n=18)	2-я группа ХСН III ФК (n=23)	3-я группа ХСН IV ФК (n=11)	p_{1-3}
КСО, мл	45–75	109 [44–173]	130 [79–181]	138 [101–174]	Нд
КДО, мл	110–145	167 [105–229]	190 [130–250]	202 [160–245]	0,05
ФВ ЛЖ, %	45–65	46 [30–67]	33,5 [23–44]	32,5 [25–40]	0,05
TIMP-1, нг/мл	<138	234 $\pm$ 5,4	638 $\pm$ 27,7	1184 $\pm$ 86,2	0,001

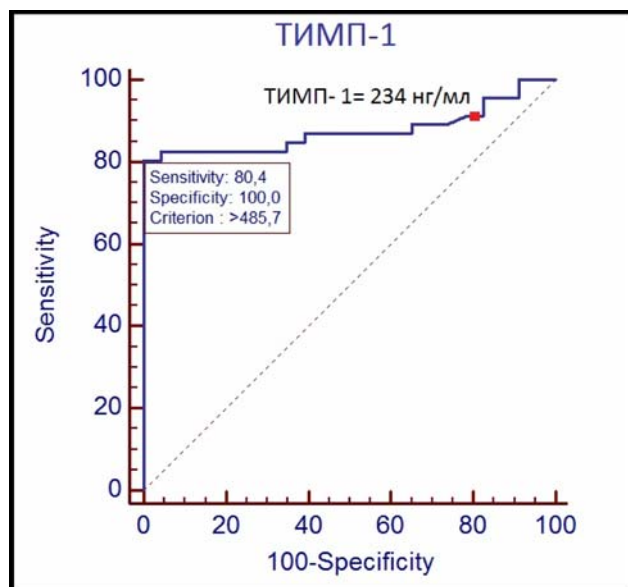


Рис. 3. ROC-анализ. Определение чувствительности и специфичности разных концентраций в крови ТИМР-1 для прогнозирования течения ХСН. Выполненный ROC-анализ показал, что, если принять за cut off уровень в крови ТИМР-1, равный 234 нг/мл, то чувствительность данного критерия составит 84%, специфичность – 24%, при величине критерия >485,7 нг/мл специфичность теста возрастает до 100% при чувствительности 80,4%

лей у больных 2-й группы с манифестной ХСН показали, что наиболее тесно ТИМР-1 отрицательно коррелировал с ФВ ЛЖ ($r=-0,40$; $p=0,07$), с КСО ($r=0,39$; $p=0,06$), Е/А ($r=0,38$; $p=0,30$), менее тесной оказалась корреляция с ФК ХСН ($r=0,33$; $p=0,30$).

У больных 3-й группы наиболее тяжелому (IV ФК по NYHA) течению ХСН сопутствовала высокая экспрессия ТИМР-1, наиболее тесно, отрицательно коррелировавшая с ФВ ЛЖ ($r=-0,41$; $p=0,05$).

Детальный анализ корреляционной взаимосвязи биомаркера повреждения коллагенового матрикса ТИМР-1 с параметрами ишемического ремоделирования ЛЖ продемонстрировал возрастание степени риска развития

неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и прогрессирование ХСН при уровне ТИМР-1 выше 228,5 нг/мл (рис. 3).

По мнению авторитетных кардиологов, определение ФК ХСН весьма субъективно отражает “клинические представления врача об общей тяжести пациента”, в связи с этим важным представляется установленное нами влияние на прогноз жизнедеятельности пациентов с ХСН такого показателя метаболизма коллагенового матрикса, как ТИМР-1.

Выполненный ROC-анализ показал, что если принять за cut off уровень ТИМР-1, равный 234 нг/мл, то чувствительность данного критерия составит 84%, если же величину cut off уровня в крови ТИМР-1 повышали до 485,7 нг/мл, специфичность критерия возрастала до 100%.

В результате проведенного анализа установлены важные в практическом отношении данные о большей частоте развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с учетом кумулятивных влияний факторов риска ФК ХСН, степени выраженности ишемической дисфункции миокарда со снижением ФВ ЛЖ, а также негативное влияние повышенной экспрессии биомаркера повреждения коллагенового матрикса сердца ТИМР-1.

Обсуждение

В представленном исследовании ТИМР-1 характеризуется как ранний биомаркер баланса коллагена при развитии ишемического и/или постинфарктного ремоделирования сердца и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, отягощенной ХСН. По данным литературы, примерно у каждого второго пациента с ХСН диагностируется нормальная инотропная функция ЛЖ [4]. Патогенетической основой развития СН в таких случаях является диастолическая дисфункция сердца с неуклонным возрастанием давления наполнения ЛЖ за счет снижения эластичности (податливости) миокарда вследствие его фиброза, обусловленного увеличением массы волокон коллагена.

Как известно, матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в ферментативном расщеплении коллагена. Им противодействуют ингибиторы ММП, которые связывают ММП, образуя высокоаффинные необратимые комплексы и, тем самым, замедляют расщепление коллагена. Согласно современным представлениям, при фиброзе тканей уровень ММП снижается, а уровень ингибиторов возрастает. При разрушении коллагена, наоборот, содержание ММП увеличивается, а ингибиторов – снижается [6, 8, 10, 13]. Вместе с тем предикторная значимость уровней в крови ТИМР-1 в прогнозировании ближайшего или отдаленного риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий пока не определена.

В ряде исследований показано, что активность ТИМР-1 является маркером баланса коллагена не только при сердечно-сосудистой патологии (в частности при ИБС, АГ, ХСН), но и универсальным маркером фиброза экстрацеллюлярного матрикса различных органов (например, почек) [1, 2, 4, 9]. Установлено, что у больных, перенесших ИМ, повышенный сывороточный уровень ТИМР-1 ассоциируется с возрастанием на 39% риска сердечно-

Таблица 3

Корреляционная взаимосвязь ТИМР-1 с показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с ХСН II, III и IV ФК по NYHA

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции по Спирмену		
	1-я группа ХСН II ФК (n=18)	2-я группа ХСН III ФК (n=23)	3-я группа ХСН IV ФК (n=11)
ФК ХСН по NYHA	0,23 ($p=0,10$)	0,33 ($p=0,30$)	0,31 ($p=0,30$)
КСО	0,22 ($p=0,22$)	0,39 ($p=0,06$)	0,41 ($p=0,05$)
КДО	0,11 ($p=0,50$)	0,32 ($p=0,05$)	0,33 ($p=0,05$)
ФВ ЛЖ	-0,20 ($p=0,50$)	-0,40 ($p=0,07$)	0,43 ($p=0,05$)
ИММ ЛЖ	0,10 ($p=0,60$)	0,23 ($p=0,30$)	0,30 ($p=0,50$)
Е/А	0,34 ($p=0,50$)	0,38 ($p=0,30$)	0,30 ($p=0,50$)

Примечание: Е/А – показатель, отражающий диастолическую дисфункцию ЛЖ.

сосудистых осложнений [11].

На основании ряда исследований показано, что маркеры баланса коллагена у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует рассматривать как потенциальную мишень для терапевтического воздействия [1, 4, 6, 12]. В субанализе исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) было обнаружено увеличение TIMP-1 и снижение уровней MMP на фоне назначения иАПФ [14]. Исследование блокатора AT_1 -рецепторов АП кандесартана в комбинации со спиронолактоном на баланс коллагена у больных ХСН выявило реверсию фиброза миокарда со снижением уровня TIMP-1 на 16%, влияние же на уровень MMP было незначительным [4].

Проведенное нами исследование выявило, что сыовроточный уровень TIMP-1 коррелирует в определенной мере с величиной сниженной ФВ ЛЖ в группах, отражающей тяжесть ХСН. Учитывая биологическую роль MMP и TIMP-1, можно полагать, что дисбаланс в этой системе ведет к нарушению структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда, способствуя тем самым ремоделированию сердца и фиброзу миокарда. Подтверждением этому служит установленная нами умеренная теснота корреляционной взаимосвязи КДО ЛЖ и TIMP-1 ($r=0,32$ и $0,33$; $p<0,05$), КСО и TIMP-1 ($r=0,39$ и $0,41$; $p=0,05$) и достаточно выраженная теснота отрицательной корреляционной связи между TIMP-1 и ФВ ЛЖ ($r=-0,40$ и $0,43$; $p=0,05$) у пациентов 2 и 3-й групп с манифестной ХСН III-IV ФК. У пациентов 1-й группы со IIФК ХСН выявлялась более слабая корреляционная связь TIMP-1 и ФВ ЛЖ ($r=-0,40$; $p=0,07$). Установленный нами факт существования более тесной корреляционной взаимосвязи TIMP-1 и КСО у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ отражает развитие ишемического ремоделирования сердца с неуклонным прогрессированием фиброза миокарда ЛЖ.

Таким образом, анализ полученных данных позволяет заключить, что повышенная экспрессия TIMP-1 отражает тяжесть и особенности течения ХСН, обусловленной ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда с фиброзом ЛЖ. Учитывая биологическую роль MMP и TIMP-1, можно предположить, что дисбаланс в этой системе способен вызывать структурно-функциональные нарушения экстрацеллюлярного матрикса миокарда, индуцируя его патологическое ремоделирование, фиброз и СН [2, 5, 6, 7]. Можно также предположить, что повышенная экспрессия TIMP-1 отражает тяжесть эндотелиальной дисфункции с избыточной активацией РААС и выраженным иммунным воспалительным ответом.

Проведенное исследование показало, что скрининг уровня в крови TIMP-1 в качестве независимого маркера тяжести и особенностей течения СН в дополнение к объективным клиническим критериям ХСН позволяет стратифицировать степень риска неблагоприятного течения ИБС у больных, перенесших ИМ, и выделить особые когорты пациентов с повышенным риском для целевого более интенсивного наблюдения и осуществления более агрессивной стратегии патогенетической терапии. Более того, результаты настоящего исследования продемонстрировали важный в практическом отношении факт, согласно которому дисбаланс MMP/TIMP-1, отражающий

состояние метаболизма коллагенового матрикса, следует рассматривать как потенциальную мишень для целевых терапевтических воздействий при разнообразной сердечно-сосудистой патологии.

Существующие разногласия относительно результатов исследований, проведенных различными авторами с использованием разных популяционных выборок, в отношении оценки взаимосвязей нарушений баланса MMP/TIMP-1 с развитием сердечно-сосудистой патологии, являются хорошей базовой основой для дальнейшего изучения диагностических и прогностических возможностей таковых в клинической практике.

Литература

1. Бушмакина А.В., Козиолова Н.А., Ковалевская Н.А. и др. Новый способ диагностики раннего субклинического поражения почек у больных гипертонической болезнью и возможности его коррекции в зависимости от тактики и выбора антигипертензивной терапии // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 37–44.
2. Егорова Е.Н., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Взаимосвязь эндотоксемии, факторов системного воспаления и компонентов системы матриксных металлопротеиназ – тканевых ингибиторов металлопротеиназ при ХСН // Сердечная недостаточность. – 2012. – Т. 72, № 4. – С. 233–236.
3. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр, 2010). – М., 2010. – 112 с.
4. Свирида О.Н., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Влияние кандесартана и его комбинации со спиронолактоном на диастолическую функцию левого желудочка и содержание биохимических маркеров баланса коллагена у пациентов с ХСН и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 61, № 5. – С. 263–275.
5. Рябов В.В., Шурупов В.С., Суслова Т.Е., Марков В.А. Характеристика ригидности магистральных артерий у больных хронической сердечной недостаточностью при сохраненной систолической функции сердца после инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – № 4, вып. 1. – С. 46–51.
6. Соломахина Н.И., Беленков Ю.Н. Прогностическое значение тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (TIMP-1) у больных ХСН // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 61, № 5. – С. 281–284.
7. Тепляков А.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2012. – 294 с.
8. 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. 107(12). – P. 1579–1585.
9. Castro M.M., Rizzi E., Prado C.M. et al. Imbalance between matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling // Matrix Biol. – 2010. – Vol. 29(3). – P. 194–201.
10. Cavadoglu E., Ruwende C., Chopra V. et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac and myocardial infarction // Am. Heart J. – 2006. – Vol. 151(5). – P. 1101e1101–1101e1108.
11. Kelly D., Squire J.B., Khan S.Q. et al. Usefulness of plasma tissue inhibitor of metalloproteinases as markers of prognosis after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 2010. –

Vol. 106(4). – P. 477–482.

12. Lim C.S., Shalhoub J., Gohel M.S. et al. Matrix metalloproteinase in vascular disease – a potential therapeutic target? // *Cur. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8(1). – P. 75–85.
13. Lubos E., Schnabel R., Rupprecht H.J. et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the atherogene study // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(2). – P. 150–156.
14. Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // *Am. J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 17(9). – P. 764–769.

Поступила 14.01.2014

Сведения об авторах

Тепляков Александр Трофимович, докт. мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: att@cardio.tsu.ru

Андриянова Анна Владимировна, младший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: andriyanovaann@mail.ru

Пушикова Елена Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: peu@cardio.tomsk.ru

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: tes@cardio.tsu.ru

Никонова Елена Сергеевна, младший научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: niconovaes@gmail.com

Конаков Сергей Николаевич, младший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Родионова Оксана Александровна, аспирант отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: o.a.rodionova@mail.ru

Кузнецова Алла Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kuznecova-alla@list.ru

Протопопова Наталья Всеволодовна, аспирант отделения сердечной недостаточности ФГБУ “НИИ кардиологии” СО РАМН.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: proto-natali@yandex.ru

УДК 616.133.3-004.6-089

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК КАК ФАКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ, ПОДВЕРГШИХСЯ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ

А.В. Фролов^{1,2}, О.Л. Барбараш^{1,2}

¹ФГБУ “НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний” СО РАМН, Кемерово

²ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России

E-mail: kjerne@yandex.ru

C-REACTIVE PROTEIN AS THE UNFAVORABLE PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

A.V. Frolov^{1,2}, O.L. Barbarash^{1,2}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases of Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

²Kemerovo State Medical Academy

Обследовано 54 пациента, подвергшихся реконструктивной операции на артериях каротидного бассейна. В зависимости от отдаленного годичного прогноза пациенты разделены на группы с неблагоприятным (34 пациента