

МАРКЕРЫ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ – ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Егорова Е.Н., Кузьмина М.А., Мазур В.В.,
Калинкин М.Н., Мазур Е.С.

ГОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития, г. Тверь

Резюме. Проведено сравнительное изучение уровней эндотоксинемии, фактора некроза опухоли α , С-реактивного белка, sE-селектина, матриксной металлопротеиназы 9 (MMP) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ 4 (TIMP) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) в зависимости от стадии заболевания. Показано, что прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией системного воспаления, а также дисбалансом в системе MMP-TIMP, который может приводить к нарушению структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда и способствовать ремоделированию отделов сердца при данном заболевании.

Ключевые слова: патогенез хронической сердечной недостаточности, хроническое системное воспаление, эндотоксин, провоспалительные цитокины, матриксные металлопротеиназы.

Egorova E.N., Kuzmina M.A., Masur V.V., Kalinkin M.N., Mazur E.S.

MARKERS OF SYSTEMIC INFLAMMATION AND MATRIX METALLOPROTEINASE / TISSUE INHIBITOR OF METALLOPROTEINASES SYSTEM AT DIFFERENT STAGES OF CHRONIC HEART FAILURE

Abstract. A comparative analysis of endotoxemia grade, tumor necrosis factor α , C-reactive protein, sE-selectin, matrix metalloproteinase-9 (MMP) and tissue inhibitor of metalloproteinases-4 (TIMP) levels was performed in a group of patients with chronic heart failure (CHF). An association has been shown between CHF progression and activation of systemic inflammation, like as with an imbalance in MMP/TIMP system. These alterations may represent a factor of structural disturbances in myocardial extracellular matrix, and promote a compartmental heart remodeling in this disorder. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 139-142)

Keywords: chronic heart failure pathogenesis, chronic systemic inflammation, endotoxin, proinflammatory cytokines, matrix metalloproteinases.

Адрес для переписки:

Егорова Елена Николаевна
170100, г. Тверь, ул. Московская, 26, кв. 116.
Тел.: (4822) 32-17-79.
E-mail: enegor@mail.ru

Введение

Гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатико-адреналовой систем играет важную, но не исключительную роль в патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Об этом свидетельствует тот факт, что включение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов альдостерона и бета-адреноблокаторов в стандарт лечения ХСН не привело к кардинальному снижению связанной с ней смертности [6]. В связи с этим остается актуальным дальнейшее исследование механизмов развития ХСН и, в частности, изучение роли системного воспаления в ее патогенезе. Начало обсуждению «цитокиновой» теории патогенеза ХСН положила публикация результатов исследования В. Levine и соавт. (1990) [12], в которой сообщалось, что уровень фактора некроза опухоли α (TNF α) в крови больных с тяжелой сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по классификации New-York Heart Association на порядок выше, чем у здоровых лиц. Результаты экспериментальных работ по применению анти-TNF α антител у животных с индуцированной сердечной недостаточностью давали обнадеживающие результаты в отношении прогрессирования заболевания и его прогноза [15]. Однако ожидаемый положительный эффект от антицитокиновой терапии ХСН антагонистами TNF α (Etanercept) в клинических исследованиях RENAISSANCE, RECOVER отсутствовал [11]. Данное обстоятельство, а также обнаружение в крови больных ХСН повышенных уровней других цитокинов, белков острой фазы, маркеров эндотелиальной дисфункции, усиления оксидативного стресса привело к пониманию, что роль иммунной системы и взаимодействия ее факторов в патогенезе ХСН намного сложнее, чем это представлялось первоначально, а комплекс выявляемых изменений при данном заболевании свидетельствует о развитии хронического системного воспаления [2, 8]. Реакция цитокинового звена, белков острой фазы при прогрессировании ХСН и динамика данных факторов при лечении заболевания достаточно хорошо охарактеризованы [3, 4, 5]. При этом начальное и результирующее патогенетические звенья ХСН, а именно индукция хронического системного воспаления и его влияние на морфо-функциональные свойства сердца, остаются открытыми вопросами. Одним из претендентов на роль индуктора системного воспаления при ХСН является эндотоксин (ЭТ) — липополисахарид клеточных стенок грамотрицательных бактерий, поступающий в кровь преимущественно из толстого кишечника, и способный стимулировать выработку провоспалительных цитокинов [9, 10]. Среди механизмов реализации повреждающего действия факторов системного воспаления при ХСН, привлекает внимание система матриксных металлопротеиназ (ММП) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП), участвующая в регуляции состоя-

ния экстрацеллюлярного матрикса миокарда, и, следовательно, способная влиять на ремоделирование отделов сердца.

Цель настоящей работы — изучить уровень эндотоксинемии, активность системного воспаления и состояние системы ММП-ТИМП у больных ХСН в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы

Обследовано 124 больных постинфарктным кардиосклерозом (средний возраст — 58,6 лет, мужчин — 85). Исследуемым материалом для всех лабораторных тестов служила плазма крови пациентов, стабилизированная КЗЕДТА. Уровень аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) измеряли иммунохроматографическим методом с помощью мультифункционального анализатора DXPRESS и картриджей (LifeSign, США). Концентрацию ЭТ определяли хромогенным LAL-тестом с учетом по конечной точке, используя тест-систему фирмы Charles River Endosafe® (США). Уровни TNF α и sE-селектина исследовали методом иммуно-ферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Bender MedSystems® (Австрия). Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) определяли методом ИФА с помощью тест-систем производства ООО «Хема» (Россия) с аналитической чувствительностью 0,05 мг/л (high sensitive C-reactive protein — hsCRP). Уровни ММП-9 и ТИМП-4 измеряли методом ИФА с помощью тест-систем производства Bender MedSystems® (Австрия) и R&D Systems® (Германия).

Во всех выделенных группах рассчитывался средний уровень (M) и ошибка репрезентативности (m) анализируемых показателей. Достоверность межгрупповых различий оценивалась по t-критерию Стьюдента для независимых вариантов.

Результаты и обсуждение

По данным клинического и эхокардиографического исследования, I стадия ХСН была диагностирована у 17 пациентов, IIА — у 64 и IIБ стадия — у 43 больных, что было подтверждено «лабораторным тестом ХСН» — определением уровня NT-proBNP (табл. 1).

Проведенное исследование показало, что при увеличении тяжести сердечной недостаточности наблюдается нарастание концентрации ЭТ в крови, особенно существенное при IIБ стадии ($p < 0,05$). Причинами повышенного уровня эндотоксинемии вследствие усиленного всасывания ЭТ из толстого кишечника у больных при прогрессировании ХСН могут служить, во-первых, ухудшение его кровоснабжения при появлении и прогрессировании венозного застоя в большом

ТАБЛИЦА 1. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ ХСН (M±m)

Показатель	Стадия ХСН		
	I (n = 17)	IIA (n = 64)	IIБ IIA (n = 43)
NT-proBNP, пг/мл	352±127	1185±432	7864±2703**
ЭТ, ед./мл	0,23±0,04	0,33±0,05	0,56±0,08*
TNF α , пг/мл	3,0±1,1	8,6±2,6*	21,4±4,2**
hsCRP, мг/л	5,5±1,2	8,3±2,2	9,1±1,7
sE-селектин	19,4±5,1	37,4±7,3*	45,4±8,6
MMP-9, нг/мл	11,2±4,2	24,5±7,4*	37,6±8,7*
TIMP-4, нг/мл	2,9±1,4	2,6±1,3	2,3±0,8

Примечание. * – статистическая значимость различий относительно предыдущей стадии ХСН ($p < 0,05$);

** – статистическая значимость различий относительно предыдущей стадии ХСН ($p < 0,01$).

круге кровообращения [7] и, во-вторых, изменения микрофлоры толстого кишечника, сопровождающихся увеличением доли грамотрицательных бактерий [1].

Выявленный характер повышения в крови уровней провоспалительного цитокина TNF α , белка острой фазы СРБ, растворимой формы белка межклеточной адгезии sE-селектина, экспрессируемого эндотелиоцитами, по мере нарастания степени сердечной недостаточности, свидетельствует об увеличении активности системного воспаления при прогрессировании ХСН.

Нарастание коэффициента соотношения между ферментом и его ингибитором в системе MMP-9/TIMP-4, который составил у больных ХСН I, IIА и IIБ стадий – 3,9; 9,4 и 16,3 соответственно, произошло за счет увеличения концентрации MMP, уровень TIMP при этом изменялся недостоверно. Выявленные изменения можно охарактеризовать как дисбаланс в системе ферментов и ингибиторов, регулирующих морфофункциональное состояние экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) миокарда, в котором степень экспрессии MMP-9 и TIMP-4 высока. Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с экспериментальными данными о влиянии провоспалительных цитокинов, мозгового натрийуретического пептида на синтез MMP [13, 14]. Следовательно, характеризуя роль системного воспаления при ХСН, помимо влияния на кардиомиоциты, в частности – апоптоз, отрицательное инотропное действие, описанные для TNF α , нужно учитывать реакцию ЭЦМ, которая может выражаться в изменении степени жесткости миокарда, влияющей на ремоделирование отделов сердца при ХСН.

Таким образом, прогрессирование ХСН ассоциируется с активацией системного воспаления, а также дисбалансом в системе MMP-TIMP, который может приводить к нарушению структуры экстрацеллюлярного матрикса миокарда и спо-

собствовать ремоделированию отделов сердца при данном заболевании.

Список литературы

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. Микрофлора кишечника у больных хронической сердечной недостаточностью как возможный фактор возникновения и генерализации системного воспаления // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2003. – № 4. – С. 256-260.
2. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Журавлева Ю.А., Соломатина Л.В., Зубова Т.Э. Варианты развития хронического системного воспаления // Медицинская иммунология. – 2009. – № 2-3. – С. 131-140.
3. Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Гуминский А.В., Мазур Е.С. Динамика эндотоксинемии и уровня фактора некроза опухоли-альфа при лечении хронической сердечной недостаточности // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2008. – № 4. – С. 167-168.
4. Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Динамика факторов системного воспаления и аминотерминального мозгового натрийуретического пропептида при лечении хронической сердечной недостаточности // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 56-59.
5. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов // Кардиология. – 1999. – № 3. – С. 66-73.
6. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). – М., 2010. – 112 с.
7. Степанова Н.С., Дробот Н.В. Особенности нарушений портального кровотока у больных хронической сердечной недостаточностью / Материалы III конгресса Российского общества специалистов по сердечной недостаточности. – М., 2008. – С. 41-42.

8. Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2010. – № 2. – С. 88-91.

9. Титов В.Н., Дугин С.Ф. Синдром транслокации, липополисахариды бактерий, нарушения биологических реакций воспаления и артериального давления // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 4. – С. 21-37.

10. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // Успехи современной биологии. – 2003. – № 1. – С. 31-40.

11. Anker S.D., Coats A.J. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH // Int. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 86, N 2-3. – P. 123-130.

12. Levine B., Kalman J., Mayer I. Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe

chronic heart failure // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 223, N 2. – P. 236-241.

13. Siwik D.A., Chang D.L-F., Colucci W.S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts in vitro // Circulation Research. – 2000. – Vol. 86, N 3. – P. 1259-1265.

14. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases // Circulation Research. – 2002. – Vol. 91, N 2. – P. 1127-1134.

15. Yamada T., Matsumori A., Sasayama S. Therapeutic effects of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody on the murine model of viral myocarditis induced encephalomyocarditis virus // Circulation. – 1994. – Vol. 94. – P. 2930-2937.

*поступила в редакцию 06.06.2011
принята к печати 09.06.2011*