



УДК 616.126.42-089-07

DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-103-111

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИЙ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ-3,-9, ИХ ИНГИБИТОРОВ И ПОКАЗАТЕЛИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА НА ФОНЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

О.К. КУЗЬМИНА¹, О.В. ГРУЗДЕВА¹, А.В. ЦЕПОКИНА¹, Ю.Е. ТЕПЛОВА², О.Л. БАРБАРАШ^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

Резюме

Введение. В основе ремоделирования миокарда лежат изменения, контролируемые системой матриксных металлопротеиназ (Matrix metalloproteinases, MMPs) и их тканевых ингибиторов (Tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)

Цель исследования. Оценка динамики сывороточных концентраций MMP-3,-9, TIMP-1,-2 и их связи с инструментальными показателями ремоделирования миокарда после изолированного протезирования митрального клапана (МК).

Материал и методы. Пациентам со стенозом (n=24) и недостаточностью (n=24) МК перед операцией и через год после протезирования МК определяли сывороточные концентрации MMP-3,-9, TIMP-1,-2 методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Исходно отмечались повышенные

уровни MMP-9, коррелирующие с фракцией выброса левого желудочка и интегральным систолическим индексом ремоделирования. Через год после операции произошло снижение концентрации MMP-9 в группе с недостаточностью МК на 18,54%, со стенозом – на 17,17 % (p<0,05), более выраженное при значительном увеличении толерантности к физической нагрузке.

Заключение. У пациентов с изолированными митральными пороками активация MMP-9 тесно ассоциирована со структурным ремоделированием камер сердца и выраженностью изменений толерантности к физической нагрузке.

Ключевые слова: приобретенные пороки сердца, ремоделирование миокарда, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ.

Для цитирования: Кузьмина О.К., Груздева О.В., Цепочкина А.В., Теплова Ю.Е., Барбараш О.Л. Динамика концентраций матриксных металлопротеиназ-3,-9, их ингибиторов и показатели ремоделирования миокарда на фоне протезирования митрального клапана у пациентов с приобретенными пороками сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):103-111. DOI:10.17802/2306-1278-2017-6-4-103-111

Eng

SERIAL CHANGES IN THE LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE-3, -9, THEIR INHIBITORS AND INDICATORS OF MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEART DISEASE UNDERGOING MITRAL VALVE REPLACEMENT

O.K. KUZMINA¹, O.V. GRUZDEVA¹, A.V. TSEPOKINA¹, YU.E. TEPLOVA², O.L. BARBARASH^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases», Kemerovo, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russia



Abstract

Background. The matrix metalloproteinase (MMP) system and their tissue inhibitors (TIMPs) act to control myocardial remodeling processes.

Aim. To evaluate serum levels of MMP-3, -9, TIMP-1, -2 and their relationships with instrumental parameters of myocardial remodeling after isolated mitral valve replacement.

Methods. All patients enrolled into the mitral stenosis group (n = 24) and the mitral insufficiency group (n=24) underwent measurements of serum levels of MMP-3, -9, TIMP-1, -2 by solid-phase enzyme immunoassay before mitral valve replacement and 1 year after it.

Results. Initial elevated levels of MMP-9 correlated

with the left ventricular ejection fraction and the integrated systolic remodeling index. One year after mitral valve replacement, MMP-9 levels decreased by 18.54% in the mitral insufficiency group and by 17.17% in the mitral stenosis group (p <0.05). The decrease was more pronounced with a significant increase in exercise tolerance.

Conclusion. The activation of MMP-9 is closely associated with structural cardiac remodeling and severe changes in exercise tolerance in patients with isolated mitral valve disease.

Keywords: *acquired heart disease, myocardial remodeling, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases.*

For citation: Kuzmina O.K., Gruzdeva O.V., Tsepokina A.V., Teplova Yu.E., Barbarash O.L. Serial changes in the levels of matrix metalloproteinase-3, -9, their inhibitors and indicators of myocardial remodeling in patients with acquired heart disease undergoing mitral valve replacement. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;6(4): 103-111. (In Russ.) DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-103-111

Список сокращений:

АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов
В2СР ЛЖ – вертикальный систолический размер левого предсердия
ВМ – внеклеточный матрикс
ДЛАср – среднее давление в легочной артерии
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИСИР – интегральный систолический индекс ремоделирования
МК – митральный клапан
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ППС – приобретенные пороки сердца
РБС – ревматическая болезнь сердца
ТШХ – тест шестиминутной ходьбы
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка
ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности
ЭхоКГ – эхокардиография
ММР - Matrix metalloproteinases (матриксные металлопротеиназы)
P1СР – предшественник проколлагена I типа
ТИМР - Tissue inhibitors of metalloproteinases (тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ)

Введение

Приобретенные пороки сердца (ППС) до сих пор являются одной из частых причин кардиологической смертности и инвалидизации населения. В нашей стране ППС составляют от 7 до 25 % от всех заболеваний сердца и занимают третье место в структуре причин сердечной недостаточности [1].

Основным и наиболее эффективным методом коррекции ППС остается протезирование клапанного аппарата. Целью оперативных вмешательств является не только увеличение продолжительности жизни пациентов, но и улучшение ее качества, что достигается выполнением адекватной коррекции внутрисердечной гемодинамики и в значительной степени зависит от возможности развития обратного ремоделирования миокарда в послеоперационном периоде.

В основе ремоделирования миокарда лежат процессы во внеклеточном матриксе (ВМ), связанные с динамикой содержания коллагена и фиброзной ткани. Основная роль в регуляции состояния ВМ отводится системе ММР и их тканевых ингибиторов [2]. В норме поддерживается физиологический баланс

активности всех ММР и их индукторов, с одной стороны, и ТИМР – с другой [3, 4]. Сдвиг в сторону активации ММР указывает на деструктивное ремоделирование ВМ, и, наоборот, значительное повышение активности ТИМР служит основой для интенсивного коллагенообразования [5, 6]. В работах многих авторов показан вклад гуморальных маркеров в ремоделирование миокарда на примере пациентов с ишемической болезнью сердца [7], в то время как при протезировании клапанного аппарата в митральной позиции данные немногочисленны.

Целью настоящего исследования явилась оценка динамики сывороточных концентраций ММР-3 и -9, ТИМР-1 и -2 и их связи с инструментальными показателями ремоделирования миокарда после изолированного протезирования МК.

Материал и методы

В исследование включены 48 пациентов с ППС, перенесших операцию изолированного протезирования МК в клинике НИИ КПССЗ в 2013-2015 гг. Этиологическим фактором формирования порока у всех



обследованных пациентов являлась ревматическая болезнь сердца (РБС). По типу нарушения гемодинамики сформированы подгруппы стеноза (n=24) и недостаточности МК (n=24). При формировании подгрупп пациентов применен подход подбора копи-пар по принципу соответствия гендерных, возрастных характеристик, гемодинамического типа порока, типа имплантированного устройства, сопоставимости дооперационного клинического состояния, особенностей оперативного вмешательства, а также получаемой медикаментозной терапии. Критериями исключения явились многоклапанное протезирование, неадекватная исходная коррекция порока, признаки дисфункции имплантированных протезов, тяжелые сопутствующие заболевания, существенно влияющие на качество жизни пациента, а также поражение МК на фоне ишемической болезни сердца. Включе-

ние пациентов в исследование осуществлялось после подписания информированного согласия. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ.

В выборке преобладали лица женского пола (68,75%, n=33). Средний возраст пациентов составил 59,65 (57,83; 61,47) лет. Биологические протезы имплантированы 45,83% пациентов (n=22), механические – 54,17% (n=26) (табл. 1).

Всем пациентам помимо стандартного клинического обследования за 5-7 дней до предполагаемого оперативного вмешательства и при проведении контрольного осмотра через год после операции выполняли трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ), мультиспиральную компьютерную томографию сердца (МСКТ) с болюсным контрастированием, а также определяли сывороточные

Таблица 1. Клинико-анамнестическая характеристика групп пациентов со стенозом и недостаточностью МК
Table 1. Clinical and demographic data of the study groups with mitral stenosis and insufficiency

Показатели	Стеноз МК	Недостаточность МК	p
Количество пациентов, n	24	24	p=0,74
Средний возраст, лет	60,92±4,31	59,12 ± 5,21	p=0,89
Пол, мужчины, n (%)	7 (29,17)	8 (33,33)	p=0,77
РБС, n (%)	24 (100)	24 (100)	p=0,99
Курение, n (%)	4 (16,67)	5 (20,83)	p=0,73
ФК ХСН по NYHA, n (%)			
-II ФК	7 (29,17)	8 (33,33)	p=0,77
-III ФК	16 (66,67)	15 (62,5)	p=0,72
-IV ФК	1 (4,17)	1 (4,17)	p=0,98
Инструментальные показатели:			
-ФВ ЛЖ, %	55,55 (51,34;58,66)	60,47 (50,96;63,79)	p=0,004
-ИСИР, Me (Lq; Uq)	82,89 (74,31;92,68)	80,28 (65,59;86,11)	p=0,49
-ДЛАСр, мм рт.ст., Me (Lq; Uq)	44,90 (38,41;51,39)	49,27 (40,60;59,11)	p= 0,91
-В ₂ СР ЛП, мм, Me (Lq; Uq)	47,17 (50,79;64,73)	54,46 (48,33;60,58)	p=0,54
Сопутствующая патология, n (%):			
-гипертоническая болезнь	11 (45,83)	13 (54,17)	p=0,58
-сахарный диабет 2-го типа	2 (8,33)	3 (12,5)	p=0,57
-заболевания желудочно-кишечного тракта	15 (62,5)	17 (70,83)	p=0,56
-заболевания органов дыхания	1 (4,17)	2 (8,33)	p=0,56
-патология мочевыделительной системы	6 (25,0)	5 (20,83)	p=0,74
-патология щитовидной железы	3 (12,5)	4 (16,67)	p=0,69
Медикаментозная терапия, n (%):			
-бета-блокаторы	18 (75,0)	13 (54,17)	p=0,13
-иАПФ	12 (50,0)	10 (41,67)	p=0,53
-статины	4 (16,67)	5 (20,83)	p=0,71
-АМКР	12 (50,0)	13 (54,17)	p=0,78
-петлевые диуретики	13 (54,17)	18 (75,0)	p=0,13
-антагонисты кальция	3 (12,5)	4 (16,67)	p=0,69
-амиодарон	1 (4,17)	3 (12,5)	p=0,29
-варфарин	11 (45,83)	10 (41,67)	p=0,78



концентрации MMP-3, -9, TIMP-1, -2 методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем Affymetrix eBioscience (Австрия), Quantikine ELISA, R&D systems (США), Invitrogen (США). Референтными значениями являлись концентрации биомаркеров: MMP-3 (2-28,8 нг/мл), MMP-9 (2-139,4 нг/мл), TIMP-1 (11-743 нг/мл), TIMP-2 (23-329 нг/мл). Для определения баланса системы «протеиназы-ингибиторы» рассчитывалось отношение концентрации MMPs к содержанию TIMPs. За референтные значения приняты показатели: MMP-3/TIMP-1 – (0,039-0,18), MMP-9/TIMP-1 – (0,18-0,19), MMP-3/TIMP-2 – (0,086-0,088), MMP-9/TIMP-2 – (0,086-0,42).

Для объективизации функционального состояния использовался тест шестиминутной ходьбы (ТШХ). При выполнении теста оценивали дистанцию, пройденную пациентом за 6 минут по ровной местности с максимально переносимой скоростью. ТШХ проводили в больничном коридоре, протяженность которого предварительно была точно измерена. При появлении головокружения, одышки, ангинозного болевого синдрома и иных признаков дистресса тест прерывали и повторяли через полчаса, после чего определяли среднюю дистанцию и функциональный класс сердечной недостаточности (ФК ХСН). Так, дистанция 426-550 м соответствовала I ФК, 301-425 м – II ФК, 150-300 м – III ФК, менее 150 м – IV ФК. По данным ТШХ пациенты обеих групп были разделены на подгруппы «слабой динамики» после операции (увеличение толерантности к физической нагрузке на 1 ФК) и «значительной динамики» (снижение выраженности ХСН на 2-3 ФК ХСН).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью лицензионной программы STATISTICA версии 6.0 (США). Значения для количественных величин были представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Me (Lq; Uq)], для относительных величин – в виде процентного соотношения. Для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценка значимости динамики количественных признаков в исследуемой выборке проводилась с применением критерия Вилкоксона. Для выявления связи между изучаемыми величинами проводился корреляционный анализ по Спирмену. Во всех методах статистического анализа уровень значимости «р» принимался менее 0,05.

Результаты

У пациентов с митральным стенозом через год после операции в результате адекватной коррекции гемодинамики наблюдалось статистически значимое сокращение размеров ЛП и правых отделов сердца, снижение ДЛАСр, увеличение ФВ ЛЖ и ИСИР, что сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. У лиц с митральной недостаточностью после коррекции ППС сокращение размеров всех камер сердца также благоприятно отразилось на динамике ФК ХСН.

Установлено, что дооперационный уровень MMP-3 в обеих группах оставался в пределах референтных значений (2-28,8 нг/мл), но был статистически значимо выше ($p=0,04$) у пациентов с

Таблица 2. Сывороточная концентрация гуморальных маркеров ремоделирования до операции в зависимости от типа нарушения гемодинамики и ФК ХСН по NYHA

Table 2. Serum levels of humoral markers for myocardial remodeling prior to surgery, depending on the hemodynamic derangements and NYHA class CHF

Показатели, Me (Lq; Uq)	Гемодинамический тип порока		ФК ХСН по NYHA		p
	Стеноз МК	Недостаточность МК	II ФК NYHA	III/IV ФК NYHA	
	1	2	3	4	
MMP-3, нг/мл	2,68 (2,13;3,22)	3,98 (2,89;5,07)	3,94 (1,97;3,46)	3,04 (2,17;5,02)	$p_{1,2}=0,04$ $p_{3,4}=0,90$
MMP-9, нг/мл	199,46 (185,54;213,3)	208,45 (198,5;218,3)	202,46 (179,14;227,3)	205,34 (198,5;218,3)	$p_{1,2}=0,63$ $p_{3,4}=0,86$
TIMP-1, нг/мл	1572,57 (1335,3;1809,8)	1677,70 (1505,5;1849,8)	1628,88 (1354,1;1810,7)	1628,76 (1505,5;1849,8)	$p_{1,2}=0,69$ $p_{3,4}=0,97$
TIMP-2, нг/мл	136,18 (124,86;147,49)	148,59 (134,42;162,75)	128,41 (127,6;149,31)	151,35 (134,42;162,75)	$p_{1,2}=0,33$ $p_{3,4}=0,09$
MMP-3 / TIMP-1	0,004 (0,002;0,01)	0,003 (0,002;0,004)	0,002 (0,002;0,01)	0,002 (0,002;0,004)	$p_{1,2}=0,50$ $p_{3,4}=0,78$
MMP-9 / TIMP-1	0,50 (0,02;0,98)	0,16 (0,12;0,17)	0,12 (0,02;0,98)	0,02 (0,12;0,17)	$p_{1,2}=0,59$ $p_{3,4}=0,46$
MMP-3 / TIMP-2	0,02 (0,02;0,03)	0,03 (0,02;0,05)	0,03 (0,02;0,03)	0,02 (0,02;0,05)	$p_{1,2}=0,13$ $p_{3,4}=0,19$
MMP-9 / TIMP-2	1,52 (1,39;1,66)	1,57 (1,39;1,75)	1,58 (1,39;1,66)	1,36 (1,39;1,75)	$p_{1,2}=0,88$ $p_{3,4}=0,83$



митральной недостаточностью (табл. 2). Исходно статистически значимых корреляций MMP-3 с инструментальными показателями ремоделирования миокарда не выявлено. После коррекции порока содержание MMP-3 возросло в обеих группах: на 38,9 % ($p < 0,0001$) у лиц с недостаточностью МК и на 69,8 % ($p < 0,0001$) – с митральным стенозом, тем не менее оставаясь в пределах нормы. При этом более статистически значимый прирост MMP-3 у пациентов с митральной недостаточностью продемонстрирован в подгруппе со значительной динамикой ФК ХСН (43,62 %, $p = 0,0002$ против 32,69 %, $p = 0,01$), а у пациентов со стенозом МК, наоборот, со слабой (83,58 %, $p = 0,0004$ против 50,38 %, $p = 0,01$). Необходимо отметить, что у пациентов со стенозом МК послеоперационное повышение содержания MMP-3 имело отрицательную корреляционную связь со значением среднего давления в легочной артерии (ДЛАср; $r = -0,36$; $p = 0,04$).

В отличие от содержания MMP-3, уровень MMP-9 у пациентов с недостаточностью МК до коррекции порока был на 49,53% выше нормы, а у лиц со стенозом МК – на 43,08%. При этом исходная концентрация MMP-9 у пациентов с недостаточностью МК положительно коррелировала с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ; $r = 0,36$, $p = 0,02$) и интегральным систолическим индексом ремоделирования (ИСИР; $r = 0,49$, $p = 0,0005$) по данным ЭхоКГ. Через год после операции у пациентов с недостаточностью МК уровень MMP-9 уменьшился на 18,54% ($p = 0,0002$), а у лиц с преобладающим стенозом – на 17,17% ($p = 0,002$), но по-прежнему оставался выше референтных значений (табл. 3). Кроме того, у лиц с митральной недостаточностью слабая динамика ФК ХСН ассоциировалась с меньшей степенью

уменьшения сывороточной концентрации MMP-9 (-13,67 %; $p = 0,04$, против -24,66 %; $p = 0,003$), (табл. 4), а у пациентов со стенозом МК статистическая значимость снижения достигнута только в подгруппе со значительным изменением клинической картины (-26,3 %; $p = 0,002$), (табл. 5). По данным проведенного анализа, после коррекции митральной недостаточности снижение уровня MMP-9 положительно коррелировало с сокращением в результате гемодинамической разгрузки вертикального систолического размера левого предсердия (В2СР ЛП; $r = 0,5$, $p = 0,02$), измеренного при МСКТ. Статистически значимых корреляций MMP-9 с ФВ ЛЖ после операции не выявлено.

Повышение содержания MMPs сопровождалось увеличением концентрации TIMP-1 у пациентов со стенозом МК в 2,1 раза, а у лиц с митральной недостаточностью – в 2,26 раза. Через год после операции уровень TIMP-1 статистически значимо снизился только в группе пациентов со стенозом МК на 14,99% ($p = 0,03$), но оставался в 1,8 раза выше порогового показателя. Уровень TIMP-2 в обеих группах был в пределах референтных значений как до операции, так и после коррекции порока. При этом в группе со стенозом МК его концентрация повысилась на 33,57% ($p = 0,0001$), у лиц со слабой динамикой ФК ХСН – на 34,14% ($p = 0,001$), со значительной – на 32,81% ($p = 0,04$). Среди пациентов с митральной недостаточностью TIMP-2 показал положительную динамику только в подгруппе с незначительными изменениями клинической картины (47,16%, $p = 0,001$). По данным корреляционного анализа статистически значимых связей концентраций TIMPs с инструментальными показателями выявлено не было.

Таблица 3. Сывороточная концентрация гуморальных маркеров ремоделирования у пациентов с изолированным поражением МК в зависимости от типа нарушения гемодинамики

Table 3. Serum levels of humoral markers for myocardial remodeling in patients with isolated mitral valve disease depending on the hemodynamic derangements

Показатели, Ме (Lq; Uq)	Пациенты со стенозом МК		Пациенты с недостаточностью МК		p	
	До операции	Годовой этап	До операции	Годовой этап		
	1	2	3	4		
MMP-3, нг/мл	2,68 (2,13;3,22)	4,55 (3,56;5,54)	3,98 (2,89;5,07)	5,53 (4,26;6,81)	$p_{1,3} = 0,04$ $p_{2,4} = 0,17$	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{3,4} < 0,0001$
MMP-9, нг/мл	199,46 (185,54;213,3)	165,22 (147,61;182,8)	208,45 (198,5;218,3)	169,81 (154,2;185,4)	$p_{1,3} = 0,63$ $p_{2,4} = 0,52$	$p_{1,2} = 0,002$ $p_{3,4} = 0,0002$
TIMP-1, нг/мл	1572,57 (1335,3;1809,8)	1336,75 (1169,7;1503,7)	1677,70 (1505,5;1849,8)	1455,07 (1297,4;1612,6)	$p_{1,3} = 0,69$ $p_{2,4} = 0,28$	$p_{1,2} = 0,03$ $p_{3,4} = 0,16$
TIMP-2, нг/мл	136,18 (124,86;147,49)	181,90 (164,24;199,56)	148,59 (134,42;162,75)	162,50 (140,53;184,47)	$p_{1,3} = 0,33$ $p_{2,4} = 0,05$	$p_{1,2} = 0,0001$ $p_{3,4} = 0,47$
MMP-3 / TIMP-1	0,004 (0,002;0,01)	0,004 (0,003;0,005)	0,003 (0,002;0,004)	0,004 (0,003;0,01)	$p_{1,3} = 0,50$ $p_{2,4} = 0,32$	$p_{1,2} = 0,20$ $p_{3,4} = 0,02$
MMP-9 / TIMP-1	0,50 (0,02;0,98)	0,14 (0,12;0,17)	0,16 (0,12;0,17)	0,14 (0,10;0,21)	$p_{1,3} = 0,59$ $p_{2,4} = 0,62$	$p_{1,2} = 0,48$ $p_{3,4} = 0,21$
MMP-3 / TIMP-2	0,02 (0,02;0,03)	0,03 (0,02;0,04)	0,03 (0,02;0,05)	0,04 (0,03;0,06)	$p_{1,3} = 0,13$ $p_{2,4} = 0,03$	$p_{1,2} = 0,048$ $p_{3,4} = 0,008$
MMP-9 / TIMP-2	1,52 (1,39;1,66)	1,00 (0,83;1,16)	1,57 (1,39;1,75)	1,26 (1,03;1,49)	$p_{1,3} = 0,88$ $p_{2,4} = 0,07$	$p_{1,2} < 0,0001$ $p_{3,4} = 0,006$



Таблица 4. Сывороточная концентрация гуморальных маркеров ремоделирования у пациентов с недостаточностью МК в зависимости от динамики ФК ХСН

Table 4. Serum levels of humoral markers for myocardial remodeling in patients with mitral insufficiency depending on the NYHA class CHF

Показатели, Me (Lq; Uq)	Пациенты со слабой динамикой ФК ХСН		Пациенты со значительной динамикой ФК ХСН		p	
	До операции	Годовой этап	До операции	Годовой этап		
	1	2	3	4		
ММР-3, нг/мл	5,36 (1,99;8,74)	7,11 (3,22;11,01)	3,37 (2,65;4,09)	4,84 (3,95;5,73)	p _{1,3} =0,67 p _{2,4} =0,5	p_{1,2}=0,01 p_{3,4}=0,0002
ММР-9, нг/мл	202,10 (189,79;214,41)	174,48 (158,67;190,28)	211,23 (197,74;224,71)	159,14 (119,25;199,04)	p _{1,3} =0,57 p _{2,4} =0,21	p_{1,2}=0,04 p_{3,4}=0,003
ТИМР-1, нг/мл	1556,29 (1287,6;1824,9)	1535,29 (1309,1;1761,4)	1730,81 (1506,4;1955,2)	1419,97 (1209,6;1630,3)	p _{1,3} =0,34 p _{2,4} =0,25	p _{1,2} =0,78 p _{3,4} =0,12
ТИМР-2, нг/мл	118,29 (98,6;137,9)	174,07 (146,4;201,7)	161,84 (144,8;178,84)	157,44 (127,5;187,3)	p_{1,3}=0,01 p _{2,4} =0,09	p_{1,2}=0,001 p _{3,4} =0,16
ММР-3 / ТИМР-1	0,004 (0,001;0,01)	0,004 (0,003;0,01)	0,002 (0,002;0,003)	0,004 (0,003;0,01)	p _{1,3} =0,63 p _{2,4} =0,85	p _{1,2} =0,64 p_{3,4}=0,01
ММР-9 / ТИМР-1	0,14 (0,11;0,17)	0,10 (0,08;0,12)	0,18 (0,12;0,26)	0,11 (0,10;0,17)	p _{1,3} =0,7 p _{2,4} =0,44	p _{1,2} =0,41 p_{3,4}=0,01
ММР-3 / ТИМР-2	0,06 (0,01;0,11)	0,06 (0,01;0,10)	0,02 (0,02;0,03)	0,04 (0,03;0,04)	p _{1,3} =0,29 p _{2,4} =0,5	p _{1,2} =0,78 p_{3,4}=0,001
ММР-9 / ТИМР-2	1,86 (1,51;2,21)	1,05 (0,58;1,52)	1,44 (1,23;1,65)	1,35 (1,08;1,63)	p_{1,3}=0,04 p_{2,4}=0,02	p_{1,2}=0,002 p _{3,4} =0,33

Таблица 5. Сывороточная концентрация гуморальных маркеров ремоделирования у пациентов со стенозом МК в зависимости от динамики ФК ХСН

Table 5. Serum levels of humoral markers for myocardial remodeling in patients with mitral stenosis depending on the NYHA class CHF

Показатели, Me (Lq; Uq)	Пациенты со слабой динамикой ФК ХСН		Пациенты со значительной динамикой ФК ХСН		p	
	До операции	Годовой этап	До операции	Годовой этап		
	1	2	3	4		
ММР-3, нг/мл	2,68 (1,83;3,54)	4,92 (3,37;6,47)	2,66 (2,08;3,24)	4,00 (2,99;5,01)	p _{1,3} =0,38 p _{2,4} =0,74	p_{1,2}=0,0004 p_{3,4}=0,01
ММР-9, нг/мл	193,84 (172,7;214,9)	183,21 (150,3;216,2)	207,89 (191,2;224,6)	153,22 (133,1;173,3)	p _{1,3} =0,74 p _{2,4} =0,15	p _{1,2} =0,11 p_{3,4}=0,002
ТИМР-1, нг/мл	1550,44 (1301,2;1799,7)	1476,90 (1146,4;1807,4)	1605,76 (1101,8;2109,7)	1243,31 (1060,1;1426,6)	p _{1,3} =0,44 p _{2,4} =0,19	p _{1,2} =0,41 p _{3,4} =0,06
ТИМР-2, нг/мл	130,33 (113,4;147,2)	174,83 (153,8;195,8)	144,94 (131,2;158,6)	192,50 (159,1;225,9)	p _{1,3} =0,11 p _{2,4} =0,38	p_{1,2}=0,001 p_{3,4}=0,04
ММР-3 / ТИМР-1	0,002 (0,001;0,003)	0,004 (0,003;0,01)	0,01 (0,001;0,01)	0,004 (0,002;0,01)	p _{1,3} =0,38 p _{2,4} =0,44	p _{1,2} =0,44 p_{3,4}=0,001
ММР-9 / ТИМР-1	0,15 (0,11;0,18)	0,14 (0,11;0,17)	1,04 (0,19;2,26)	0,15 (0,10;0,20)	p_{1,3}=0,91 p_{2,4}=0,91	p _{1,2} =0,82 p_{3,4}=0,03
ММР-3 / ТИМР-2	0,02 (0,01;0,03)	0,04 (0,02;0,05)	0,02 (0,01;0,02)	0,02 (0,01;0,03)	p _{1,3} =0,83 p _{2,4} =0,98	p _{1,2} =0,09 p _{3,4} =0,44
ММР-9 / ТИМР-2	1,56 (1,35;1,77)	1,06 (0,75;1,38)	1,46 (1,32;1,61)	0,95 (0,75;1,15)	p _{1,3} =0,91 p _{2,4} =0,74	p_{1,2}=0,049 p_{3,4}=0,0004

Таким образом, у пациентов с ППС имеет место увеличение содержания как MMPs, так и TIMP. Для оценки степени дисбаланса рассчитывали соотношение уровней протеиназ и их ингибиторов. Установлено, что через год после коррекции недостаточности МК соотношения MMP-3/TIMP-1 и MMP-3/TIMP-2 увеличились (0,003 и 0,03 соответственно) на 33,33 % (p=0,02 и p=0,008 соответственно), а в подгруппе со значительной динамикой ФК

ХСН - вдвое (p=0,01 и p=0,001 соответственно). У пациентов со стенозом МК прирост MMP-3/TIMP-2 составил 50 % (p=0,048), а MMP-3/TIMP-1 статистически значимо возрос на 60 % (p=0,001) только при значительной динамике клинической картины.

В то же время значительные послеоперационные изменения клинической картины у пациентов с митральным стенозом сопровождались уменьшением соотношения MMP-9/TIMP-1 (1,04) на



85,58% ($p=0,03$), с митральной недостаточностью – на 38,89% ($p=0,01$). Снижение соотношения MMP-9/TIMP-2 через год после операции отмечалось в группе со стенозом МК на 34,21 % ($p<0,0001$), у лиц со слабой динамикой ФК ХСН – на 32,05 % ($p=0,049$), у пациентов со значительными изменениями клинической картины – на 34,93 % ($p=0,0004$). Среди пациентов с митральной недостаточностью статистически значимое снижение MMP-9/TIMP-2 на 43,55% ($p=0,002$) отмечено только в подгруппе с незначительными изменениями клинической картины.

Обсуждение

В соответствии с современными представлениями, матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы являются ключевыми факторами в процессах деградации ВМ, играющего ключевую роль в ремоделировании миокарда, в том числе при ППС. В настоящем исследовании была проведена оценка динамики концентраций ключевых металлопротеиназ (MMP-3,-9) и их ингибиторов у пациентов с изолированным протезированием МК в зависимости от выраженности изменений толерантности пациентов к физическим нагрузкам через год после оперативного вмешательства.

Результаты настоящего исследования демонстрируют, что из всего спектра изученных MMPs и их ингибиторов только концентрация MMP-9 показала положительную, ярко выраженную динамику через год после оперативного вмешательства у пациентов с изолированными пороками МК и имела тесные корреляционные связи с инструментальными маркерами ремоделирования миокарда.

В то же время содержание MMP-3 не выходило за рамки референтных значений, хотя и возрастало в течение года после хирургической коррекции ППС, что не противоречит данным Garr R.J., не обнаружившим различий в сывороточной концентрации MMP-3 у пациентов с митральным стенозом ($n=114$) по сравнению с группой здоровых добровольцев ($n=48$), сопоставимых по полу и возрасту [8]. По-видимому, MMP-3 не играет существенной роли в ремоделировании миокарда при ППС. Подтверждает наше предположение отсутствие корреляционных зависимостей концентрации MMP-3 и эхокардиографических показателей как до, так и после проведения оперативного вмешательства.

Принципиально иная картина наблюдалась при анализе концентрации MMP-9. В нашей работе уровень MMP-9 до операции у пациентов обеих групп был в среднем в 1,5 раза выше референтных значений и статистически значимо снижался после оперативного вмешательства, хотя и не достигал нормальных значений. Исходно высокие концентрации MMP-9 у пациентов с пороками МК могут быть опосредованы активацией протеолиза на фоне изменений геометрии ЛЖ и ЛП при их объемной перегрузке, обусловленной наличи-

ем порока. На клеточном уровне это проявляется увеличением количества саркомеров, удлинением кардиомиоцитов и утратой коллагеновых связей между ними, что ведет к гипертрофии и дилатации ЛЖ. При этом во ВМ происходят изменения процесса синтеза и распада коллагена, контролируемого системой MMP/TIMP, вероятно, за счет активации MMP-9 [9]. Тесную взаимосвязь MMP-9 и ремоделирования миокарда подтверждают полученные корреляционные связи. Так, исходная концентрация MMP-9 у пациентов с недостаточностью МК положительно коррелировала с ФВ ЛЖ и ИСИР ЛЖ по данным ЭхоКГ.

Существует несколько возможных причин активации протеиназ у обследованных пациентов. Одной из них может являться наличие РБС. Отличительной чертой структурного ремоделирования при РБС является фиброз как результат избыточного отложения коллагена, вызванного хроническим воспалением клапанного аппарата, активацией матриксных металлопротеиназ, механической перегрузкой в сочетании с действием других профибротических факторов или повреждения тканей. Цитокины, выделяющиеся при РБС, запускают дифференцировку интерстициальных клеток сердечных клапанов (фибробластов) в активированные миофибробласты. Интерстициальные клетки, являясь наиболее распространенными в тканях сердечных клапанов, продуцируют различные виды белков ВМ (в том числе коллаген), а также протеолитические ферменты (MMP), преимущественно MMP-9 и их ингибиторы. Ранее сообщалось о повышенном отложении коллагена в трансплантационных клапанах, пораженных при РБС [10]. Было показано, что у пациентов со стенозом и недостаточностью МК ревматической этиологии концентрации предшественника проколлагена I (PICP) и III типов (PIIICP) были значительно выше ($p<0,01$), чем в контрольной группе, что объясняется увеличением синтеза коллагена миофибробластами и отложения его в сердечных клапанах. Через год после замены МК отмечалось статистически значимое снижение концентрации PICP и PIIICP в обеих группах [11].

Следует отметить, что дисбаланс системы «протеиназы-ингибиторы» развивался на фоне ХСН, при которой активация гуморальных факторов (ангиотензина II, ростовых факторов и др.) изменяет фенотип и функцию кардиальных фибробластов и приводит к пролиферации фибробластов и избыточному накоплению коллагена экстрацеллюлярного матрикса. В результате повышается жесткость миокарда, что обуславливает развитие дисфункции ЛЖ. Sivakumar P. и соавторы [12] установили, что пациенты с застойной сердечной недостаточностью отличались значительно повышенным содержанием MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2. В то же время имеются данные, что у мышей, лишенных гена MMP-9, в меньшей степени развивалась дилатация ЛЖ [13].



Через год после оперативного вмешательства концентрация MMP-9 снижалась, но референтных значений не достигала. Это может указывать на неполноценность обратного ремоделирования миокарда, проявляющегося различиями в изменении клинической картины, несмотря на адекватное восстановление гемодинамики на МК. При этом, по-видимому, не происходит и полного блокирования активности MMP-9. Zhu H. и соавторы [14] отметили, что в образцах предсердных тканей, полученных при замене митрального/аортального клапана, уровни мРНК MMP-9 в кардиомиоцитах у пациентов с ФП (n=24) были значительно выше, чем у лиц с синусовым ритмом (n=12), а мРНК TIMP-1 – ниже (p<0,05). При этом в ЛП содержание мРНК MMP-9 было больше (p <0,001), чем в правом предсердии, а уровень мРНК TIMP-1 не отличался. В то же время в эксперименте над овцами при аортальном стенозе после хирургической коррекции АС отмечалась полная регрессия экспрессии гена MMP-9 к исходным показателям [15].

Инактивация MMPs осуществляется их тканевыми ингибиторами – гликопротеинами, которые связываются с каталитическим центром MMP, блокируют их активность и защищают компоненты ВМ от дальнейшего разрушения [16]. В норме поддерживается физиологический баланс активности всех proMMP и их индукторов, с одной стороны, и TIMP – с другой [3, 4]. Сдвиг в сторону активации MMP указывает на деструктивное ремоделирование ВМ, и, наоборот, значительное повышение активности TIMP служит основой для интенсивного коллагенообразования, активации процессов ремоделирования камер сердца [5]. Roten L. и соавторы [17] обнаружили, что у мышей, лишенных гена TIMP-1, были увеличены КДО и диастолический миокардиальный стресс ЛЖ.

В настоящем исследовании концентрация TIMP-1 у пациентов со стенозом МК исходно была повышена в обеих группах, а через год после операции статистически значимо снизилась только в группе стенозов МК, оставшись при этом выше референтных значений. При этом уровень TIMP-2 в обеих группах был в пределах референтных значений как до операции, так и после коррекции ППС. Сходные данные продемонстрированы зарубежными авторами. Так, Vanerjee T. и соавторы [11] выяснили, что у пациентов со стенозом МК ревматической этиологии содержание TIMP-1 в плазме было значительно выше (191±30 нг/мл, n=22, p<0,05) по сравнению с контролем (92±12 нг/

мл, n=17), в то время как у лиц с митральной недостаточностью статистически значимых различий не было.

В группе стенозов МК значительные послеоперационные изменения клинической картины сопровождалась более выраженным снижением соотношения концентрации TIMP-1 и MMP-9/TIMP-1. Кроме того, снижение сывороточной концентрации MMP-9 было ассоциировано с повышением активности TIMP-2 и снижением соотношения MMP-9/TIMP-2 вне зависимости от динамики ФК ХСН. В то же время среди лиц с митральной недостаточностью концентрация TIMP-2 через год после операции статистически значимо увеличилась только в подгруппе с незначительными изменениями клинической картины, что сопровождалось снижением MMP-9/TIMP-2.

Послеоперационное изменение концентрации MMP-3, противоположное динамике MMP-9, даёт основание считать, что в настоящее время нет четкого понимания причинно-следственных связей процессов ремоделирования миокарда и нарушений в системе матричных металлопротеиназ и их ингибиторов. Однако в литературе имеются данные, что влияние ингибиторов АПФ и статинов в отношении ограничения ремоделирования миокарда после инфаркта миокарда ассоциируется с их способностью супрессировать активность воспаления и MMP как в атеросклеротических бляшках, так и в системном кровотоке [18, 19, 20]. Это даёт основания предполагать, что активация MMP и нарушение в системе MMP/TIMP играет важную роль в процессе ремоделирования миокарда при различных патологических процессах, в том числе у пациентов с ППС.

Заключение

Таким образом, у пациентов с изолированными митральными пороками наблюдается дисбаланс в системе «протеиназы-ингибиторы» в сторону активации MMP-9, который тесно ассоциирован со структурным ремоделированием камер сердца как в предоперационном, так и в отдаленном послеоперационном периоде. Послеоперационная динамика содержания MMPs (MMP-9) имеет тесную связь с выраженностью изменений толерантности пациентов к физическим нагрузкам. В то же время патологическую активацию MMP (в большей степени MMP-3, чем MMP-9) ограничивают TIMP-1,-2, что в целом является благоприятным фактором, лимитирующим патологические процессы во внеклеточном матриксе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Сторожанов Г.И., Тронина О.А., Гендлин Г.Е. Приобретенные пороки сердца. Некоторые особенности клинической картины и лечения в XXI веке. Сердечная недостаточность. 2009; Т. 10, 6: 335-341 [Storozhanov G.I., Tronina O.A., Gendlin G.E. Priobretennyye poroki

serdca. Nekotorye osobennosti klinicheskoy kartiny i lecheniya v XXI veke. Serdechnaya nedostatochnost. 2009; T. 10, 6: 335-341. (In Russ)]

2. Briasoulis A., Tousoulis D., Papageorgiou N., Kampoli A.M., Androulakis E., Antoniadou C., Tsiamis E., Latsios G., Stefanadis C.



Novel therapeutic approaches targeting matrix metalloproteinases in cardiovascular disease. *Curr Top Med Chem.* 2012; 12 (10): 1214-1221.

3. Abu El-Asrar A.M., Ahmad A., Bittoun E., Siddiquei M.M., Mohammad G., Mousa A., De Hertogh G., Opdenakker G. Differential expression and localization of human tissue inhibitors of metalloproteinases in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017. doi: 10.1111/aos.13451.

4. Masciantonio M.G., Lee C.K.S., Arpino V., Mehta S., Gill S.E. The balance between metalloproteinases and TIMPs: critical regulator of microvascular endothelial cell function in health and disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 147: 101-131. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.01.001.

5. Lurz J.A., Luecke C., Lang D., Besler C., Rommel K.P., Klingel K., Kandolf R., Adams V., Schöne K., Hindricks G., Schuler G., Linke A., Thiele H., Gutberlet M., Lurz P. CMR-Derived extracellular volume fraction as a marker for myocardial fibrosis: the importance of coexisting myocardial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.01.025.

6. Rao V.H., Kansal V., Stoupa S., Agrawal D.K. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cells. *Physiol Rep.* 2014; 2 (2): e00224. doi: 10.1002/phy2.224. eCollection 2014 Feb 1.

7. Печерина Т.Б., Груздева О.В., Кашгалап В.В., Барбараш О.Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре. *Кардиология.* 2013; 56 (6): 18-24 [Pecherina T.B., Gruzdeva O.V., Kashtalap V.V. Barbarash, O.L. The role of matrix metalloproteinases in assessment of prognosis in patients with ST-Elevation myocardial infarction during hospital stay. *Kardiologija.* 2013; 56 (6): 18-24. (In Russ)]

8. Garr R.J., Krasuski R.A., Eckart R.E., Wang A., Pierce C., Kisslo K.B., Harrison J.K., Bashore T.M. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases in patients referred for percutaneous balloon mitral valve commissurotomy. *J Heart Valve Dis.* 2006; 15 (3): 369-374.

9. Deschamps A.M., Spinale F.G. Matrix modulation and heart failure: new concepts question old beliefs. *Curr Opin Cardiol.* 2005; 20 (3): 211-216.

10. Leong S.W., Soor G.S., Butany J., Henry J., Thangaroopan M., Leask R.L. Morphological findings in 192 surgically excised native mitral valves. *Can J Cardiol.* 2006; 22 (12): 1055-1061.

11. Banerjee T., Mukherjee S., Ghosh S., Biswas M., Dutta S., Pattari S., Chatterjee S., Bandyopadhyay A. Clinical significance of markers of collagen metabolism in rheumatic mitral valve disease.

PLoS One. 2014; 9 (3): e90527. doi: 10.1371/journal.pone.0090527. eCollection 2014.

12. Sivakumar P., Gupta S., Sarkar S., Sen S. Upregulation of lysyl oxidase and MMPs during cardiac remodeling in human dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 2008; 307 (1-2): 159-167. doi:10.1007/s11010-007-9595-2

13. Ducharme A., Frantz S., Aikawa M., Rabkin E., Lindsey M., Rohde L.E., Schoen F.J., Kelly R.A., Werb Z., Libby P., Lee R.T. Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. *J Clin Invest.* 2000; 106: 55-62. doi: 10.1172/JCI8768

14. Zhu H., Zhang W., Guo C.H., Zhang G., Zhang W.D., Zhong M., Yang G.R., Ge Z.M., Zhang Y. Effects of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 of metalloproteinase expression on atrial structural remodeling during chronic atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005; 85 (1): 45-48.

15. Walther T., Schubert A., Falk V., Binner C., Kanev A., Bleiziffer S., Walther C., Doll N., Autschbach R., Mohr F.W. Regression of left ventricular hypertrophy after surgical therapy for aortic stenosis is associated with changes in extracellular matrix gene expression. *Circulation.* 2001; 104 (12 Suppl 1): 154-158.

16. Jia Y., Hu D.N., Sun J., Zhou J. Correlations between MMPs and TIMPs levels in aqueous humor from high myopia and cataract patients. *Curr Eye Res.* 2017; 42 (4): 600-603. doi: 10.1080/02713683.2016.1223317.

17. Roten L., Nemoto S., Sinsic J., Coker M.L., Rao V., Baicu S., Defreyte G., Soloway P.J., Zile M.R., Spinale F.G. Effects of gene deletion of the tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-type 1 (TIMP-1) on left ventricular geometry and function in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2000; 32 (1): 109-120. doi:10.1006/jmcc.1999.1052

18. Jung K. Serum or plasma: what kind of blood sample should be used to measure circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors? *J Neuroimmunol.* 2005; 162: 1-2. doi:10.1016/j.jneuroim.2004.12.021

19. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D., Ganz P., Oliver M.F., Waters D., Zeiher A., Chaitman B.R., Leslie S., Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001; 285: 1711-1718.

20. Koh K., Son K.W., Ahn J.Y., Jin D.K., Kim H.S., Choi Y.M., Kim D.S., Jeong E.M., Park G.S., Choi I.S., Shin E.K. Comparative effects of diet and statin on NO bioactivity and matrix metalloproteinases hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 9-23.

Вклад авторов:

Разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания: О.К. Кузьмина.

Анализ и интерпретация данных, обоснование рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания: О.В. Груздева.

Анализ и интерпретация данных: А.В. Цепочкина.

Анализ и интерпретация данных: Ю.Е. Теплова.

Разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи: О.Л. Барбараш.

Для корреспонденции:

Кузьмина Ольга Константиновна

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6

Тел. +7 (3842) 64-43-17, e-mail: olga_shumilova@mail.ru

For correspondence:

Kuzmina Olga

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo, 650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-43-17, e-mail: olga_shumilova@mail.ru

Конфликт интересов:

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования:

За счет средств НИИ КПССЗ.

ПОСТУПИЛА В РЕДАКЦИЮ: 16.10.2017
ПРИНЯТА К ПЕЧАТИ: 20.10.2017