

Мясоедова Е. И.

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ НА ПОКАЗАТЕЛИ МАРКЕРОВ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, хроническая обструктивная болезнь легких, маркеры обмена коллагена.

Ссылка для цитирования: Мясоедова Е. И. Влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких на показатели маркеров обмена коллагена у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2019;59(5):5–12.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить показатели коллагенового обмена миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и оценить влияние сопутствующей хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на их уровни. **Материалы и методы.** В исследование включены 130 пациентов с ИКМП (средний возраст 55,5 [43; 63] года) и 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ (средний возраст 54,8 [41; 63] года). Определение уровней матриксной металлопротеиназы 1-го типа (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста β_1 (ТФР- β_1), аутоантител к коллагенам I и III типов (АТК I тип и III тип) в сыворотке крови осуществляли с помощью коммерческих тест-систем, основанных на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Объемную фракцию интерстициального коллагена миокарда (ОФИК) рассчитывали по методике J. Shirani и соавт. **Результаты.** У пациентов с ИКМП в сочетании с ХОБЛ, как и у пациентов с ИКМП, выявлен дисбаланс в обмене коллагена внеклеточного матрикса. При этом у пациентов с ИКМП+ХОБЛ процессы деградации коллагена на фоне фиброза внеклеточного матрикса еще более выражены, чем у пациентов с ИКМП. Об этом свидетельствует отсутствие статистически значимых различий по ОФИК миокарда ($p=0,703$) и уровню ТФР- β_1 ($p=0,074$), а также статистически значимо более высокие показатели активности ММП-1 ($p=0,037$), соотношения ММП-1/ТИМП-1 ($p=0,045$) и продукции АТК I и III типов ($p=0,042$ и $p=0,039$ соответственно). **Заключение.** Наличие ХОБЛ у больных ИКМП ассоциируется с нарастанием дисбаланса в системе протеолиз – антипротеолиз в сторону распада коллагена, что может приводить к более выраженным структурным изменениям миокарда и, как следствие, усугублять функциональные нарушения органа.

Myasoedova E. I.

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

EFFECT OF CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON MARKERS OF COLLAGEN METABOLISM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Keywords: ischemic cardiomyopathy; chronic obstructive pulmonary disease; collagen metabolism markers.

For citation: Myasoedova E. I. Effect of Concomitant Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Markers of Collagen Metabolism in Patients with Ischemic Heart Disease. *Kardiologiia*. 2019;59(5):5–12.

SUMMARY

Aim. To study parameters of collagen myocardial metabolism in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) and to assess the effect of concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on their levels. **Materials and methods.** We examined 130 patients with ICMP (mean age 55.5 [43; 63] years) and 42 patients with ICMP and COPD (mean age 54.8 [41; 63] years). Determination of serum levels of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), its tissue inhibitor (TIMP-1), transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), and autoantibodies to collagen types I and III was carried out with the help of commercial test systems based on the method of solid-phase enzyme immunoassay. Calculation of the volume fraction of interstitial collagen (VFIC) of the myocardium was carried out by the method of J. Shirani. **Results.** In patients with ICMP combined with COPD, as well as in patients with ICMP we found disbalance in the metabolism of collagen of the extracellular matrix. At the same time, in patients with ICMP+COPD, processes of collagen degradation at the background of extracellular matrix fibrosis were found to be even more pronounced than in patients with ICMP. This was evidenced by the absence of statistically significant differences in the myocardial VFIC ($p=0.703$), and the level of TGF- β_1 ($p=0.074$), as well as statistically significant higher activity of MMP-1 ($p=0.037$), MMP-1/TIMP-1 ratio ($p=0.045$), and production of autoantibodies to collagen types I and III ($p=0.042$, $p=0.039$, respectively). **Conclusion.** The presence of COPD in patients with ICMP is associated with increased disbalance of the proteolysis-antiproteolysis system in the direction of collagen breakdown that can lead to more pronounced structural changes of the myocardium, and, as consequence, to aggravate functional impairment of the organ.

Information about the corresponding author:

Myasoedova Ekaterina I. – assistant. E-mail: k.kopnina@yandex.ru

В последние годы при изучении патогенеза различных заболеваний отмечается повышенный интерес исследователей к изменениям во внеклеточном матриксе, который представляет собой сложно организованную структуру, заполняющую межклеточное пространство. Эта структура опосредует межклеточные и межтканевые взаимодействия, играет исключительную роль в регуляции тканевого гомеостаза и обуславливает жесткость, податливость и упругость тканей. Нарушение динамического баланса между процессами синтеза и распада коллагена во внеклеточном матриксе играет решающую роль в патогенезе многих наследственных и приобретенных заболеваний и активно исследуется при сердечно-сосудистой патологии [1–5]. В большинство этих исследований авторы включают пациентов с отдельной патологией, между тем в настоящее время в клинической практике достаточно остро обозначена проблема трансонологической коморбидности. До 80% бюджета здравоохранения экономически развитых стран расходуется на пациентов с 4 заболеваниями и более [6]. В связи с этим в последние годы возрастает интерес исследователей к проблеме изучения общих факторов риска, патогенеза, клинической картины и прогноза коморбидных состояний.

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали высокую распространенность сочетания сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Причем в исследовательских работах подчеркивается наличие многочисленных и сложных патогенетических связей между ними. Тем не менее закономерности такого сочетания изучены недостаточно, а полученные результаты часто противоречивы [7, 8].

Цель исследования: изучить показатели коллагенового обмена миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) и оценить влияние сопутствующей ХОБЛ на их уровни.

Материалы и методы

Настоящее одномоментное исследование проводилось на базе кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница №4 им. В. И. Ленина». Основную группу составили 130 пациентов с ИКМП (средний возраст 55,5 [43; 63] года).

Критерии включения в исследование: Q-образующий инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, подтвержденный документально; наличие систолической дисфункции миокарда левого желудочка – ЛЖ (фракция выброса ЛЖ по методу Симпсона <40%); дилатация ЛЖ (конечный диастолический объем ЛЖ ≥180 мл); наличие симпто-

мов хронической сердечной недостаточности (ХСН) II–IV функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA); стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных артерий по данным коронарной ангиографии.

Известно, что одной из основных проблем современной клиники внутренних болезней является полиморбидность. Мы в своем исследовании, проводя отбор пациентов в вышеописанную группу и детальный анализ клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных, обратили внимание на то, что достаточно часто у пациентов с ИКМП в виде сопутствующего заболевания встречается ХОБЛ. Так как сердечно-сосудистая и бронхолегочная патология имеет общие патогенетические звенья, а проблема влияния коморбидности на патогенез и клиническое течение основного соматического заболевания является актуальной [6–8], мы сформировали группу сравнения, включавшую 42 пациента с ИКМП и ХОБЛ (ИКМП+ХОБЛ), средний возраст пациентов составил 54,8 [41; 63] года. Вышеописанные критерии включения в эту группу содержали дополнительный критерий – наличие ХОБЛ II–III стадии с хронической дыхательной недостаточностью (ДН) I–II степени.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 65 лет, нестабильная стенокардия, ИМ менее чем за 6 мес до начала исследования, кардиохирургическое лечение в анамнезе, врожденные пороки сердца, острые цереброваскулярные осложнения давностью менее 6 мес, острые инфекционные и воспалительные заболевания и/или хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, эндокринная патология (декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидных препаратов), аутоиммунные заболевания и коллагенозы, злокачественные новообразования, давность хирургического вмешательства менее 6 мес.

Контрольную группу составили 50 соматически здоровых лиц, средний возраст – 52,7 (40; 59) года.

В табл.1 приведена клиническая характеристика обследованных больных.

Диагноз ИБС устанавливали на основании клинических рекомендаций «Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца» Министерства здравоохранения Российской Федерации (2013) и формулировали по Международной классификации болезней (Десятого пересмотра) [9]. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с принципами диагностики ХСН, изложенными в Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2013 г.) [10]. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливали по рекомендациям, представленным программой «Глобальная стра-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах ИКМП и ИКМП+ХОБА

Показатель	Группа ИКМП (n=130)	Группа ИКМП+ХОБА (n=42)	p
Возраст, годы	55,5 [43; 63]	54,8 [41; 63]	0,815
ИМТ, кг/м ²	31,6 [22,9; 45,9]	31,3 [28,0; 49,7]	0,756
Длительность симптомов ИБС, годы	4,9 [2; 13]	5,1 [3; 12]	0,604
Длительность симптомов ХСН, годы	2,8 [1; 6]	2,7 [1; 5]	0,519
ФК ХСН			
• II	21 (16%)	6 (14%)	
• III	88 (68%)	28 (67%)	
• IV	21 (16%)	8 (19%)	
Расстояние, пройденное при ТШХ, м	169 [38; 368]	148 [41; 349]	0,068
Оценка по ШОКС, баллы	9,19 [4; 15]	9,46 [5; 16]	0,631
Длительность АГ в анамнезе, годы	14,1 [3; 25]	13,3 [2; 25]	0,712
Систолическое АД, мм рт. ст.	98,5 [80; 130]	95,3 [80; 125]	0,094
Диастолическое АД, мм рт. ст.	65,8 [60; 80]	67,2 [60; 80]	0,146
ХОБА, II стадия	–	23 (55%)	–
ХОБА, III стадия	–	19 (45%)	–
ОФВ ₁ , %	–	54 [43; 68]	–
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	–	66 [57; 69]	–
Курение на момент исследования/анамнез курения	82 (63%)/8 (6%)	37 (88%)/5 (12%)	–
Индекс курения, пачка/лет	24,3 [12; 32]	36,4 [22; 48]	<0,001

Данные представлены в виде абсолютных и относительных частот – абс. (%) или медианы и 5-го и 95-го процентилей – Ме [5-й; 95-й]; p – для различий с группой больных ИКМП. ИКМП – ишемическая кардиомиопатия; ХОБА – хроническая обструктивная болезнь легких; ИМТ – индекс массы тела; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ШОКС – шкала оценки клинического состояния; АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.

тегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD, 2014) [11].

Проведение исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом ГБОУ ВПО «Астраханская государственная медицинская академия» Минздрава России протокол № 11 от 6.11.2014 г. Все пациенты получили полную информацию об исследовании и дали письменное согласие на добровольное участие в исследовании.

Всем пациентам проводили лабораторные и инструментальные исследования, необходимые для верификации диагноза (электрокардиография – ЭКГ, эхокардиография – ЭхоКГ, спирография, рентгенография органов грудной клетки и т. д.). По данным обзорной рентгенографии органов грудной клетки, в группе у пациентов с ИКМП в легких были выявлены признаки венозного застоя, а в группе больных ИКМП+ХОБА – признаки венозного застоя на фоне эмфиземы легких и пневмосклероза. О состоянии коллагенового обмена в миокарде судили по концентрации в крови биохимических маркеров: уровням матриксной металлопротеиназы 1-го типа (ММП-1) и ее тканевого ингибитора (ТИМП-1), трансформирующего фактора роста-β₁ (ТФР-β₁), которые определяли в сыворотке крови с помощью тест-систем Bender Med Systems, основанных на сэндвич-методе твердофазного иммуноферментного анализа. Содержание аутоантител к коллагенам (АТК)

I и III типов выявляли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы фирмы «Имтек». Измерение оптической плотности проб в нашем исследовании производилось с использованием вертикального фотометра «Анализатор иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» АИФР-01» в комплекте с промывателем планшетов автоматическим «ПРОПЛАН» ППА-01. Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭхоКГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) миокарда по методике J. Shirani и соавт. [12] на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 общепринятых отведениях ЭКГ, роста пациента, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ):

$$\text{ОФИК} (\%) = (1 - 1,3 \times \frac{[\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}]}{(\text{ММЛЖ (г)})}) \times 100\%.$$

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 12.0. Проверку нормальности распределения полученных результатов проводили с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли медиану и процентиля – Ме [5-й и 95-й], а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали кри-

терий U Манна–Уитни. Оценку интенсивности корреляционной связи проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Для удобства вычисления средних показателей титров АТК в группах использовали функцию среднего геометрического значения, которую рассчитывали с помощью программы Microsoft Excel 2010 по следующей формуле:

$$Lg x_{\text{геом}} = lgx_1 + lgx_2 + lgx_3 + \dots + lgx_n / n,$$

где $x_{\text{геом}}$ – среднее геометрическое значение титров антител, x_1 – x_n – титры антител, n – число сывороток крови. Для удобства расчетов средние величины были приведены к десятичному логарифму. Для каждой средней геометрической величины была подсчитана ошибка средней величины. Затем для наглядности и удобства восприятия информации возвращались к абсолютным цифрам [13].

Результаты

Исследование и сравнение показателей ОФИК миокарда в группах больных ИКМП и ИКМП + ХОБЛ показало статистически значимое их превалирование над контрольными значениями ($p < 0,001$ для обоих сравнений). Полученные данные позволяют констатировать, что избыточное накопление коллагена (фиброз) в миокарде является общим признаком перестройки внеклеточного матрикса миокарда у пациентов обеих групп. При этом в группах пациентов с ИКМП и ИКМП+ХОБЛ показатель ОФИК миокарда статистически значимо не различался ($p = 0,703$; табл. 2).

Кроме того, были произведены оценка и интерпретация результатов исследования уровней биохимических маркеров обмена коллагена (см. табл. 2).

Известно, что ТФР- β_1 является наиболее активным из присутствующих в миокарде факторов роста. Он

оказывает плеiotропное действие на пролиферацию и дифференцировку широкого спектра клеток и таким образом регулирует многие физиологические и патофизиологические процессы: иммунный ответ, апоптоз, фиброгенез и канцерогенез в различных органах. Фибровоспалительный эффект реализуется благодаря его влиянию на пролиферацию фибробластов и продукцию ими компонентов внеклеточного матрикса, в основном коллагена и фибронектина, а также снижению деградации этих компонентов. ТФР- β_1 способствует также фенотипической трансформации фибробластов в миофибробласты [1, 3].

В нашем исследовании уровень ТФР- β_1 в обеих группах больных статистически значимо превышал значения в группе контроля ($p < 0,001$ для обоих сравнений), тем не менее в сравниваемых группах он статистически значимо не различался ($p = 0,074$). С учетом описанных эффектов ТФР- β_1 выявленное повышение его уровня также свидетельствует об усилении синтеза коллагена во внеклеточном матриксе при изучаемых заболеваниях.

В настоящее время установлено, что нити коллагена способны быстро синтезироваться и быстро распадаться. Разрушение коллагена происходит под действием ферментов ММП, что требует их изучения как основной протеолитической системы, противодействующей фиброзу [1, 2, 4, 5]. Наше исследование показало, что уровень ММП-1 и отношение ММП-1/ТИМП-1 в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ были статистически значимо выше, а уровень ТИМП-1 статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с ИКМП ($p = 0,037$, $p = 0,045$ и $p = 0,044$ соответственно). Это свидетельствует о более выраженных коллагенолитических процессах во внеклеточном матриксе на фоне его фиброза у пациентов с ИКМП+ХОБЛ.

Исследование АТК I типа и АТК III типа в сравниваемых группах показало, что у всех пациентов в сыворотке крови были выявлены изучаемые АТК; это в сочетании

Таблица 2. Маркеры фиброза миокарда в группах больных ИКМП и ИКМП + ХОБЛ

Показатель	Контрольная группа (n=50)	Группа ИКМП (n=130)	Группа ИКМП+ХОБЛ (n=42)
ТФР- β_1 , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	24,2 [8,9; 45,5] $p_1 < 0,001$	20,8 [7,6; 42,4] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,074$
ММП-1, нг/мл	3,1 [2,8; 3,9]	18,4 [12,3; 23,5] $p_1 < 0,001$	20 [12,5; 25] $p_2 < 0,001$; $p_2 = 0,037$
ТИМП-1, нг/мл	164,5 [155,8; 176,0]	228,1 [193,7; 234] $p_1 = 0,021$	210 [184; 235] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,044$
ММП-1/ТИМП-1	0,018 [0,016; 0,024]	0,085 [0,051; 0,124] $p_1 < 0,001$	0,095 [0,053; 0,135] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,045$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	8,2 [4,1; 12,3] $p_1 < 0,001$	7,9 [3,5; 12,8] $p_1 < 0,001$; $p_2 = 0,703$

Данные представлены в виде медианы и 5-го и 95-го перцентилей – Ме [P_5 ; P_{95}]; p_1 – для различий с группой контроля; p_2 – для различий с группой больных ИКМП. ТФР- β_1 – трансформирующий фактор роста β_1 ; ММП-1 – матриксная металлопротеиназа 1-го типа; ТИМП-1 – тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1-го типа; ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена.

с изменениями других маркеров свидетельствует о нарушении обмена коллагена. При этом среднее геометрическое значение титра АТК I типа в группе ИКМП + ХОБЛ составило $\lg 139$ ($2,14 \pm 0,02$), что было статистически значимо выше, чем в группе пациентов с ИКМП – $\lg 139$ ($2,10 \pm 0,02$), $p=0,042$. Аутоиммунные реакции на коллаген III типа в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ также были статистически значимо более выражены, чем в группе пациентов с ИКМП, среднее геометрическое значение титра АТК III типа в группе с ИКМП+ХОБЛ составило $\lg 180$ ($2,25 \pm 0,02$) против $\lg 162$ ($2,21 \pm 0,02$) в группе с ИКМП, $p=0,039$.

В настоящее время внимание патофизиологов и клиницистов привлекает в первую очередь количественная и качественная оценка состояния коллагенового обмена в миокарде. Прижизненная биопсия миокарда с ОФИК, безусловно, является «золотым стандартом» в диагностике фиброза миокарда. Для этого производится цифровая обработка изображений приготовленных и окрашенных срезов. В то же время прижизненная эндомиокардиальная биопсия является травматичным методом диагностики и может привести к тяжелым осложнениям. Кроме того, данные биопсии могут объективно отражать состояние всего миокарда лишь в случае, если биоптаты взяты как минимум из 5 участков ЛЖ [3]. Следовательно, важным является использование косвенных, но легкодоступных методов количественного определения интерстициального коллагена миокарда с целью их последующего использования в клинико-диагностических целях и оценки эффективности патогенетического лечения. Для уточнения информативности оценки уровней биохимических маркеров обмена коллагена мы в обеих группах пациентов провели корреляционный анализ между уровнями биохимических маркеров и показателем ОФИК миокарда, рассчитанным по данным функциональных методов обследования. Как в группе с ИКМП, так и в группе с ИКМП+ХОБЛ были выявлены средней силы статистически значимые корреляции между значением ОФИК миокарда и уровнем ТФР- β_1 ($r=0,68$, $p=0,024$ и $r=0,62$, $p=0,031$ соответственно), уровнем ММП-1 ($r=-0,56$, $p=0,039$ и $r=-0,58$, $p=0,042$ соответственно), уровнем ТИМП-1 ($r=0,65$, $p=0,038$ и $r=0,54$, $p=0,029$ соответственно), что подтверждает данные других исследователей об их информативности и о возможности использования для объективной неинвазивной оценки состояния коллагенового обмена миокарда [1–5].

Известно, что структурные изменения в органе тесно сопряжены с клиническими проявлениями болезни, поэтому активно ведется поиск новых методов оценки характера течения и выявление возможных предикторов тяжести заболевания. В исследуемых группах мы

провели корреляционный анализ изучаемых маркеров фиброза миокарда с ФК ХСН, так как ХСН является одним из наиболее важных синдромов, определяющих тяжесть состояния больных с ИКМП. И в обеих группах выявили статистически значимые корреляции ФК ХСН с показателем ОФИК миокарда ($r=0,55$, $p=0,016$ и $r=0,51$, $p=0,024$ соответственно), уровнем ТФР- β_1 ($r=0,48$, $p=0,019$ и $r=0,50$, $p=0,015$ соответственно), уровнем ММП-1 ($r=0,63$, $p=0,034$ и $r=0,69$, $p=0,022$ соответственно), уровнем ТИМП-1 ($r=0,47$, $p=0,035$ и $r=0,50$, $p=0,026$ соответственно).

Следует отметить, что исследуемые сывороточные маркеры нарушения баланса обмена коллагена являются типоспецифичными, а не органоспецифичными, поэтому они широко изучаются не только при сердечно-сосудистой патологии [14, 15]. В настоящее время имеются данные о том, что в патогенезе ХОБЛ одним из ведущих механизмов также является перестройка внеклеточного матрикса легочной ткани, в связи с этим мы провели корреляционный анализ уровней биохимических маркеров со степенью ДН в группе больных ИКМП+ХОБЛ [11]. Нами выявлены статистически значимые корреляции степени ДН с уровнем ТФР- β_1 ($r=0,54$; $p=0,038$), уровнем ММП-1 ($r=0,66$; $p=0,024$), уровнем ТИМП-1 ($r=0,42$; $p=0,045$).

Обсуждение

Появление возможности неинвазивной оценки состояния внеклеточного матрикса миокарда позволяет значительно расширить понимание патогенеза заболеваний [2, 4, 5, 14]. Выявленные в исследовании изменения маркеров обмена коллагена при ИКМП свидетельствуют об «избыточности» процесса разрушения коллагена и о деструктивном remodelировании внеклеточного матрикса на фоне его общей фиброзной перестройки, что в сочетании с постинфарктными изменениями кардиомиоцитов [16] вносит вклад в развитие дилатационного remodelирования ЛЖ со снижением его сократительной функции. Обнаруженные изменения согласуются с результатами экспериментальных и клинических других работ, исследующих косвенными методами процессы перестройки внеклеточного матрикса миокарда при различных формах ИБС. Так, Е. С. Яровая и соавт. в своем исследовании показали, что при ХСН ишемической природы повышение уровня ТФР- β_1 способствует развитию фиброза в стенке сердца и сосудов [17]. В то же время И. В. Суходоло и соавт. не только выявили изменение уровня ТФР- β_1 у больных ИКМП с аневризмой верхушки ЛЖ, но и показали его предикторную способность в прогнозировании риска смерти в раннем послеоперационном периоде при хирургической коррекции [18]. Е. В. Шкорик и соавт. также подтвердили

в своей работе на группе больных с постинфарктным кардиосклерозом, что ТФР- β_1 вовлечен в процессы ремоделирования сердца, фиброза и рубцевания после реваскуляризации миокарда методом аортокоронарного шунтирования [19].

Выявленные в нашем исследовании тенденции нарушения баланса в системе протеолиз – антипротеолиз у больных ИКМП также совпадают с результатами других исследователей, изучающих данные маркеры при различных формах ИБС. Н.Н. Нестерова и соавт. в своей работе показали, что в ранние сроки ИМ дисбаланс в системе протеолиз–антипротеолиз, который проявляется повышением содержания ргоММП-1, ММП-9 в отсутствие адекватного увеличения содержания их тканевого ингибитора, предопределяет преобладание процессов деградации внеклеточного матрикса над его синтезом, что ассоциировано с неблагоприятным течением постинфарктного ремоделирования миокарда [20]. Кроме того, сходные с выявленными нами тенденции нарушения баланса маркеров обмена коллагена показаны при разрывах миокарда в остром периоде ИМ. В них выявлено, что баланс между про- и антифибротическими факторами внеклеточного матрикса определяет образование рубца. При этом изменения в сторону антифибротических факторов замедляют синтез коллагена, что впоследствии может приводить к разрыву миокарда [21].

Вопросы влияния сопутствующей ХОБЛ на состояние внеклеточного матрикса миокарда у больных ИКМП в доступной литературе не освещены. Тем не менее, доказана значительная вовлеченность перестройки интерстициальной ткани легочной ткани в сложный патогенетический процесс развития ХОБЛ. Так, при ХОБЛ в бронхоальвеолярном смыве, мокроте и альвеолярных макрофагах обнаружено повышение концентраций ММП-1 и ММП-9 [22]. Другими исследователями показано, что при вдыхании продуктов сгорания табака его компоненты могут осаждаться в ткани легких, способствуя активации альвеолярных макрофагов и нейтрофилов и выработке ими ферментов мощного деструктивного действия, таких как ММП (эластазы, коллагеназы) и катепсины В, С, G. Оксиданты оказывают прямое токсическое действие на структурные элементы легких – соединительную ткань, ДНК, липиды, белки [7, 11]. При этом страдает эластический каркас и нарушается нормальная архитектоника легких с ранним разрушением эластических волокон межальвеолярных перегородок, что лежит в основе формирования эмфиземы. Имеются также работы, уточняющие механизмы действия ТФР- β_1 и пути усиления и ослабления его эффектов при ХОБЛ [11, 23]. Указанные данные в сочетании с полученными

ми в нашем исследовании результатами свидетельствуют об общности патогенеза двух заболеваний, что еще раз подтверждает их коморбидность. При этом усиление дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз со смещением баланса в изучаемых маркерах при сочетании ИКМП с ХОБЛ можно объяснить выраженной гипоксией, способствующей еще большему повышению потребности миокарда в кислороде, системным воспалением, усиленной активностью симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, нарушением системного иммунитета, а также влиянием компонентов табачного дыма. Выраженное антителообразование в группе пациентов с ИКМП+ХОБЛ, отражающее нарушение коллагенового обмена, можно объяснить не только этиопатогенетическими причинами развития основного заболевания – ИКМП, но и комплексным воздействием факторов, влияющих на развитие и прогрессирование сопутствующего заболевания – ХОБЛ. Доказано, что сигаретный дым сам может содержать антигенные вещества или благодаря оксидативному повреждению приводить к модификации нормальных белков, способствуя повышению их иммуногенности [24, 25]. Кроме того, бактериальная или вирусная инфекция при ХОБЛ приводит к снижению иммунной толерантности, способствуя развитию иммунного ответа против собственных антигенов [26].

Заключение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют, что у пациентов с изолированной ишемической кардиомиопатией и в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких выявлен дисбаланс в обмене коллагена внеклеточного матрикса. При этом у пациентов с ишемической кардиомиопатией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких процессы деградации коллагена на фоне фиброза внеклеточного матрикса еще более выражены, чем у пациентов с изолированной ишемической кардиомиопатией. Об этом свидетельствуют статистически значимо более высокие показатели активности матриксной металлопротеиназы 1-го типа, отношения матриксная металлопротеиназа 1-го типа / ее тканевый ингибитор и продукции аутоантител к коллагенам I и III типов. Таким образом, наличие хронической обструктивной болезни легких у больных ишемической кардиомиопатией ассоциируется с прогрессированием дисбаланса в системе протеолиз–антипротеолиз в сторону распада коллагена, что может приводить к более выраженным структурным изменениям миокарда и, как следствие, усугублять функциональные нарушения работы органа.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gasanov A. G., Bershova T. V. The role of changes in the extracellular matrix in the event of cardiovascular diseases. *Biomedical Chemistry*. 2009;55(2):155–68. [Russian: Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. *Биомедицинская химия*. 2009;55(2):155–68]
2. Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Fibrosis and atrial fibrillation – mechanisms and treatment. *Arterial Hypertension*. 2013;19(6):487–94. [Russian: Драпкина О.М., Емельянов А.В. Фиброз и фибрилляция предсердий – механизмы и лечение. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(6):487–94]
3. Drapkina O.M., Cherkunova E.V. Assessment of disorders of atrial contractile function and fibrosis as predictors of chronic heart failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):231–7. [Russian: Драпкина О.М., Черкунова Е.В. Оценка нарушений сократительной функции предсердий и фиброза как предикторов развития хронической сердечной недостаточности. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):231–7]
4. Akhmedova D.M., Khodjakuliev B.G. The value of the collagen fraction in the development of myocardial remodeling in patients with inflammatory cardiomyopathy. *Eurasian Cardiology Journal*. 2014;1:109–12. [Russian: Ахмедова Д.М., Ходжакулиев Б.Г. Значение объемной фракции коллагена в развитии ремоделирования миокарда у больных с воспалительной кардиомиопатией. *Евразийский кардиологический журнал*. 2014;1:109–12]
5. Zakirova A.N., Fatkullina E.Z., Zakirova N.E. The role of matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014;10(1):37–42. [Russian: Закирова А.Н., Фаткулина Е.З., Закирова Н.Э. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(1):37–42]
6. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Clinical medicine*. 2012;90(10):4–11. [Russian: Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клиническая медицина*. 2012;90(10):4–11]
7. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S., Voronina L. P., Sevostyanova I. V. Some pathogenetic aspects of a combination of chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease. *Astrakhan Medical Journal*. 2013;8(3):44–6. [Russian: Ахминева А.Х., Полунина О.С., Воронина Л.П., Севостьянова И.В. Некоторые патогенетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Астраханский медицинский журнал*. 2013;8(3):44–6]
8. Correia L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A., Proschaev K.I., Litovchenko E. S. The problem of polymorbidity with a combination of chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. *Scientific statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2013;4(147):12–7. [Russian: Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Прошаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013;4(147):12–7]
9. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(3):3–33. [Russian: Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;10(3):3–33]
10. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. et al. SEHF, RSC and RSM SIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860]
11. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Leshchenko I.V., Meshcheryakova N.N. et al. Russian respiratory society. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2014;3:15–54. [Russian: Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15–54]. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54]
12. Shirani J, Pick R, Guo Y, Silver MA. Usefulness of the electrocardiogram and echocardiogram in predicting the amount of interstitial myocardial collagen in endomyocardial biopsy specimens of patients with chronic heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1992;69(17):1502–3. PMID: 1590248]
13. Streltsov E.P., Kustarnikov G.K. Clinical and expert assessment of the indicators of the humoral immune response in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome, with comorbid kidney pathology. *Expertise problems in medicine*. 2008;8(2(30)):22–4. [Russian: Стрельцов Е.П., Кустарников Г.К. Клинико-экспертная оценка показателей гуморального иммунного ответа у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, имеющих сопутствующую патологию почек. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2008;8(2(30)):22–4]
14. Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. The clinical significance of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis (a review of the literature and its own data). *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(1):79–84. [Russian: Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(1):79–84]. DOI: 10.14412/1995-4484-2014-79-84]
15. Aksenenko M.B., Ruksha T.G. Evaluation of the relationship between inhibition of matrix metalloproteinase-9 and the content of collagen fibers in various organs. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2013;117(2):056–8. [Russian: Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2013;117(2):056–8]
16. Lyamina N.P., Kotelnikova E.V., Karpova E.S., Lyamina S.V. Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: pathophysiological and clinical aspects of cardioprotection in patients with coronary pathology. *CardioSomatics*. 2015;6(3):27–32. [Russian: Лямина Н.П., Котельникова Е.В., Карпова Э.С., Бизяева Э.С., Лямина С.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое preconditioning: патофизиологические и клинические аспекты кардиопротекции у больных с коронарной патологией. *CardioСоматика*. 2015;6(3):27–32]
17. Yarovova E.S., Kastanayan A.A., Ivanov I.V. The influence of immune inflammation in the progression of congestive ischemic genesis. *Modern problems of science and education*. 2012;4:27. [Russian: Яровова Е.С., Кастанаян А.А., Иванов И.В. Влияние иммунного воспаления на прогрессирование хронической сердечной недостаточности ишемического генеза. *Современные вопросы науки и образования*. 2012;4:27]

18. Sukhodolo I. V., Gutor S.S., Borisova L.V., Andreev S.L., Aleksandrova E.A. Morphofunctional state of the myocardium is a prognostic factor for postoperative outcomes of ischemic cardiomyopathy. *Morphology*. 2016;149 (3):203. [Russian: Суходоло И.В., Гутор С.С., Борисова Л.В., Андреев С.Л., Александрова Е.А. Морфофункциональное состояние миокарда – прогностический фактор послеоперационных исходов ишемической кардиомиопатии. *Морфология*. 2016;149(3):203]
19. Shkorik E.V., Markelova E.V., Silaev A.A., Turmova E.P., Shellenberg P.V. Participation of transforming growth factor- β_1 in the development of complications in patients with coronary heart disease after coronary artery bypass surgery. *Fundamental research*. 2014;7-3:604-9. [Russian: Шкорик Е.В., Маркелова Е.В., Силаев А.А., Турмова Е.П., Шелленберг П.В. Оценка роли трансформирующего фактора роста- β_1 в развитии осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. *Фундаментальные исследования*. 2014;7-3:604-9]
20. Nesterova N. N., Kukharchik G. A., Sichinava L. B., Konstantinova I. V., Sorokin L. A. Disbalance in the “matrix metalloproteinase – tissue inhibitor of matrix metalloproteinases” and the character of postinfarction left ventricular remodeling. *Health – the basis of human potential: problems and their solutions*. 2013;8 (1):420-4. [Russian: Нестерова Н.Н., Кухарчик Г.А., Сичинава Л.Б., Константинова И.В., Сорокин Л.А. Дисбаланс в системе «матриксные металлопротеиназы – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ» и характер течения постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2013;8(1):420-4]
21. Mishra A, Srivastava A, Mittal T, Garg N, Mittal B. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(19-20):1668-74. DOI: 10.1016/j.cca.2012.05.012
22. Oikonomidi S, Kostikas K, Tsilioni I, Tanou K, Gourgoulisanis K, Kirooulos T. Matrix Metalloproteinases in Respiratory Diseases: From Pathogenesis to Potential Clinical Implications. *Current Medicinal Chemistry*. 2009;16(10):1214-28. DOI: 10.2174/092986709787846587
23. Wynn T. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2008;214(2):199-210. DOI: 10.1002/path.2277
24. Antonov V. N., Ignatova G. L., Rodionova O. V., Grebneva I. V., Blinova E. V., Pustovalova I. A. Tobacco smoking and the functional state of the respiratory system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Siberian Medical Review*. 2014;6 (90):75-8. [Russian: Антонов В.Н., Игнатова Г.Л., Родионова О.В., Гребнева И.В., Блинова Е.В., Пустовалова И.А. Табакокурение и функциональное состояние респираторной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Сибирское медицинское обозрение*. 2014;6(90):75-8]
25. Atyakshin D. A., Tsvetkova L. N., Lobeveva N. V., Budnevskiy A. V., Ovsyannikov E. S. The immune status in chronic obstructive pulmonary disease. *Advances in current natural sciences*. 2015;9-2:195-7. [Russian: Атякшин Д.А., Цветикова Л.Н., Лобеева Н.В., Будневский А.В., Овсянников Е.С. Показатели иммунного статуса при хронической обструктивной болезни легких. *Успехи современного естествознания*. 2015;9-2:195-7]
26. Shuganov E. G., Raspopina N. A., Salmasi J. M. Clinical and immunological correlations in patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014;35:54-9. [Russian: Шуганов Е.Г., Распопина Н.А., Салмаси Ж.М. Клинико-иммунологические корреляции у больных хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмы. *Альманах клинической медицины*. 2014;35:54-9]

Поступила 12.08.18 (Received 12.08.18)