

УДК 616.12-008.331:616.61-07:612.017:5771:615.22

Г.А. ДЖУНУСБЕКОВА

ЗНАЧЕНИЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗНОЙ АКТИВНОСТИ В РАЗВИТИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

(НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК)

Целью исследования явилась оценка металлопротеиназной активности крови в зависимости от выраженности кардиоваскулярного ремоделирования у больных АГ.

Результаты исследования свидетельствуют об активном участии матриксных протеиназ, обуславливающих интерстициальный фиброз, в развитии ремоделирования сердца и сосудов при артериальной гипертонии. Уровень маркеров металлопротеиназной активности может быть использован для оценки стадийности процессов кардиоваскулярного ремоделирования у больных АГ.

Проблема кардиоваскулярного ремоделирования при артериальной гипертонии (АГ) находится в центре внимания ученых в течение многих лет. Крупные эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали, что структурная перестройка сердца и сосудов у больных АГ является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, своеобразным маркером повышенной летальности [1].

Развитие сердечно-сосудистого ремоделирования морфологически сопровождается не только гипертрофией кардиомиоцитов сердца и гладкомышечных клеток сосудов, но и трансформацией внеклеточного матрикса (ВМ). Этот процесс получил название реактивного, или добавочного фиброза, возникающего вследствие изменения нагрузки на сердце и сосуды с увеличением силы сокращений и соответствующим уплотнением коллагеновой сети [2]. Реактивный фиброз необходим для адекватной передачи развивающегося усилия на находящуюся в полостях сердца и в сосудах кровь. Рост ВМ из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза, играя большую роль в нарушении заполнения левого желудочка (ЛЖ), усилении артериальной жесткости и снижении коронарного резерва. Метаболизм ВМ происходит с участием протеолитических ферментов – матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (ТИМР) [3]. Диагностическое значение определения уровня

ММР и ТИМР в крови больных АГ изучено не достаточно. Цель настоящего исследования – оценить металлопротеиназную активность крови в зависимости от выраженности кардиоваскулярного ремоделирования у больных АГ.

Материал и методы.

В исследование включено 70 пациентов (33 женщины, 37 мужчин) с нелеченной эссенциальной АГ I-III степени, 2-3 риска в возрасте от 30 до 65 лет (в среднем $49,3 \pm 5,2$ года) с длительностью АГ $8,5 \pm 4,0$ года. В качестве группы контроля обследовано 20 здоровых лиц сопоставимого возраста и пола.

ЭХОКГ выполняли на аппарате "Vivid 3" фирмы General Electric. Определяли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) в диастолу, конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ. ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R.B. (1986г.). Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) определяли как отношение ее к площади поверхности тела, за нормальные принимались значения ИММЛЖ менее $134 \text{ г}/\text{м}^2$ для мужчин и менее $110 \text{ г}/\text{м}^2$ для женщин. Среди больных с нормальной ММЛЖ в соответствии с рекомендациями P.Verdecchia и соавт. выделялись следующие варианты ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия ЛЖ, когда относительная толщина межжелудочковой перегородки ($\text{OT}_{\text{мжп}}$) и относительная толщина задней стенки ЛЖ ($\text{OT}_{\text{зслж}}$) были меньше 0,45 (I тип); концентрическое ремоделирование ЛЖ, когда $\text{OT}_{\text{мжп}}$ и

OT_{зСЛЖ} больше 0,45 (II тип). В группе больных АГ с гипертрофией ЛЖ распределение на концентрическую (КГЛЖ) и эксцентрическую (ЭГЛЖ) проводилось на основании критерия относительной толщины стенок (OTC) миокарда по рекомендации A.Canau и соавт. Если последний превышал 0,45, то больного относили к КГЛЖ (III тип), если был меньше 0,45 - к ЭГЛЖ (IV тип).

Диастолическую дисфункцию (ДДФ) ЛЖ оценивали путем определения трансмитрального кровотока и оценки пиковой скорости раннего наполнения ЛЖ (E), пиковой скорости позднего наполнения ЛЖ (A), времени замедления раннего диастолического наполнения (DTE), времени изометрического расслабления (ВИРМ). ДДФ по типу «замедленной релаксации» констатировали при снижении величины E/A<1, сочетающемся с увеличением ВИРМ ЛЖ>110 мс и DTE>240мс. ДДФ по «псевдонормальному» типу - при соотношении E/A от 1 до 1,5; DTE 160-200 м/сек, ВИРМ<90 м/сек в сочетании с гипертрофией ЛЖ, увеличенным размером левого предсердия. ДДФ по «рестриктивному типу» диагностировали в случае увеличения E/A>1,6, сопровождавшегося укорочением ВИРМ<70 и DTE<150 мс.

Ультразвуковым сканированием в B-режиме определялась толщина комплекса интима-медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА) в зоне ее бифуркации по задней стенке. Нормальной величиной ТИМ принято значение менее или равное 0,9 мм.

Оценка скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) осуществлялась на аппарате «Нейрософт» (Россия). Для определения СРПВ одновременно производили запись сфигмограмм с сонной, бедренной и лучевой артерий. Устанавливали СРПВ по сосудам эластического (СРПВ_э) и мышечного типа в м/с, а также их соотношение. Возрастная норма СРПВ_э: у больных моложе 21 года > 6,43 м/с, у больных 21-40 лет > 7,52 м/с, у больных 41-60 лет > 8,32 м/с, у больных старше 60 лет > 9,28 м/с.

Сывороточный уровень MMP-3 (стромелин-1) и TIMP-1 определялся иммуноферментным методом коммерческими наборами фирмы «Biosource».

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы «SPSS 12.0 for Windows». Данные представлены в виде M±m.

Результаты исследования и обсуждение.

Различий в активности MMP-3 крови в группах сравнения нами не выявлено (больные АГ – 5,83±0,56 пг/мл, контроль – 6,5±0,88 пг/мл, p=0,56). Уровень TIMP-1 в сыворотке крови больных АГ значимо преобладал в сравнении с контролем (826,1±51,65 и 635,5±20,81 пг/мл, p<0,0001). Доминирование TIMP-1 в крови у больных АГ по сравнению со здоровыми лицами согласуется с данными работ Хежевой Ф.М. с соавт. (2007г.) и M. Mitchell Lindsay с соавт. (2002г.) [4, 5]. Что же касается содержания в крови MMP-3 у больных АГ, то подобных исследований нами не найдено. Имеются лишь сведения об активности MMP-3 у больных с ишемической болезнью сердца. Отмечено снижение MMP-3 крови в острую стадию инфаркта миокарда (ИМ) с последующим повышением уровня фермента в период восстановления [6]. У больных со стабильной стенокардией уровень MMP-3 был значительно выше, чем при кардиальном синдроме X и у здоровых лиц [7]. Показано, что на концентрацию MMP-3 в крови у больных с ИМ влияет полиморфизм гена MMP-3 [8].

Вместе с тем нами найдено различие в соотношении ферментов (MMP-3/TIMP-1) в группах сравнения (0,01±0,006 и 0,007±0,006; p=0,05). Следовательно, у больных АГ за счет преобладания эндогенного ингибитора металопротеиназ TIMP-1 соотношение MMP-3/TIMP-1 снижается. Известно, что система MMP/TIMP регулирует состояние стромы миокарда и сосудов и равновесие между данными ферментами является определяющим фактором в разрушении ВМ. В данном случае баланс MMP/TIMP в сыворотке крови смещен в сторону блокады MMP, что может свидетельствовать о потери контроля над избыточным образованием стромы.

Далее мы провели оценку содержания в крови MMP-3, TIMP-1 и их соотношения MMP-3/TIMP-1 у больных АГ с учетом наличия и отсутствия ГЛЖ, ДДФ, варианта ремоделирования ЛЖ, типа ДДФ, ТИМ ОСА ($\leq 0,9$ и $>0,9$ мм) и величины СРПВ_э (нормальная и выше возрастной нормы) (табл.).

Установлено, что более высокое значение MMP-3 ассоциируется с наличием ДДФ, а TIMP-1 с КГЛЖ, увеличением ТИМ ОСА и СРПВ; с последней также было связано снижение соотношения в крови MMP-3/TIMP-1.

В данных результатах можно отметить некоторое противоречие в изменениях показателей металлопротеиназной активности при различных вариантах структурного ремоделирования сердца и сосудов у больных АГ. При общей направленности процесса к блокаде MMP (рост TIMP-1 у больных АГ в сравнении с контролем; у пациентов с КГЛЖ, с увеличением ТИМ ОСА и СРПВ, т.е. имеющих повышенный риск осложнений), нами отмечено повышение MMP-3 у больных с ДДФ, которая является наиболее ранним предвестником ГЛЖ и миокардиального фиброза.

Возможной причиной противоречия может быть преобладание на данном начальном этапе сердечного ремоделирования процессов деградации компонентов соединительной ткани над их

синтезом. Ожидаемое различие MMP-3 в зависимости от типа ДДЖ, а именно его превалирование при прогностически более благоприятном типе «нарушенной (замедленной)» релаксации в сравнении с менее благоприятным «псевдонормальным» и тяжелым «рестриктивным» типами трансмитрального кровотока, нами не установлено, вероятно, из-за малочисленности групп. Это накопление MMP-3 приводит к искажению структуры ткани и увеличению миокардиальной жесткости. В последующем в результате разрушения трехмерной сети ВМ происходит изменение геометрии ЛЖ, развивается дилатация ЛЖ и прогрессирует ХСН, что проявляется преобладанием активности в сыворотке крови TIMP и снижением соотношения MMP-3/TIMP-1. По види-

Металлопротеиназная активность крови больных АГ в зависимости от выраженности характеристик морфофункционального состояния сердца и сосудов

Группы больных АГ	MMP-3, нг/мл	TIMP-1, нг/мл	MMP-3/ TIMP-1
<i>В зависимости от наличия ГЛЖ</i>			
Без ГЛЖ (n=11)	7,12±2,39	784±54,63	0,0097±0,01
С ГЛЖ (n=59)	5,76±0,51	836,4±31,24	0,0074±0,0057
P	0,38	0,23	0,28
<i>В зависимости от типа ремоделирования ЛЖ</i>			
II тип КРЛЖ (n=11)	7,12±2,39	784±54,63	0,0097±0,003
III тип (n=51)	6,07±0,57	866±33,47	0,007±0,0007
IV тип (n=8)	3,8±0,62	648±49,85	0,006±0,0009
P	0,314	0,014	0,29
<i>В зависимости от наличия диастолической дисфункции ЛЖ</i>			
Без ДДФ (n=43)	5,06±0,73	832±37	0,0065±0,001
С ДДФ (n=27)	7,29±0,81	822±41,6	0,0088±0,0008
P	0,05	0,86	0,12
<i>В зависимости от типа диастолической дисфункции ЛЖ</i>			
Тип «замедленной релаксации» (n=18)	6,92±1,08	809±55,8	0,0084±0,0009
«Псевдонормальный» тип (n=6)	7,78±1,65	839±89,4	0,0097±0,0024
«Рестриктивный тип» (n=3)	8,53±1,5	865,3±35,2	0,0097±0,0012
P	0,8	0,9	0,7
<i>В зависимости от толщины комплекса интима/медиа ОСА</i>			
ТИМ ОСА ≤0,9 мм (n=48)	5,74±0,72	775±19,05	0,0074±0,0059
ТИМ ОСА >0,9 мм (n=22)	5,98±0,81	942±72,8	0,0068±0,0046
P	0,84	0,004	0,67
<i>В зависимости от величины СРПВ</i>			
Норм. СРПВ (n=17)	6,6128±1,635	673±24,5	0,01±0,002
Повышен. СРПВ (n=53)	6,62±0,51	877±32,94	0,0066±0,0002
	0,45	0,001	0,033

ности, происходящее при этом угнетение активности MMP-3 является компенсаторным и направлено на укрепление коллагеновой сети, которое необходимо для противостояния резко повышенному миокардиальному и сосудистому напряжению. Установленная особенность изменений указанных показателей металлопротеиназной активности может быть использована у больных АГ для оценки стадийности процессов кардиоваскулярного ремоделирования.

Таким образом, нами установлено повышение сыворочного уровня MMP-3 у пациентов с АГ и ДДФ, а также ее эндогенного ингибитора TIMP-1 в целом по группе больных АГ в сравнении с контролем, а также в группах больных с неблагоприятными характеристиками морфофункционального состояния сердца и сосудов. Также отмечено уменьшение соотношения тканевых ферментов вследствие общей направленности процесса к снижению утилизации коллагена. Следовательно, MMP-3 и TIMP-1 можно считать маркерами миокардиального и сосудистого фиброза при АГ. Полученные данные свидетельствуют об активном участии матриксных протеиназ, обуславливающих интерстициальный фиброз, в процессах кардиоваскулярного ремоделирования у больных АГ. Понимание вовлеченных в развитие фиброза механизмов имеет большое значение в дальнейшем поиске средств контроля данного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по артериальной гипертонии / Под редакцией Чазова Е.И., Чазовой И.Е. Медиа Медика 2005; 204-265.

2. Cuspidi C., Ciulla M., Zanchetti A. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21(1): 20 - 23.

3. F. H. Messerli. TIMPs, MMPs and cardiovascular disease. *Eur. Heart J.* 2004; 25(1): 1475 - 1476.

4. Хежева Ф.М., Мазур Н.А., Масенко В.П. Активность металлопротеиназы крови у больных артериальной гипертонией с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиология* 2007; 25(12):10-14.

5. Mitchell Lindsay M., Maxwell P., Francis G. Dunn. TIMP-1 a marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40:136.

6. Samnegard A., Silveira A., Tornvall P. Lower serum concentration of matrix metalloproteinase-3 in the acute stage of myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2006; 259 (5), Issue 5:530-533.

7. Wu T., Leu H., Lin W. et al. Plasma matrix metalloproteinase-3 level is an independent prognostic factor in stable coronary artery disease. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35 (9): 537-545.

8. Samnegard A, Silveira A., Lundman P. et al. Serum matrix metalloproteinase-3 concentration is influenced by MMP-3 – 1612 5A/6A promoter genotype and associated with myocardial infarction. *J. Intern. Med.* 2005; 258 (11), Issue 5:411-419.

Резюме

Зерттеу нәтижелері артериалды гипертония кезіндегі жүрек және кан тамырлар ремодельденуінің дамуында интерстициалды фиброзды қалыптастыратын матриксты протеиназдардың өсерлі қатынасының күеландырылды. Металлопротеиназды маркерлер өсерінің мәлшерін артериалды гипертониясы бар науқастарда кардиоваскулярлы ремодельдеу процестерінің сатылығының бағалауға болады.

Summary

Results of research testify to active participation matrix metalloproteinases, causing интерстициальный fibrosis, in development of remodeling of hearts and vessels at an arterial hypertension. The level of markers of metalloproteinase activity can be used for an estimation of processes cardiovascular remodeling at with arterial hypertension.