

© Наріжна А. В.

УДК 616. 1+616. 61]-008. 6-092:612. 017. 1:[616. 12-008. 64-036. 12+616. 379-008. 64]

Наріжна А. В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОФІБРОТИЧНИХ І АНТИФІБРОТИЧНИХ МАРКЕРІВ У ПРОГРЕСУВАННІ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ 2 ТИПУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет (м. Харків)

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № держ. реєстрації 0111U001395.

Вступ. Незважаючи на успіхи у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність пацієнтів залишається високою та сягає 20% протягом 1 року [2,5,8]. Згідно результатів досліджень до факторів, які мають негативний вплив на прогноз, відносять наявність супутніх захворювань. Коморбідними станами, які найбільш часто зустрічаються у хворих на ХСН, – є цукровий діабет (ЦД) [6,7,9]. За результатами дослідження, яке включало більш 1 млн дорослого населення США, ХСН та ЦД незалежно один від одного збільшують ризик смерті 50-100%, а їх комбінація – на 300% [1,10]. Silverberg із співавторами стверджують, що взаємовідносини між серцем та нирками, є взаємно спрямованими. Такі відносини було описано в рамках кардіоренального синдрому [11,12].

Багато робіт присвячено оцінці маркерів фіброзу у хворих з ХСН. Проте питання, щодо характеру балансу фібротичних і антифібротичних маркерів у хворих на ХСН за наявності або відсутності ЦД 2 типу, до теперішнього часу залишається майже невивченим [4,9].

Метою роботи було дослідити рівень фібротичних на підставі визначення моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1) і антифібротичних маркерів на підставі визначення матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9) у хворих з кардіоренальним синдромом 2 типу (КРС 2 типу) на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН) залежно від наявності цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), а також проаналізувати характер взаємозв'язків між процесами фіброгенезу, фібролізу і функціональним станом нирок.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 80 хворих на ХСН II – III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які знаходились на лікуванні у кардіологічному відділенні Харківської міської

клінічної лікарні №27 (середній вік $65,13 \pm 8,66$ років). До першої групи увійшли 46 хворих на ХСН з діагностованим ЦД 2 типу, до другої – 34 хворих на ХСН без ЦД. Із дослідження було виключено хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарду.

ФК ХСН встановлювали згідно класифікації Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). Наявність ЦД встановлювали згідно Американської діабетичної Асоціації (American Diabetes Association – ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD).

З числа обстежених ХСН II ФК мали 56 хворих, III ФК – 24 хворих. Серед пацієнтів I групи ХСН II ФК діагностовано у 34 хворих, III ФК – 12 хворих. У хворих 2 групи ХСН II ФК визначено у 22 хворих, III ФК – 21 хворих.

Всім хворим виконано клінічний та біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), яку розраховували за допомогою формули Cockcroft-Gault. Пацієнтам виконано інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі. MCP-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MCP-1» (eBiocience, Austria). MMP-9 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MMP-9» (eBiocience, Austria). Альбумін сечі визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «ГРАНУМ in vitro». β_2 – мікроглобулін сечі визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «ORGENTEC GmbH, Germany». Статистична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакету статистичних програм «Microsoft Excel». Дані представлено у вигляді середніх величин та похибки середнього. Статистична значимість різних середніх визначалася за критерієм F-Фішера. Аналіз взаємозв'язків проведено за допомогою кореляції Спірмена (r).

Результати досліджень та їх обговорення. У пацієнтів з КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу спостерігається вірогідне зростання MCP-1 і MMP-9 на 29,49% і 12,5% відповідно порівняно з пацієнтами без ЦД 2 типу (табл.). Аналіз функціонального стану нирок у пацієнтів досліджувальних груп показав,

Таблиця
Показники МСР-1, ММР-9, β_2 –
мікроглобуліна та альбуміна сечі у хворих
на ХСН за наявності або відсутності
ЦД 2 типу

Показник	Хворі на ХСН та ЦД 2 типу (n=45)	Хворі на ХСН без ЦД 2 типу (n=35)
МСР-1, пг/мл	4,61 ± 2,5*	3,56 ± 2,9
ММР-9, пг/мл	39,6 ± 2,1*	35,2 ± 1,6
β_2 – МГ, мкг/мл	0,36 ± 0,04*	0,26 ± 0,9
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	51,89 ± 2,79*	85,39 ± 2,58
альбумін сечі, мг/л	92,5 ± 7,64*	20,25 ± 1,42

Примітка: * - $p \leq 0,05$ при співставленні хворих ХСН з ЦД 2 типу та без нього.

що рівень ШКФ вірогідно знижувався у хворих з ЦД 2 типу та ХСН при зіставленні з хворими без ЦД 2 типу, а рівень альбуміна сечі та β_2 – мікроглобуліна достовірно зростає на 356% і 38,46% відповідно.

З метою визначення наявності і характеру взаємозв'язків між параметрами функціонального стану нирок і маркерами фіброгенезу та фібролізу використано кореляції. У хворих на ХСН з ЦД 2 типу виявлено прямий зв'язок між альбуміном сечі і ММР-9 ($r=0,31$, $p < 0,05$), альбуміном сечі і МСР-1 ($r=0,34$, $p < 0,05$). Що стосується ШКФ, знайдено зворотній зв'язок між ШКФ і ММР-9, ШКФ і МСР-1, рівень β_2 – мікроглобуліна з маркерами фібролізу і фіброгенезу вірогідних зв'язків не виявлено.

Виявлені зв'язки свідчать про наростання активності фібротичних і антифібротичних факторів (за даними МСР-1 і ММР-9) з прогресуванням гломерулярної дисфункції нирок. Особливо слід зазначити роль МСР-1, який, за даними [9] більш ніж в 5 разів підвищував даний показник у хворих ЦД 2 типу порівняно з хворими без ЦД 2 типу. МСР-1 виявив предикторні властивості щодо зниження фільтраційної функції нирок у пацієнтів з

діабетичними ураженням нирок. У нашій роботі залученість МСР-1 в процеси ренального пошкодження підтверджується його негативними кореляціями з ШКФ, що не суперечить даним світової медичної літератури. МСР-1 розглядається як індикатор ниркового пошкодження в осіб з нефропатією будь-якого генезу [3,9]. Цей чинник виявив зв'язки з імунозапальною активністю за рахунок прозапальної цитокинової ланки, представленої інтерлейкіном-1 β , у хворих з КРС на тлі ХСН і ЦД 2 типу, що було детально описано нами раніше [9]. МСР-1 безпосередньо здатний активувати резидентні ниркові клітки. Це, у свою чергу, викликає у відповідь запальні реакції з індукцією цитокинів і експресією молекул адгезії в нирках, що визначає новий аспект патогенетичного механізму прогресу хронічної хвороби нирок.

Таким чином, проведене дослідження показало наявність зв'язків між маркерами фібролізу і фібринолізу і функціональним станом нирок у пацієнтів на ХСН з ЦД 2 типу.

Висновки. У хворих на ХСН і ЦД 2 типу визначено високу активність фібротичних (МСР-1) і антифібротичних (ММР-9) факторів порівняно без ЦД 2 типу.

Наявність ЦД 2 типу у хворих на ХСН характеризується зниженням ниркової функції, що більш виразно проявляється у розвитку тубулоінтерстиціальних уражень, ніж канальцевої дисфункції.

Прогресування ниркової дисфункції за рахунок тубулоінтерстиціального ураження асоціюється з високими концентраціями МСР-1 і ММР-9, що свідчить про залучення індикаторів фіброзу і фібролізу до прогресування КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується визначити наявність та характер зв'язків між фібротичними і антифібротичними факторами з типами ремоделювання міокарду у хворих з кардіоренальним синдромом на тлі ХСН і ЦД 2 типу.

Література

1. Курумова К. О. Факторы фиброза, эндотелиальной дисфункции и гемостаза у больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек / К. О. Курумова // ФГУ Международный эндокринологический журнал. – 2010. – № 8. – С. 32.
2. Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – № 3, Т. 3. – С. 92-96.
3. Ромаданова О. І. Кардіоренальний синдром: рівень моноцитарного хемоатрактантного протеїну (МСР-1) залежно від генезу гломерулярних уражень та його динаміка під впливом комплексного лікування / О. І. Ромаданова, А. В. Наріжна // Вісник проблем медицини. – 2013. – № 3. – С. 162-167.
4. Семидоцька Ж. Д. Клініко-патогенетичні взаємозв'язки між цитокиновим профілем та чинниками прогресування хронічної хвороби нирок при цукровому діабеті / Ж. Д. Семидоцька, О. І. Ромаданова // Імунологія та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С. 192-193.
5. Ибрагимова О. Ю. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / О. Ю. Ибрагимова., Н. Х., Хафизов, Т. В. Моругова // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – Т. 72, № 5. – С. 40-44.
6. Bradley A. B. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / A. B. Bradley, R. G. Steven // The New England Journal of Medicine. – 2013. – P. 2293-2304.
7. Graham U. M. Diabetic nephropathy and chronic kidney disease at a busy diabetes clinic: A study of Outpatient Care and suggestions for improved care pathways at a subspecialty specialist diabetic renal clinic / U. M. Graham, G. M. Magee, S. J. Hunter [et al.] // Ulster Med. Journal. – 2010. – Suppl. 79, № 2. – P. 57-61.
8. Hatamizadeh P. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G. C. Fonarow, M. J. Budoff [et al.] // Nat. Rev. Nephrol. – 2012. – № 3. – P. 279.

9. Kravchun P. Monocyte chemo attractant protein-1 in patients with chronic heart failure of different functional class with type 2 diabetes / P. Kravchun, A. Narizhna, N. Ryndina // Georgian medical news – 2014. – №6. – P. 231-233.
10. McMurray J. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / J. McMurray, S. Adamopoulos, S. D. Anker [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2012. – № 14. – P. 803–869.
11. Wettinger S. B. High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells / S. B. Wettinger, C. J. Doggen, C. A. Spek [et al.] // Blood. – 2005. – Vol. 1, № 105 (5). – P. 2000-2006.
12. van der Meer P. Renal dysfunction in chronic heart failure. / P. van der Meer, D. J. van Veldhuisen // Heart. – 2009. – №95. – P. 1808–1812.

УДК 616. 1+616. 61]-008. 6-092:612. 017. 1:[616. 12-008. 64-036. 12+616. 379-008. 64]

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПРОФІБРОТИЧНИХ І АНТИФІБРОТИЧНИХ МАРКЕРІВ У ПРОГРЕСУВАННІ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ 2 ТИПУ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ І ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Наріжна А. В.

Резюме. Незважаючи на успіхи у лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), смертність пацієнтів залишається високою та сягає 20 % протягом 1 року. Коморбідними станами, які найбільш часто зустрічаються у хворих на ХСН, – є цукровий діабет (ЦД). Silverberg із співавторами стверджують, що взаємовідносини між серцем та нирками, є взаємно спрямованими. Такі відносини було описано в рамках кардіоренального синдрому.

Метою було дослідити рівень фібротичних (на підставі визначення моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (MCP-1)) і антифібротичних маркерів (на підставі визначення матриксної металопротеїнази-9 (MMP-9)) у хворих з кардіоренальним синдромом 2 типу (КРС 2 типу) на тлі хронічної серцевої недостатності (ХСН) залежно від наявності цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу), а також проаналізувати характер взаємозв'язків між процесами фіброгенезу, фібролізу і функціональним станом нирок.

У хворих на ХСН і ЦД 2 типу визначено високу активність фібротичних (MCP-1) і антифібротичних (MMP-9) факторів порівняно без ЦД 2 типу. Наявність ЦД 2 типу у хворих на ХСН характеризується зниженням ниркової функції, що більш виразно проявляється у розвитку тубулоінтерстиціальних уражень, ніж канальцевої дисфункції.

Прогресування ниркової дисфункції за рахунок тубулоінтерстиціального ураження асоціюється з високими концентраціями MCP-1 і MMP-9, що свідчить про залучення індикаторів фіброзу і фібролізу до прогресування КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, кардіоренальний синдром, фібротичні і антифібротичні маркери.

УДК 616. 1+616. 61]-008. 6-092:612. 017. 1:[616. 12-008. 64-036. 12+616. 379-008. 64]

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ И АНТИФИБРОТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПРОГРЕССЕ КАРДИОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА 2 ТИПА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

Наріжня А. В.

Резюме. Несмотря на успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), смертность пациентов остается высокой и достигает 20 % в течение 1 года. Сахарный диабет (СД) является наиболее часто встречающимся коморбидным состоянием у больных ХСН. Silverberg с соавторами утверждают, что взаимоотношения между сердцем и почками являются взаимно направленными. Такие отношения были описаны в рамках кардиоренального синдрома.

Целью работы явилось исследование уровня фибротических (на основании определения моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 (MCP-1)) и антифибротических маркеров (на основании определения матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9)) у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа (КРС 2 типа) на фоне хронической сердечной недостаточности (ХСН) в зависимости от наличия сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), а также проанализировать характер взаимосвязей между процессами фиброгенеза, фибролиза и функциональным состоянием почек.

У больных ХСН и СД 2 типа определено высокую активность фибротических (MCP-1) и антифибротических (MMP-9) факторов в сравнении с пациентами без СД 2 типа. Наличие СД 2 типа у больных ХСН характеризуется снижением почечной функции, которая более выразительно проявляется в развитии тубулоинтерстициальных поражений, чем канальцевой дисфункции. Прогресс почечной дисфункции за счет тубулоинтерстициального поражения ассоциируется с высокими концентрациями MCP-1 и MMP-9, что свидетельствует о вовлечении индикаторов фиброза и фибролиза в прогрессирование КРС 2 типа на фоне ХСН и СД 2 типа.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, кардиоренальный синдром, фибротические и антифибротические маркеры.

UDC 616. 1+616. 61]-008. 6-092:612. 017. 1:[616. 12-008. 64-036. 12+616. 379-008. 64]

Relationship Profibrotic and Antifibrotic Markers in Progress Cardiorenal Syndrome 2 Type on a Background of Chronic Heart Failure and Diabetes 2 Type

Narizhnaya A. V.

Abstract. Despite on advances in the treatment of chronic heart failure (CHF), the mortality rate of patients remains high, reaching 20% during one year.

According to studies, the presence of comorbidities have a negative impact on prognosis. Comorbid conditions which are most common in patients with chronic heart failure are diabetes mellitus (DM)

According to a study of over 1 million adults of USA, CHF and DM independently increases the risk of death of 50-100% and combinations thereof – 300%. Silverberg with co-authors say that the relationship between the heart and kidney has interrelation. Such relationships have been described within the cardiorenal syndrome.

Many works devoted to the evaluation of markers of fibrosis in patients with chronic heart failure. However, the question as to the nature and balance fibrotic and antifibrotic markers in patients with chronic heart failure, with or without type 2 diabetes, still remains almost unexplored.

80 patients with CHF II – III FC were examined due to coronary heart disease (CHD) who were treated at the cardiology department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27 (mean age 65, 13 ± 8,66 years). The first group had 46 patients with CHF diagnosed with type 2 diabetes, the second group had 34 patients with CHF without diabetes. Research acute coronary syndrome, acute myocardial infarction were excluded in investigation.

CHF FC established classification of the New York Heart Association (NYHA). The presence of diabetes was adjusted according to the American Diabetes Association (American Diabetes Association – ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (European Association for the Study of Diabetes – EASD).

56 patients had CHF FC II, 24 patients – FC III. CHF FC II was diagnosed in 34 patients in 1st group, FC III – in 12 patients. 22 patients in 2nd group had CHF FC II and 21 patients – FC III.

All the patients underwent clinical and biochemical blood tests. Renal function was investigated by glomerular filtration rate (GFR), which was calculated using the formula Cockcroft-Gault. Patients underwent instrumental tests: ECG, echocardiography Doppler mode. MCP-1 were determined by ELISA using a reagent kit “human MCP-1” (eBiocience, Austria).

MMP-9 was determined by ELISA using a reagent kit «HUMAN MMP-9» (eBiocience, Austria). Urine albumin was measured by ELISA using a reagent kit “Granum in vitro». β2 – microglobulin urine were determined by ELISA using a reagent kit «ORGENTEC GmbH, Germany».

The aim is to investigate the level of markers based on the determination fibrotic monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), and antifibrotic markers based on the determination of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with cardiorenal syndrome type 2 (CRS type 2) with chronic heart failure (CHF), depending on the presence of type 2 diabetes (T2DM), and to analyze the nature of the relationship between the processes of fibrogenesis, fibrolysis and renal function.

Patients with chronic heart failure and type 2 diabetes have the high activity fibrotic (MCP-1) and antifibrotic (MMP-9) factors compared with factors without type 2 diabetes. The presence of type 2 diabetes in patients with chronic heart failure is characterized by decreased renal function, which is more clearly seen in the development of tubulointerstitial lesions than tubular dysfunction. Progression of renal dysfunction was associated with high concentrations of MCP-1 and MMP-9 due tubulointerstitial lesions, which indicating about the involvement of fibrosis and fibrinolytic indicators in the progression of type 2 RNC based on CHF and type 2 diabetes.

Keywords: chronic heart failure, diabetes, cardiorenal syndrome, fibrotic and antifibrotic markers.

Рецензент – проф. Катеренчук І. П.

Стаття надійшла 15. 08. 2014 р.