

Уровень матриксных металлопротеиназ-2, -9 и растворимого лиганда CD40 у больных ишемической болезнью сердца с предрасположенностью к психологическому дистрессу

А. Н. Сумин, А. В. Осокина, Н. В. Федорова, О. И. Райх, О. Н. Хрячкова, О. Л. Барбараш
ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Абстракт

Цель. Изучить уровень матриксных металлопротеиназ (ММП)-2, -9 и растворимого лиганда CD40 (sCD40L) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с наличием и отсутствием типа личности D.

Материал и методы. Обследовано 744 больных ИБС в возрасте 57,5 (51; 63) года, перед операцией коронарного шунтирования за период с 1 сентября 2010 г. по 1 марта 2011 г. Из этой когорты у 131 пациента определена концентрация маркеров неспецифического субклинического воспаления: ММП-2, ММП-9 и sCD40L. Для дальнейшего изучения были выделены две группы: I группа (n = 44) – пациенты с наличием типа D и II группа (n = 87) – пациенты без типа D. Определение типа личности проводилось с использованием опросника DS-14. Всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные предоперационные исследования. Содержание в сыворотке крови ММП-2, ММП-9, sCD40L определяли методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Пациенты обеих групп оказались сопоставимы между собой почти по всем клинико-анамнестическим показателям. В группе с типом D достоверно была выше концентрация ММП-2 (195 нг/мл против 169 нг/мл, $p = 0,037$). В группе без типа D выявлены наибольшие концентрации ММП-9 (62,5 нг/мл против 49,3 нг/мл, $p = 0,028$) и sCD40L (6,25 нг/мл против 4,45 нг/мл, $p = 0,006$). Показатели липидного обмена оказались выше в группе без типа D. По результатам многофакторного анализа независимыми предикторами повышения ММП-2 были курение (ОР 2,92; 95%-ный ДИ 1,11–7,73; $p = 0,028$) и наличие типа личности D (ОР 3,45; 95%-ный ДИ 1,39–8,57; $p = 0,007$), для sCD40L – наличие сахарного диабета 2 типа (ОР 4,95; 95% ДИ 1,25–19,61; $p = 0,021$). Высокий уровень ММП-9 был ассоциирован с наличием инсульта в анамнезе (ОР 6,02; 95%-ный ДИ 1,25–29,03; $p = 0,024$), в меньшей степени – с наличием нестабильной стенокардии (ОР 3,47; 95%-ный ДИ 0,57–21,02; $p = 0,17$).

Выводы. Наличие типа личности D способствует более высокому уровню ММП-2. У пациентов без типа D отмечались более высокие уровни показателей липидного обмена и повышение уровня ММП-9 и sCD40L.

Ключевые слова: тип личности D, маркеры неспецифического воспаления, ишемическая болезнь сердца.

The levels of matrix metalloproteinase–2, –9 and soluble ligand CD 40 in patients with coronary heart disease and susceptibility to psychological distress

A. Sumin, A. Osokina, N. Fedorova, O. Raikh, O. Khriachkova, O. Barbarash
Research Institute of complex problems of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Objective. To examine the levels of matrix metalloproteinase (MMP)-2, -9 and soluble CD40 ligand (sCD40L) in patients with coronary artery disease with and without personality type D.

Materials and methods. We examined 744 patients with coronary heart disease at the age of 57.5 (51; 63) years prior to bypass surgery for the period from September 1, 2010 to March 1, 2011. From this cohort the concentrations of non-specific markers of subclinical inflammation: MMP-2, -9 and sCD40L were determined in 131 patients. For further study two groups were revealed: Group I (n = 44) – patients with the presence of type D and Group II (n = 87) – patients with no type D. Determining the type of personality was carried out using DS-14 questionnaire. Standard preoperative laboratory and instrumental studies were performed for all patients. Serum levels of MMP-2, -9 and sCD40L were determined by quantitative solid phase enzyme immunoassay.

Results. Data of almost all indicators were comparable between the two groups. MMP-2 concentration was significantly higher in the group with type D (195 ng/ml vs 169 ng/ml, $p=0.037$). In the group with no type D the higher concentrations of MMP-9 (62.5 ng/ml vs 49.3 ng/ml, $p=0.028$) and sCD40L (6.25 ng/ml versus 4.45 ng/ml, $p=0.006$) were revealed. Parameters of lipids were higher in the group with no type D. According to the results of multivariate analysis independent predictors for MMP-2 increase had been smoking (OR 2.92; 95% CI 1.11–7.73; $p=0.028$) and type D personality presence (OR 3.45; 95% CI 1.39–8.57; $p=0.007$); for sCD40L – type 2 diabetes presence (OR 4.95; 95% CI 1.25–19.61; $p=0.021$). The high level of MMP-9 was associated with stroke history presence (RR 6.02; 95% CI 1.25–29.03; $p=0.024$), and in the lesser degree – with unstable angina presence (RR 3.47; 95% CI, 0.57–21.02; $p=0.17$).

Conclusion. The presence of personality type D contributed to higher MMP-2 levels. The patients without type D had higher levels of lipids and increased levels of MMP-9 and sCD40L.

Keywords: type D personality, markers of subclinical inflammation, coronary heart disease.

В последние два десятилетия у кардиологических больных выделяют особый тип личности – тип Д. Такие пациенты имеют склонность к переживанию негативных эмоций и в то же время подавляют их проявления в социальных взаимодействиях [1]. У лиц с типом личности Д чаще возникают проявления психологического дистресса (депрессия, тревожность), что приводит у них к повышенной нейрогормональной активации. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с типом личности Д выше уровень кортизола, чем у лиц без типа Д [2]. Показано, что при типе личности Д выше распространенность коронарного [3] и некоронарного атеросклероза [4, 5], чаще выявляются желудочковые нарушения ритма сердца [6], у больных ИБС хуже прогноз при пятилетнем наблюдении [7]. Поэтому исследования последних лет направлены на поиск метаболических факторов и биохимических маркеров, ассоциированных с типом личности Д и способных объяснить те или иные его клинические проявления [8, 9].

При ИБС повышение активности маркеров субклинического воспаления отражает воспалительный процесс в атеросклеротической бляшке, свидетельствуя о ее нестабильности, и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [10–14]. Отмечено, что у больных ИБС психоземональный стресс вызывает более выраженное повышение маркеров субклинического воспаления, чем у здоровых лиц [15]. Наличие типа личности Д связано с повышением уровня маркеров субклинического воспаления у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [16, 17], относительно пациентов с ИБС подобных сведений в настоящее

время нет. Это послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого было изучить уровень матриксных металлопротеиназ (MMP)-2, -9 и растворимого лиганда CD40 (sCD40L) у больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д.

Материал и методы

Анализируемая выборка составила 744 больных – 597 (80,2 %) мужчин и 147 (19,7 %) женщин возраста 57,5 (51; 63) лет, обследованных в клинике НИИ КПССЗ СО РАМН перед операцией коронарного шунтирования (КШ) за период с 1 сентября 2010 г. по 1 марта 2011 г. Необходимость КШ определяли на мультидисциплинарном консилиуме после проведения коронароангиографии (КАГ). Основными показаниями для КАГ были: 1) плановое обследование больных с подозрением на ИБС и после перенесенного инфаркта миокарда, 2) наличие острого коронарного синдрома, 3) больные с периферическим атеросклерозом, обследованные перед некардиальными операциями. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета НИИ КПССЗ. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие на участие в нем. Из них 507 (68,14 %) пациентов были протестированы на наличие/отсутствие типа Д. Из этой когорты у 131 пациента определена концентрация маркеров неспецифического субклинического воспаления: MMP-2, -9 и sCD40L. Для дальнейшего изучения были выделены две группы: I группа (n = 44) – пациенты с наличием

типа Д и II группа (n = 87) – пациенты без типа Д.

Определение типа личности проводилось с использованием опросника DS-14 [1]. Пациентам предлагались 14 вопросов и 5 вариантов ответов на них (неверно, скорее неверно, трудно сказать, пожалуй, верно, совершенно верно). Подсчет баллов производился по двум шкалам: NA (негативная возбудимость) и SI (социальное подавление). Тип Д устанавливался при наличии 10 баллов и более по каждой из шкал.

Всем пациентам были проведены стандартные предоперационные исследования – лабораторные (общий и биохимический анализы крови) и инструментальные (эхокардиография (ЭХО-КГ), цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА). КАГ выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE, Германия) и Coroscor, оснащенных программой для проведения количественного анализа. Все ангиографические исследования выполняли по методике Сельдингера через феморальный или радиальный артериальный доступы.

ЭХО-КГ проводили с помощью эхокардиографа SONOS-2500 (Hewlett Packard) методом двухмерной эхокардиографии, доплер эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием в соответствии с рекомендациями комитета стандартизации Американского общества специалистов по эхокардиографии. Оценивали геометрические, структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков сердца.

Ультразвуковую доплерографию периферических артерий проводили на аппарате SONOS-2500 (Hewlett Packard, США) электронным линейным датчиком 2,5 МГц в режиме двухмерной ЭХО-графии с измерением толщины комплекса интима/медиа (КИМ) по передне-задней стенке общей сонной артерии с обеих сторон. Утолщением КИМ считали величину $\geq 0,9$ мм.

С помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония) у пациентов оценивали лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) и сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ).

Содержание в сыворотке крови MMP-2, -9, sCD40L определяли с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США) методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа.

Изученные группы больных были сопоставлены по клинико-анамнестическим, инструментальным и лабораторным показателям.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica, версия 7.0. Проверка статистической гипотезы о нормальности распределения осуществлялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. Для анализа полученных данных применялись стандартные параметры описательной статистики при распределении, от-

личном от нормального. Данные представлены в виде медианы, нижней и верхней квартилей – Me [LQ;UQ]. При анализе межгрупповых различий был использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Для выявления факторов, ассоциированных с повышением концентрации маркеров воспаления (значения в пределах верхней терцили), использовался логистический регрессионный анализ. В однофакторный анализ включали следующие показатели: пол, возраст, наличие артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), инсультов в анамнезе, склонность к табакокурению, наличие типа личности Д, уровень холестерина, прием статинов, значения СЛСИ и ЛПИ. В многофакторный регрессионный анализ включались переменные, для которых значения критерия статистической значимости при однофакторном анализе составляли меньше 0,1. Предварительно проводилось выявление возможных корреляционных связей между предполагаемыми предикторами, затем формировалась многофакторная регрессионная модель с учетом выявленных корреляций. Уровень статистической значимости (p) был принят равным или $< 0,05$.

Результаты

При сопоставлении клинико-анамнестических данных (табл. 1) пациенты обеих групп были сопоставимы между собой почти по всем показателям.

Только число ампутаций в анамнезе было выше у больных с типом личности Д ($p = 0,04$), а также имелась тенденция к большей частоте инсультов в анамнезе ($p = 0,09$) и выявлению сахарного диабета ($p = 0,09$). Среди больных с отсутствием типа Д отмечалась тенденция к более частому наличию симптомов нестабильной стенокардии ($p = 0,07$). Тем не менее по получаемой терапии на догоспитальном и предоперационном этапе группы не различались (табл. 1).

Сравнение данных инструментальных исследований не выявило значимых различий между группами по распространенности коронарного и некоронарного атеросклероза (табл. 2).

Группы были сопоставимы по числу пораженных коронарных артерий, толщине КИМ, значениям ЛПИ и СЛСИ. Структурные параметры левого желудочка по данным ЭХО-КГ в группах также не различались, у больных с типом личности Д отмечено только возрастание размеров правого предсердия и аорты по сравнению с больными без типа личности Д ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно).

В табл. 3 представлены результаты лабораторных исследований. В группе с типом Д наблюдалась достоверно выше концентрация MMP-2 (195 нг/мл против 169 нг/мл, $p = 0,04$) и отношения MMP-2/MMP-9 (3,95 и 2,76, $p = 0,002$).

В группе без типа Д выявлены наибольшие концентрации MMP-9 (62,5 нг/мл против 49,3 нг/мл, $p = 0,03$) и sCD40L (6,25 нг/мл против 4,45 нг/мл,

Таблица 1. Клинико-anamnestические данные больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д

| Показатель | Тип Д, n = 44 | Тип не Д, n = 87 | p |
|--|-------------------|-------------------|------|
| Возраст, Ме [LQ;UQ] | 60 (55,5; 65,5) | 59 (54; 65) | 0,51 |
| Мужчины, n (%) | 34 (77,3) | 71 (81,6) | 0,55 |
| Женщины, n (%) | 10 (22,7) | 16 (18,4) | 0,55 |
| ИМТ, Ме [LQ;UQ] | 28,4 (25,8; 31,3) | 28,4 (24,7; 32,5) | 0,76 |
| Длительность ИБС, Ме [LQ;UQ] | 3 (1; 6,5) | 3 (1; 8) | 0,43 |
| ПИКС, n (%) | 29 (65,9) | 58 (66,6) | 0,93 |
| Нестабильная стенокардия, n (%) | 0 (0) | 7 (8) | 0,07 |
| ЧКВ в анамнезе, n (%) | 7 (15,9) | 7 (8) | 0,16 |
| ЧКВ в рамках ОКС, n (%) | 4 (9,1) | 4 (4,6) | 0,31 |
| ОНМК, n (%) | 6 (13,6) | 4 (4,6) | 0,06 |
| КЭЭ, n (%) | 1 (2,3) | 1 (1,1) | 0,62 |
| АГ, n (%) | 39 (88,6) | 78 (89,6) | 0,85 |
| Длительность АГ, Ме [LQ;UQ] | 10 (2; 15) | 10 (4; 20) | 0,57 |
| Гиперлипидемия, n (%) | 21 (47,7) | 42 (48,3) | 0,95 |
| Курение, n (%) | 11 (25) | 30 (34,5) | 0,26 |
| Стаж курения, Ме [LQ;UQ] | 40 (30; 45) | 35 (30; 40) | 0,40 |
| СД 2 типа, n (%) | 10 (22,7) | 10 (11,5) | 0,09 |
| СД впервые выявленный, n (%) | 2 (4,5) | 2 (2,3) | 0,48 |
| Заболевание периферических артерий, n (%) | 6 (13,6) | 9 (10,3) | 0,57 |
| Ампутации в анамнезе, n (%) | 2 (4,5) | 0 (0) | 0,04 |
| Операции на периферических артериях, n (%) | 0 (0) | 1 (1,1) | 0,47 |
| Ацетилсалициловая кислота догоспитально, n (%) | 26 (59,1) | 62 (71,2) | 0,18 |
| Ацетилсалициловая кислота дооперационно, n (%) | 3 (6,8) | 12 (13,8) | 0,24 |
| Ингибиторы АПФ догоспитально, n (%) | 20 (45,4) | 48 (55,2) | 0,31 |
| Ингибиторы АПФ дооперационно, n (%) | 36 (81,8) | 70 (80,4) | 0,74 |
| В-блокаторы догоспитально, n (%) | 31 (70,4) | 63 (72,4) | 0,88 |
| В-блокаторы дооперационно, n (%) | 43 (97,7) | 82 (94,2) | 0,15 |
| Статины догоспитально, n (%) | 25 (56,8) | 52 (59,7) | 0,79 |
| Статины дооперационно, n (%) | 34 (77,3) | 60 (68,9) | 0,26 |

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, КЭЭ – каротидная эндартерэктомия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СД – сахарный диабет, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство.

$p=0,006$). Показатели липидного обмена оказались выше в группе без типа Д. Так, концентрация общего холестерина в группе без типа Д составила 4,9 ммоль/л против 4,4 ммоль/л в группе с типом Д ($p=0,03$); липопротеины низкой плотности – 3,15 ммоль/л против 2,6 ммоль/л, ($p=0,002$); индекс атерогенности – 4,2 против 3,5, ($p=0,04$).

Результаты логистического регрессионного анализа представлены в табл. 4.

Изначально были выбраны несколько факторов для оценки их влияния на уровень маркеров воспаления (MMP-2, -9 и sCD40L): пол, возраст, СД 2 типа, наличие мультифокального атеросклероза, курение, факт приема статинов, тип личности Д, нестабильная стенокардия и показатели липидного обмена (общий холестерин, липопротеины низкой плотности, индекс атерогенности). Далее проведено выявление возможных корреляционных связей

Таблица 2. Данные инструментального обследования больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д

| Показатель | Тип Д, n = 44 | Не тип Д, n = 87 | p |
|---|-------------------|-------------------|------|
| 1-сосудистое поражение КА, n (%) | 12 (27,3) | 25 (28,7) | 0,37 |
| 2-сосудистое поражение КА, n (%) | 11 (25) | 19 (21,8) | 0,86 |
| 3-сосудистое поражение КА, n (%) | 21 (47,7) | 41 (47,1) | 0,68 |
| Поражение ствола левой КА > 50 %, n (%) | 11 (25) | 16 (18,4) | 0,94 |
| ЛП (см), Ме [LQ;UQ] | 4,3 (4; 4,5) | 4,2 (3,8; 4,6) | 0,45 |
| КСР (см), Ме [LQ;UQ] | 4,05 (3,6; 5,15) | 4 (3,5; 4,7) | 0,41 |
| КДР (см), Ме [LQ;UQ] | 5,7 (5,4; 6,3) | 5,6 (5,3; 6,2) | 0,58 |
| КСО (мл), Ме [LQ;UQ] | 70 (53; 109) | 66 (51; 92) | 0,37 |
| КДО (мл), Ме [LQ;UQ] | 169 (141; 213) | 160 (141; 194) | 0,27 |
| МЖП (см), Ме [LQ;UQ] | 1,1 (1; 1,2) | 1,0 (1,0; 1,2) | 0,40 |
| ЗСЛЖ (см), Ме [LQ;UQ] | 1,1 (1; 1,2) | 1,0 (1,0; 1,2) | 0,35 |
| ПЖ (см), Ме [LQ;UQ] | 1,8 (1,8; 1,8) | 1,8 (1,8; 1,9) | 0,65 |
| ПП (см), Ме [LQ;UQ] | 4,7 (4,3; 5,2) | 4,3 (3,7; 4,6) | 0,03 |
| Ао (см), Ме [LQ;UQ] | 3,6 (3,4; 3,8) | 3,5 (3,3; 3,7) | 0,04 |
| ФВ (%), Ме [LQ;UQ] | 56 (46; 64) | 60 (48; 63) | 0,83 |
| КИМ (мм), Ме [LQ;UQ] | 1,1 (1; 1,3) | 1,1 (0,9; 1,2) | 0,30 |
| ЛПИ справа, Ме [LQ;UQ] | 1,09 (0,97; 1,2) | 1,08 (0,92; 1,16) | 0,29 |
| ЛПИ слева, Ме [LQ;UQ] | 1,07 (0,92; 1,16) | 1,02 (0,92; 1,13) | 0,19 |
| СЛСИ справа | 8,42 ± 1,21 | 8,26 ± 1,67 | 0,60 |
| СЛСИ слева | 8,37 ± 1,40 | 8,32 ± 2,4 | 0,91 |

Примечание: Ао – аорта, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КА – коронарная артерия, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КИМ – комплекс интима/медиа, КСО – конечный систолический объем, КДО – конечный диастолический объем, ЛП – левое предсердие, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МЖП – межжелудочковая перегородка, ПП – правое предсердие, ПЖ – правый желудочек, СЛСИ – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ФВ – фракция выброса.

Таблица 3. Лабораторные показатели больных ИБС с наличием и отсутствием типа личности Д

| Показатель | Тип Д, n = 44 | Не тип Д, n = 87 | p |
|----------------------------------|--------------------|-------------------|-------|
| ММР-2, Ме [LQ;UQ] | 195 (159,7; 233,6) | 169 (129,9; 199) | 0,04 |
| ММР-9, Ме [LQ;UQ] | 49,3 (36,5; 70,6) | 62,5 (46; 75) | 0,03 |
| sCD40L, Ме [LQ;UQ] | 4,45 (1,2; 8,02) | 6,25 (3,6; 9,6) | 0,006 |
| Общий холестерин, Ме [LQ;UQ] | 4,4 (3,9; 5,8) | 4,9 (4,3; 6,3) | 0,03 |
| ХС ЛПНП, Ме [LQ;UQ] | 2,6 (1,9; 3,2) | 3,15 (2,6; 3,9) | 0,002 |
| ХС ЛПВП, Ме [LQ;UQ] | 1,02 (0,84; 1,14) | 0,97 (0,83; 1,14) | 0,75 |
| Триглицериды, Ме [LQ;UQ] | 1,8 (1,14; 2,4) | 1,76 (1,36; 2,3) | 0,81 |
| Индекс атерогенности, Ме [LQ;UQ] | 3,5 (2,5; 4,9) | 4,2 (3; 5,3) | 0,04 |

Примечание: ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ММР – матриксная металлопротеиназа, sCD40L – растворимый CD40-лиганд, ХС – холестерин.

Таблица 4. Результаты множественного логистического регрессионного анализа

| Модель 1. Расчеты множественного логистического регрессионного анализа для MMP-2 | | |
|---|-------------------|-------|
| Курение | 2,92 (1,11–7,71) | 0,03 |
| Тип Д | 3,45 (1,39–8,56) | 0,007 |
| Модель 2. Расчеты множественного логистического регрессионного анализа для MMP-9 | | |
| ОНМК | 6,01 (1,24–29,02) | 0,02 |
| Модель 3. Расчеты множественного логистического регрессионного анализа для sCD40L | | |
| СД 2 типа | 4,95 (1,25–19,6) | 0,02 |

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, MMP – матриксная металлопротеиназа, sCD40L – растворимый CD40-лиганд.

между предполагаемыми предикторами и сформирована регрессионная модель с учетом выявленных корреляций. По результатам многофакторного анализа независимыми предикторами повышения MMP-2 были курение (ОР 2,92; 95%-ный ДИ 1,11–7,73; $p=0,03$) и наличие типа личности Д (ОР 3,45; 95%-ный ДИ 1,39–8,57; $p=0,007$), для sCD40L – наличие СД 2 типа (ОР 4,95; 95%-ный ДИ 1,25–19,61; $p=0,02$). Высокий уровень MMP-9 был ассоциирован с наличием инсульта в анамнезе (ОР 6,02; 95%-ный ДИ 1,25–29,03; $p=0,02$), в меньшей степени – с наличием нестабильной стенокардии (ОР 3,47; 95%-ный ДИ 0,57–21,02; $p=0,17$).

Обсуждение

У больных со стабильной ИБС не отмечено определенных закономерностей во взаимосвязи предрасположенности к психологическому дистрессу и уровнем биомаркеров субклинического воспаления. При типе личности Д выше был уровень MMP-2, но ниже уровень MMP-9 и sCD40L, чем у больных без типа Д.

Полученные результаты оказались неожиданными для нас. Принято считать, что уровень маркеров субклинического воспаления повышен у кардиологических больных с типом личности Д и является одним из механизмов его возможного неблагоприятного влияния на прогноз. Предположение основывалось на данных, полученных преимущественно у больных ХСН [18, 19]. Например, было показано, что тип личности Д является независимым предиктором повышения циркулирующего уровня фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α) (ОР 9,5; 95%-ный ДИ 2,1–43,8; $p=0,004$) и рецепторов ФНО- α (ОР 6,1; 95%-ный ДИ 1,4–25,8; $p=0,01$) [18], у больных ХСН с типом личности Д был выше уровень оксидативного стресса по сравнению с больными без типа Д [20]. Кроме того, у больных ХСН взаимосвязь между

типом личности Д и динамикой физического компонента качества жизни в течение 18 месяцев была опосредована уровнем провоспалительных цитокинов [19].

Схожие закономерности выявлялись и при других проявлениях психологического дистресса. У больных ИБС была показана связь уровня интерлейкина (ИЛ)-6 и высокочувствительного С-реактивного белка (hs-СРБ) с жизненным истощением [21]. С другой стороны, у пациентов с наличием жизненного истощения распространенность типа личности Д была существенно выше (48,7%), чем у больных без такового (7,8%) [22]. В когорте пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний наличие жизненного истощения было ассоциировано как с уровнем ФНО- α , так и с уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [22]. Также при типе личности Д отмечается предрасположенность к развитию депрессии [23], а при наличии симптомов депрессии у пациентов с ХСН существенно выше был уровень ИЛ-6 (медиана 12,8 пг/мл против медианы 11,0 пг/мл; $p=0,02$) и СРБ (медиана 2,4 мг/мл против медианы 2,1 мг/мл; $p=0,03$) по сравнению с пациентами без депрессии. При включении в модель фракции выброса левого желудочка и натрийуретического пептида факторы воспаления (ИЛ-6 и СРБ) были ассоциированы с симптомами депрессии ($\beta=0,18$; $p<0,05$) у данной категории больных [24]. Повышение ИЛ-6 и СРБ также отмечалось у больных ИБС с симптомами депрессии [25].

Однако далеко не во всех работах удавалось ранее проследить взаимосвязи между уровнем психологического дистресса и изученными биомаркерами. В уже упоминавшемся исследовании уровень ИЛ-1 и натрийуретического пептида не имели связи с наличием жизненного истощения у больных с факторами сердечно-сосудистого риска [22]. В законченном недавно исследовании у больных ХСН не выявлено ассоциации уровня

депрессии с такими провоспалительными маркерами как ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-10 [26].

В настоящем исследовании выявлены разнонаправленные изменения в уровне MMP-2 и MMP-9 в группах больных ИБС с типом Д и без него, что неудивительно, поскольку экспрессия и активность MMP-2 и MMP-9 регулируются различными механизмами [27]. Известно, что активность MMP-9 ассоциирована с наличием макрофагов, маркеров нестабильности бляшки вплоть до ее разрыва, и она повышена в пенистых клетках аорты на модели атеросклероза у крыс [28, 29]. В то же время уровень MMP-2 повышается скорее при фиброзе, чем при атероматозе каротидных бляшек [30], поэтому повышенная активность MMP-2 ассоциирована преимущественно с гладкомышечными клетками и, следовательно, со стабилизацией атеросклеротической бляшки [30]. В трансгенных исследованиях было показано, что отсутствие у мышей MMP-2 приводило к снижению накопления гладкомышечных клеток в бляшке [31], а отсутствие MMP-9 снижало размер бляшки и макрофагальную инфильтрацию [32]. Соответственно, терапия, направленная на стабилизацию атеросклеротической бляшки, приводила к повышению уровня MMP-2 и к снижению уровня MMP-9 [33]. Можно предположить, что различия в уровне MMP-2 и MMP-9 в группах свидетельствуют о том, что пациенты без типа Д обследованы в более остром состоянии, чем пациенты с типом личности Д. Это предположение подтверждается и повышением уровня sCD40L у больных без типа личности Д. Как известно, молекула CD40 экспрессируется на клетках эндотелия, CD40L – на активированных Т-клетках, тучных клетках и базофилах. Более выраженная и глубокая экспрессия CD40L наблюдается в поврежденных или склонных к разрыву бляшках, особенно в макрофагах и Т-лимфоцитах, локализующихся в участках воспаления [12].

Уровень биомаркеров у больных ИБС определяется множественными факторами, в число которых, помимо подверженности стрессорным реакциям, относятся нестабильность атеросклеротической бляшки [34], распространенность коронарного

[35, 36] и некоронарного [37, 38] атеросклероза, наличие дислипидемии, получаемая терапия. Поэтому на уровень воспалительных биомаркеров в настоящем исследовании могло оказать влияние формирование потоков больных на операцию КШ. По нашим данным, в группе без типа Д чаще встречались больные с нестабильной стенокардией. В то же время в группе больных с типом Д чаще выявляли различные проявления атеросклероза некоронарных сосудистых бассейнов (острое нарушение мозгового кровообращения, ампутации, стенозы периферических артерий). Также в предыдущих исследованиях нашей научной группы у больных с наличием мультифокального атеросклероза выявлена более частая встречаемость типа личности Д [4]. Это вполне объясняет различие в активности MMP в группах: более высокий уровень MMP-2 у больных с типом Д и более высокий уровень MMP-9 и sCD40L у больных без типа Д (с преобладанием больных с нестабильной стенокардией).

Заключение

У больных со стабильной ИБС тип личности Д выявлен у 33,6 % больных. Наличие типа личности Д было ассоциировано с более высоким уровнем MMP-2. У пациентов без типа Д отмечались более высокие уровни показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин липопротеидов низкой плотности, индекс атерогенности) и повышение уровня MMP-9 и sCD40L. В настоящем исследовании, с одной стороны, не подтверждена взаимосвязь предрасположенности к психологическому дистрессу с провоспалительной активностью у больных ИБС, обследованных перед операцией КШ. С другой стороны, показано, что личностные особенности пациентов у больных ИБС могут приводить к неодинаковому повышению различных провоспалительных медиаторов.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Pedersen SS, Kupper N, Denollet J. Psychological impact and heart disease. In *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine Second Edition*. Edited by A.J. Camm, T.F. Lüscher, and P.W. Serruys, trans. from English ed. by E.V. Shljachto. M.: GEOTAR-Media; 2011:1332-52. Russian (Педерсен С, Куппер Н, Деноллет Ж. Психологические факторы и заболевания сердца. В кн. *Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов*; под ред. А.Дж. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса, пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М.: GEOTAR-Media; 2011:1332-52).
2. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Strike PC, Steptoe A. Type-D personality and cortisol in survivors of acute coronary syndrome. *Psychosom Med*. 2008;70(8):863-8.
3. Compare A, Mommersteeg PM, Faletra F, Grossi E, Pasotti E, Moccetti T, Auricchio A. Personality traits, cardiac risk factors, and their association with presence and severity of coronary artery plaque in people with no history of cardiovascular disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(5):423-30.

4. Sumin AN, Bezdenezbnykh NA, Raikh OI, Karpovich AV, Korok EV, Bokhan YE, Bezdenezbnykh AV, Barbarash OL. Effect of diabetes and psychological distress on the prevalence of the atherosclerotic process. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2011;3:15-21. Russian (Сумин АН, Безденежных НА, Райх ОИ, Карпович АВ, Корок ЕВ, Бохан ЯЕ, Безденежных АВ, Барбараш ОЛ. Влияние сахарного диабета и психологического дистресса на распространенность атеросклеротического процесса. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2011;3:15-21).
5. Khorvasb F, Rabimi M, Bagherian-Sararoudi R, Mousavi SA, Ebneshabidi A, Amirpour A, Mirabdollahi MA. Evaluation of intima media thickness of carotid arteries in 40-60 years old persons with type d personality and its comparison with normal ones. *Int J Prev Med*. 2013;4(Suppl 2):S250-5.
6. Einvik G, Dammen T, Namtvedt SK, Hrubos-Strum H, Randby A, Kristiansen HA, Nordbus IH, Somers VK, Omland T. Type D personality is associated with increased prevalence of ventricular arrhythmias in community-residing persons without coronary heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(5):592-600.
7. Denollet J, Pedersen SS, Vrints CJ, Conraads VM. Predictive value of social inhibition and negative affectivity for cardiovascular events and mortality in patients with coronary artery disease: the type D personality construct. *Psychosom Med*. 2013;75(9):873-81.
8. Bagherian-Sararoudi R, Sanei H, Attari A, Afshar H. Type D personality is associated with hyperlipidemia in patients with myocardial infarction. *J Res Med Sci*. 2012;17(6):543-7.
9. Altmaier E, Emeny RT, Krumsiek J, Lacruz ME, Lukaschek K, Höfner S, Kastenmüller G, Rumpisch-Margl W, Prehn C, Mobney RP, Evans AM, Milburn MV, Illig T, Adamski J, Theis F, Subre K, Ladwig KH. Metabolomic profiles in individuals with negative affectivity and social inhibition: a population-based study of Type D personality. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(8):1299-309.
10. Antoniadou C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Stefanadis C. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(8):669-77.
11. Katsaros KM, Kastl SP, Zorn G, Maurer G, Wojta J, Huber K, Christ G, Speidl WS. Increased restenosis rate after implantation of drug-eluting stents in patients with elevated serum activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3(1):90-7.
12. Arabidze GG. Clinical immunology atherosclerosis - from theory to practice. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2013;1:4-19. Russian (Арабидзе ГГ. Клиническая иммунология атеросклероза - от теории к практике. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2013;1:4-19).
13. Tavlueva EV, Jarkovskaja AP, Barbarash OL. The relationship of diabetes with pro-inflammatory status in men and women with STEMI. *Kompleksnye problemy serdечно-sosudistykh zabolevanij*. 2014;1:42-6. Russian (Тавлуева ЕВ, Ярковская АП, Барбараш ОЛ. Взаимосвязь сахарного диабета с провоспалительным статусом у женщин и мужчин с ИМПИСТ. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2014;1:42-6).
14. Halim SA, Neely ML, Pieper KS, Shah SH, Kraus WE, Hauser ER, Califf RM, Granger CB, Newby LK. Simultaneous consideration of multiple candidate protein biomarkers for long-term risk for cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015 Feb;8(1):168-77. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000490. Epub 2014 Nov 24.
15. Kop WJ, Weissman NJ, Zhu J, Bonsall RW, Doyle M, Stretch MR, Glaes SB, Krantz DS, Gottdiener JS, Tracy RP. Effects of acute mental stress and exercise on inflammatory markers in patients with coronary artery disease and healthy controls. *Am J Cardiol*. 2008;101(6):767-73.
16. Von Känel R, Barth J, Kohls S, Saner H, Znoj H, Saner G, Schmid JP. Heart rate recovery after exercise in chronic heart failure: role of vital exhaustion and type D personality. *J Cardiol*. 2009;53(2):248-56.
17. Nikolic VN, Jevtic-Stoimenov T, Stokanovic D, Milovanovic M, Velickovic-Radovanovic R, Pesic S, Stoiljkovic M, Pesic G, Ilic S, Deljanin-Ilic M, Marinkovic D, Stefanovic N, Jankovic SM. An inverse correlation between TNF alpha serum levels and heart rate variability in patients with heart failure. *J Cardiol*. 2013;62(1):37-43.
18. Denollet J, Conraads VM, Brutsaert DL, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ. Cytokines and immune activation in systolic heart failure: the role of Type D personality. *Brain Behav Immun*. 2003;17(4):304-9.
19. Mommersteeg PM, Pelle AJ, Ramakers C, Szaby BM, Denollet J, Kupper N. Type D personality and course of health status over 18 months in outpatients with heart failure: multiple mediating inflammatory biomarkers. *Brain Behav Immun*. 2012;26(2):301-10.
20. Kupper N, Gidron Y, Winter J, Denollet J. Association between type D personality, depression, and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Psychosom Med*. 2009;71(9):973-80.
21. Janszky I, Lekander M, Blom M, Georgiades A, Ahnve S. Self-rated health and vital exhaustion, but not depression, is related to inflammation in women with coronary heart disease. *Brain Behav Immun*. 2005;19:555-63.
22. Meyer T, Stanske B, Kochen MM, Cordes A, Yüksel I, Wachter R, Lørs C, Scherer M, Binder L, Pieske B, Herrmann-Lingen C. Elevated serum levels of interleukin-10 and tumor necrosis factor [corrected] are both associated with vital exhaustion in patients with cardiovascular risk factors. *Psychosomatics*. 2010;51(3):248-56.

23. Kupper N, Pedersen SS, Huffer S, Saner H, Oldridge N, Denollet J. Cross-cultural analysis of type D (distressed) personality in 6222 patients with ischemic heart disease: a study from the International HeartQoL Project. *Int J Cardiol.* 2013;166(2):327-33.
24. Jobansson P, Lesman-Leegte I, Svensson E, Voors A, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T. Depressive symptoms and inflammation in patients hospitalized for heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(6):1053-9.
25. Duijvis HE, de Jonge P, Penninx BW, Na BY, Cohen BE, Whooley MA. Depressive symptoms, health behaviors, and subsequent inflammation in patients with coronary heart disease: prospective findings from the heart and soul study. *Am J Psychiatry.* 2011;168(9):913-20.
26. Brouwers C, Kupper N, Pelle AJ, Szaby BM, Westerhuis BL, Denollet J. Depressive symptoms in outpatients with heart failure: importance of inflammatory biomarkers, disease severity and personality. *Psychol Health.* 2014;29(5):564-82.
27. Xie Z, Singh M, Singh K. Differential regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression and activity in adult rat cardiac fibroblasts in response to interleukin-1beta. *J Biol Chem.* 2004;279(38):39513-9.
28. Raffetto JD, Khalil RA. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:346-59.
29. Newby AC, George SJ, Ismail Y, Johnson JL, Sala-Newby GB, Thomas AC. Vulnerable atherosclerotic plaque metalloproteinases and foam cell phenotypes. *Thromb Haemost.* 2009;101(6):1006-11.
30. Sluijter JP, Pulsikens WP, Schoneveld AH, Velema E, Strijder CF, Moll F, de Vries JP, Verbeijen J, Hanemaaijer R, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke.* 2006;37(1):235-9.
31. Kuzuya M, Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Itohara S, Iguchi A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(5):1120-5.
32. Luttun A, Lutgens E, Manderveld A, Maris K, Collen D, Carmeliet P, Moons L. Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation.* 2004;109(11):1408-14.
33. Lupia E, Zheng F, Grosjean F, Tack I, Doublier S, Elliot SJ, Vlassara H, Striker GE. Pentosan polysulfate inhibits atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: differential modulation of metalloproteinase-2 and -9. *Lab Invest.* 2012;92(2):236-45.
34. Tretjakovs P, Jurka A, Bormane I, Mikelsons I, Elksne K, Krievina G, Reibmane D, Verbovenko J, Babs G. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. *Clin Chim Acta.* 2012;413(1-2):25-9.
35. Gotsman I, Stabholz A, Planer D, Pugatsch T, Lapidus L, Novikov Y, Masrawa S, Soskolne A, Lotan C. Serum cytokine tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 associated with the severity of coronary artery disease: indicators of an active inflammatory burden? *Isr Med Assoc J.* 2008;10(7):494-8.
36. Pavlunina TO, Shuvalova YA, Kaminnaya VI, Kaznacheeva EI, Tutunov VS, Margieva OV, Moskalenko SA, Kaminni AI. Interleukin-6 and high density lipoprotein cholesterol levels association with atherosclerotic lesions severity in coronary arteries. *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias.* 2013;4:57-61. Russian (Павлунина ТО, Шувалова ЮА, Каминная ВИ, Казначеева ЕИ, Тутунов ВС, Маргиева ОВ, Москаленко СА, Каминный АИ. Ассоциация уровней интерлейкина-6 и холестерина липопротеидов высокой плотности с тяжестью атеросклеротического поражения коронарных артерий. *Атеросклероз и дислипидемии.* 2013;4:57-61).
37. Barbarash OL, Zykov MV, Kashtalap VV, Gruzdeva OV, Berns SA, Karetnikova VN, Barbarash LS. Evaluation of inflammation factors in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multifocal atherosclerosis. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya.* 2010;6:20-6. Russian (Барбараш ОЛ, Зыков МВ, Каушалов ВВ, Груздева ОВ, Бернс СА, Каретникова ВН, Барбараш ЛС. Оценка факторов воспаления у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и наличием мультифокального атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2010;6:20-6).
38. Signorelli SS, Anzaldi M, Fiore V, Simili M, Puccia G, Libra M, Malaponte G, Neri S. Patients with unrecognized peripheral arterial disease (PAD) assessed by ankle-brachial index (ABI) present a defined profile of proinflammatory markers compared to healthy subjects. *Cytokine.* 2012;59(2):294-8.