

А.Н. Путятин, Л.Б. Ким

Биохимические маркеры постинфарктного заместительного фиброза у мужчин различного возраста

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, Новосибирск, 630117, ул. Тимакова, 2, lenkim@soramn.ru

УДК 616.127-005.8:616-003.9:616-055.1
БАК 14.01.05

Поступила в редакцию
4 июля 2011 г.

© А.Н. Путятин,
Л.Б. Ким, 2011

При инфаркте миокарда (ИМ) замещение очага некроза происходит в процессе репаративного фиброза (РФ), протекающего с обязательным вовлечением основных компонентов внеклеточного матрикса. Возрастные особенности клинического течения ИМ, развитие осложнений могут быть обусловлены различной биохимической манифестацией РФ. Было обследовано 72 больных ИМ мужского пола (29–69 лет). Для изучения постинфарктного РФ оценивали содержание основных компонентов ВМ – общий, свободный и пептидносвязанный гидроксипролин в моче, гликозаминогликаны и фибронектин в сыворотке крови. Исследование показало, что течение постинфарктного РФ имеет возрастные особенности. Ключевые слова: инфаркт миокарда; биохимические маркеры репаративного фиброза.

В структуре заболеваемости и смертности населения сердечно-сосудистые заболевания на протяжении последних десятилетий занимают лидирующее положение [1] на фоне глобального старения населения. Заболеваемость инфарктом миокарда варьирует в широких пределах в зависимости от пола и возраста. Так, у мужчин 30–39 лет регистрируется 1 случай ИМ на 1 000 чел., а в возрастной группе 60–64 года – до 18 случаев на 1 000 чел. [2]. Такая же закономерность наблюдается и за рубежом [14]. В 65–69 лет ИМ встречается у 7,8 на 1 000 чел./год, в то время как в 85 лет и старше – 25,6 на 1 000 чел./год. Госпитальная смертность от ИМ составляет в среднем около 10%, причем в ведущих клиниках этот показатель приближается к 5%, тогда как во многих регионах России достигает 15% [1].

Известно, что патоморфологические изменения сердечно-сосудистой системы, выраженность которых прогрессирует с возрастом, являются причиной изменения клиники и течения ИБС в целом и ИМ в частности [6]. Доказано, что с каждой декадой возрастает степень коронарного атеросклероза, гипертрофии миокарда [6, 13], следствием чего является изменение реактивности соединительнотканного компонента сердца, обозначаемого в последние годы как внеклеточный матрикс (ВМ) [11]. Внеклеточный матрикс выполняет ряд важных функций, который определяет адаптивно-регенераторные и пластичес-

кие возможности сердца. При этом ВМ рассматривается как промежуточная среда, осуществляющая функции транспорта газов, ионов и метаболитов между цито-плазмой кардиомиоцитов и кровью. При ИМ замещение очага некроза рубцовой тканью происходит в процессе репаративного фиброза, протекающего с обязательным вовлечением основных компонентов ВМ. Данный процесс, основанный на клинко-морфологических изменениях, претерпевает ряд фаз в течение постинфарктного РФ [3].

В свою очередь возрастные особенности клинического течения ИМ, развитие осложнений могут быть связаны с модификацией РФ, однако эти связи слабо изучены. Цель работы – изучить особенности изменения биохимических маркеров основных компонентов внеклеточного матрикса при формировании постинфарктного репаративного фиброза у мужчин в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С информированного согласия больных обследовали 72 мужчин. В зависимости от возраста все больные были разделены по десятилетиям на 3 группы: 1-ю группу (А) составили больные до 49 лет ($n = 26$, средний возраст (СВ) – $43,96 \pm 0,95$ лет), 2-ю группу (Б) – от 50 до 59 лет ($n = 20$, СВ – $53,05 \pm 0,59$ лет), 3-ю группу (В) – от 60 до 69 лет ($n = 26$, СВ – $64,73 \pm 0,56$ лет). При

поступлении в стационар у 86% больных диагностировали ИМ с зубцом Q, у 14% ИМ без зубца Q. У 76% больных был первичный ИМ, 24% – повторный ИМ. ИМ передней стенки был у 51% больных, нижней – 46%, боковой – 3%. У 67% ИМ развился на фоне артериальной гипертонии, 11% – сахарного диабета типа 2, 8% – цереброваскулярных заболеваний. Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, результатов клинического осмотра, измерения биохимических маркеров некроза кардиомиоцитов и функциональных методов оценки сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, ЭхоКГ).

Постинфарктный РФ оценивали по ряду биохимических маркеров ВМ. Определяли суммарное содержание в сыворотке крови (ГАГ, г гексоз/л) орциновым методом [4]. Содержание свободного (сГОП) и пептид-носвязанного ГОП (пГОП, мкг/мл) в моче определяли по П.Н. Шараеву с соавт. [8]. Измерения проводили на спектрофотометре PD-303S Apel («Apel Co. Ltd», Япония). Концентрацию ФН (мг/л) определяли методом ИФА с помощью тест-системы производства («Имтек», Россия) на плащечном ридере Multiscan MCC/340 («LabSystems», Финляндия). Для выявления особенностей динамики РФ маркеры оценивали в следующие сроки. При поступлении (первые трое суток, 1-я фаза), в процессе лечения – на 10–12-е сутки (2-я фаза), перед выпиской больного из стационара на 20-е – 23-и сутки (3-я фаза).

Результаты исследования были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова – Смирнова. В случае нормального распределения значений применяли параметрический t-критерий Стьюдента. Для значений, закон распределения которых отличался от нормального, был применен непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп по трем фазам РФ использовали парный критерий Вилкоксона. Данные представлены как средняя арифметическая величина и стандартная ошибка средней ($M \pm m$). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования было установлено, что концентрация ГАГ в сыворотке крови во всех группах в 1-ю фазу РФ была повышенной (табл.), что свидетельствует об интенсивности деградации протеогликанов ВМ. В последующем отмечали снижение, выраженность которого зависела от возраста больных. Так, если в группе Б наблюдали заметное снижение во 2-ю и 3-ю фазы ($p = 0,009$), причем концентрация ГАГ была в 3-ю фазу ниже, чем во 2-ю ($p = 0,005$), то у больных группы А и В во 2-ю и 3-ю фазы РФ концентрация ГАГ тоже снижалась, но подобное снижение не достигло уровня статистически значимого различия (таблица). Анализ концентрации ФН в сыворотке крови выявил различие в динамике РФ у больных в возрастных группах. В группе А увеличение концентрации ФН отмечали

во 2-ю фазу РФ, но в 3-ю фазу РФ – снижение ($p = 0,033$). В группе Б максимальное содержание ФН тоже наблюдали во 2-ю фазу РФ, и оно статистически значимо отличалось от концентрации ФН в 1-ю фазу РФ ($p = 0,033$). В группе В максимальное содержание ФН зарегистрировали уже в 1-ю фазу РФ, в последующем наблюдали статистически значимое постепенное снижение в 3-ю фазу ($p = 0,008$), что можно объяснить возрастной особенностью реактивности ВМ. Выявленное относительно 2-й низкое значение ФН в 1-ю фазу в группах А и Б можно объяснить переходом сывороточного ФН в ткани – в места повреждения, поскольку известно, что ФН в сыворотке крови и тканях представляет единую замкнутую систему [10].

Кроме того, при оценке концентрации ФН в сыворотке крови выявили межгрупповые различия. В 1-ю фазу РФ в группах А ($p = 0,024$) и В ($p = 0,021$) содержание ФН было выше относительно группы Б. Во 2-ю фазу в группе В отмечено сниженное содержание относительно группы А ($p = 0,05$). Результаты оценки метаболизма коллагена по содержанию оГОП, сГОП и пГОП в моче представлены в таблице. Содержание оГОП во всех группах в 1-ю фазу было повышенным, причем в группе А статистически значимо выше по сравнению с данными 3-й фазы ($p = 0,021$), а в группе В относительно 2-й фазы ($p = 0,003$). У больных в группе А снижение оГОП в динамике РФ обусловлено уменьшением сГОП, а содержание пГОП в 1-ю фазу было выше, чем в 3-ю фазу ($p = 0,005$). У больных группы Б тоже наблюдали снижение сГОП по мере развития РФ, но оно не привело к снижению оГОП, поскольку содержание пГОП оставалось практически без изменения во все фазы РФ.

У больных группы В содержание оГОП было максимальным в 1-ю фазу РФ ($p = 0,003$), что было обусловлено высоким содержанием пГОП и сГОП, но в последующие фазы, особенно во 2-ю, концентрация резко снижалась ($p = 0,003$ и $p = 0,007$, соответственно). В то время как в группах А и Б наблюдали постепенное снижение сГОП, а содержание пГОП приближалось к уровню 1-й фазы.

Таким образом, изучение биохимических маркеров РФ у больных ИМ показало, что процесс формирования рубцовой ткани характеризуется возрастными особенностями. В группе А и Б интенсивность разрушения коллагена постепенно замедляется, тогда как образование коллагена имеет тенденцию к снижению в 3-ю фазу, но в 1-ю и 2-ю остается на одном уровне. В результате скорость синтеза коллагена в группах А и Б преобладает над процессом разрушения его в динамике РФ.

Для группы В характерна высокая скорость образования и разрушения коллагена в 1-ю фазу, которая сменяется резким снижением во 2-ю фазу РФ. Такое соотношение метаболитов коллагена в группе В наряду с особенностями сочетания факторов риска, возраст-обусловленной фоновой патологии [7] может объяснить более частое развитие осложнений ИМ и высокую госпитальную летальность у пожилых больных

Содержание
гликозаминогликанов,
фибронектина и форм
гидроксипролина
у больных ИМ

Фазы репаратив- ного фиброза	Группы больных			p
	до 49 лет	50–59 лет	60–69 лет	
	A	Б	В	
ГАГ в сыворотке крови, г гексоз/л				
1 фаза (1)	0,08±0,01	0,09±0,02	0,08±0,02	
2 фаза (2)	0,07±0,01	0,07±0,01	0,06±0,006	
3 фаза (3)	0,07±0,02	0,03±0,004	0,05±0,01	
p		1–3, p = 0,009 2–3, p = 0,005		
ФН в сыворотке крови, мг/л				
1 фаза (1)	434,52±52,28	246,25±43,68	450,12±62,58	A–Б, p = 0,024 Б–В, p = 0,021
2 фаза (2)	594,71±81,32	460,42±77,46	397,24±53,06	A–Б, p = 0,050
3 фаза (3)	387,31±67,07	302,89±71,99	249,42±59,94	
p	2–3, p = 0,033	1–2, p = 0,033	1–3, p = 0,008	
оГОП в моче, мкг/мл				
1 фаза (1)	30,31±4,02	27,15±3,36	41,52±5,68	Б–В, p = 0,054
2 фаза (2)	25,73±3,78	25,61±2,60	17,97±2,04	Б–В, p = 0,027
3 фаза (3)	18,98±2,53	22,08±3,95	23,76±3,20	
p	1–3, p = 0,021		1–2, p = 0,003	
свГОП в моче, мкг/мл				
1 фаза (1)	11,21±1,69	9,74±1,15	14,45±2,36	
2 фаза (2)	7,76±0,95	8,17±0,81	6,26±0,68	
3 фаза (3)	6,44±0,86	6,84±1,14	7,68±0,78	
p			1–2, p = 0,007 1–3, p = 0,038	
пГОП в моче, мкг/мл				
1 фаза (1)	19,10±2,64	17,41±2,40	27,70±3,68	A–Б, p = 0,024 Б–В, p = 0,037
2 фаза (2)	18,67±2,94	17,44±1,99	12,06±1,51	Б–В, p = 0,038
3 фаза (3)	12,34±1,90	15,24±2,97	16,09±2,58	
p	1–3, p = 0,005		1–2, p = 0,003	

[2, 5]. Содержание ГАГ в сыворотке крови у больных группы А и В в динамике РФ мало менялось, что свидетельствует о выраженности процесса деградации протеогликанов внеклеточного матрикса в этих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

С возрастом происходит сокращение депонирования основных компонентов ВМ, изменение воспалительного ответа при повреждении, перераспределение типов коллагена и уменьшение ГАГ во ВМ миокарда и биологических жидкостях [11, 12]. Одновременно наблюдается увеличение коллагена с большим количеством внутримолекулярных сшивок [13, 15], уменьшающих эластичность молекулы. Эту закономерность можно объяснить изначально разной степенью активности системы матриксных металлопротеиназ (ММП)/тканевых ингибиторов ММП (ТИМП) [9]. У лиц моложе 55 лет преобладает генотип ММП-9, а в старших возрастных группах – генотип ММП-2. Указанные возрастные изменения в состоянии внеклеточ-

ного матрикса органов в определенной степени опосредуют выявленные особенности. Течение постинфарктного РФ имеет возрастные особенности. У лиц до 49 лет содержание оГОП и пГОП было повышено в 1-ю фазу РФ, а ФН во 2-ю фазу РФ по сравнению с 3-й фазой РФ и относительно 2-й фазы РФ по сравнению с группой 60–69 лет. В возрасте 50–59 лет содержание ГАГ было повышено в 1-ю фазу РФ по сравнению со 2-й и 3-й, в свою очередь концентрация ФН была повышена во 2-ю фазу РФ по сравнению с 1-й. В 1-ю фазу концентрация ФН была ниже, чем в группах до 49 лет и 60–69, а во 2-ю фазу РФ ниже, чем в группе до 49 лет. И наметилась тенденция к понижению содержания оГОП, свГОП, пГОП. У лиц 60–69 лет концентрация ФН в 1-ю фазу РФ была повышена относительно 3-й фазы РФ. Максимальное значение оГОП, свГОП, пГОП было в 1-ю фазу РФ.

Авторы считают своим долгом и приятной обязанностью выразить глубокую признательность за консультативную помощь и сотрудничество заведующей отделением МУЗ НМК БСМП № 2 Л.П. Цыба и врачам отделения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: Геотар-Медиа, 2010. 1232 с. (Серия «Национальное руководство»).
2. Кардиология: руководство для врачей в 2 т. / Под ред. Н.Б. Перепеча, С.И. Ребова. СПб.: СпецЛит, 2008. Т. 1. 607 с.
3. Ким Л.Б., Куликов В.Ю., Минина Н.Г., Верба О.Ю. // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2005. Т. 3, Вып. 3. С. 53–63.
4. Кляцкин С.А., Лифшиц Р.И. // Лаб. дело. 1989. № 10. С. 51–53.
5. Савилова В.В., Кондратьев А.И., Долгих В.Т., Торопов А.В. // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88, № 5. С. 177–179.
6. Семитко С.П. // Клиническая геронтология. 2009. Т. 15, № 4–5. С. 3–12.
7. Семисотова Е.Ф. Инфаркт миокарда у людей пожилого и старческого возраста. Владивосток: Дальнаука, 1994. 168 с.
8. Шараев П.Н., Ботникова Е.А., Иванов В.М. и др. // Лаб. дело. 1990. № 12. С. 23–25.
9. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. и др. // Терапевтический архив. 2010. Т. 82, № 1. С. 31–34.
10. Arslan F., Smeets M.B., Riem Vis P.W. et al. // Circulation Research. 2011. V. 108. P. 582–592.
11. Jourdan-LeSaux C., Zhang J., Lindsey M.L. // Life Sciences. 2010. V. 87, № 13–14. P. 391–400.
12. Komosińska-Vassev K.B., Winsz-Szczotka K., Kuznik-Trocha K. et al. // Clin. Chem. Lab. Med. 2008. V. 46, № 2. P. 219–224.
13. Mbai F.N., Knowlton A.A. // J. Molecular Cellular Cardiology. 2005. V. 38. P. 241–244.
14. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. et al. // Arch. Intern. Med. 1999. V. 159, № 12. P. 1339–1347.
15. Scalicky M., Vidik A. // Exp. Gerontol. 2000. V. 35, Is. 5. P. 595–603.

Ким Лена Борисовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель группы биохимии соединительной ткани Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (Новосибирск).

Путятинна Анна Николаевна – научный сотрудник группы биохимии соединительной ткани Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (Новосибирск).