

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ У БОЛЬНЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В СОЧЕТАНИИ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙВадим Адильевич Ахмедов¹, Владимир Терентьевич Долгих¹,
Дмитрий Валерьевич Наумов², Вадим Эриевич Дворников²⁽¹Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков, кафедра факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Остапенко, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии, зав. – д.м.н. проф. В.Т. Долгих, ²Отделенческая клиническая больница на станции Омск пассажирский, гл. врач – д.м.н. А.А. Кабанов)

Резюме. Цель исследования – провести параллели между сывороточной концентрацией матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и индексом кальциноза коронарных артерий по МСКТ у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и провести оценку влияния симвастатина (симвастол) на показатели матриксной металлопротеиназы-9. Материалы и методы. Обследовано 60 мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. У всех больных методом иммуноферментного анализа исследовались сывороточная концентрация матриксной металлопротеиназы-9, а также проводилась мультиспиральная компьютерная томография. Результаты исследования. У мужчин, страдающих метаболическим синдромом в сочетании с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий, выявлено статистически значимое повышение активности ММП-9 ($p=0,002$), а также статистически значимая сильная корреляционная связь между индексом кальциноза коронарных артерий и сывороточной активностью ММП-9 ($r=0,829$, $p=0,001$). Включение в терапию больных симвастатина приводит к статистически значимому снижению сывороточной активности ММП-9 ($p=0,003$).

Ключевые слова: метаболический синдром, ММП-9, симвастатин, индекс кальциноза, мультиспиральная компьютерная томография.

THE INSTRUMENTAL AND IMMUNOLOGIC PARALLELS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME IN COMBINATION WITH ATRIAL FIBRILLATION PAROXYSMSV.A. Akhmedov¹, V.T. Dolgikh¹, D.V. Naumov², V.E. Dvornikov²
(¹Omsk State Medical Academy, ²Omsk Railway Hospital)

Summary. The aim – to estimate the parallels between serum matrix metalloproteinase – 9 concentration and calcinosis of coronary artery indexes on multispiral computing tomography in patients with metabolic syndrome in combination with paroxysmal form of atrial fibrillation. Material and methods. There were investigated 60 men with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation. In all patients there were investigated with immunoassay method the serum level of matrix metalloproteinase-9 and the calcinosis of coronary artery indexes was investigated on multispiral computing tomography and also the influence of simvastatine (simvastol) on serum level of matrix metalloproteinase-9 was studied. Results. In men with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation there were revealed significant increase of matrix metalloproteinase-9 activity ($p=0,002$) and significant strong correlation between calcinosis index of coronary artery and serum level of matrix metalloproteinase-9 ($r=0,829$, $p=0,001$). The addition to usual therapy of simvastatine (simvastol) in patients with metabolic syndrome in combination with paroxysmal atrial fibrillation leads to significant decrease of matrix metalloproteinase-9 activity ($p=0,003$).

Key words: metabolic syndrome, MMP-9, simvastatine, calcinosis indexes, multispiral computing tomography.

В литературных источниках все больший акцент в механизмах развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится иммунологическим факторам, в частности, матриксным металлопротеиназам (ММП). Матриксные протеиназы это эндопептидазы, принимающие участие в деградации экстрацеллюлярного матрикса [5]. Запускают повышенную продукцию матриксных металлопротеиназ провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли- α (ФНО α) и интерлейкин-1 β , а также С-реактивный белок [5]. Результаты участия матриксных металлопротеиназ в прогрессировании атеросклероза были получены в исследованиях, проведенных при аутопсии, которые убедительно продемонстрировали, что в коронарных сосудах, интенсивно вовлеченных в атеросклеротический процесс, выявлялось статистически значимое увеличение концентрации ММП-2 и ММП-9, что приводило к выраженной деградации матрикса, ослаблению и истончению сосудистой стенки [8]. В последние годы в Российской Федерации все большее распространение получает неинвазивный метод диагностики кальциноза коронарных артерий – мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с определением индекса кальциноза коронарных артерий по Агатсон [2]. Для практической работы представляет определенный интерес проведение иммунологических и инструментальных параллелей между сывороточной концентрацией

ММП-9 и индексом кальциноза по Агатсон у больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и оценка влияния гипوليлипидемической терапии статинами на показатели матриксной металлопротеиназы-9.

Цель исследования: провести параллели между сывороточной концентрацией ММП-9 и индексом кальциноза коронарных артерий по МСКТ у больных метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и дать оценку влияния симвастатина на показатели матриксной металлопротеиназы-9.

Материалы и методы

Было обследовано 60 мужчин машинистов электроваза, работников ОАО «РЖД», выразивших добровольное информированное согласие на участие в исследовании, средний возраст которых составил $49,4 \pm 5,77$ лет. Обследованные больные были разделены на 3 группы. Первую группу (основная) составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон (до 50), частыми пароксизмами фибрилляции предсердий с восстановлением ритма с применением антиаритмических средств. Вторую группу составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон 1-10, по Холтер-ЭКГ без нарушений

ритма и проводимости с отрицательными нагрузочными пробами. Третью группу составили 20 больных метаболическим синдромом с индексом кальциноза по Агатсон от 10 до 20, по Холтер-ЭКГ, у которых выявлялись бессимптомные пароксизмы, а синусовый ритм восстанавливался самопроизвольно.

Критериями включения в исследование являлось наличие основного признака метаболического синдрома – абдоминального типа ожирения – окружность талии более 94 см у мужчин. К дополнительным критериям относили наличие артериальной гипертензии (АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.), гипертриглицеридемии – $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин или $< 1,2$ ммоль/л, повышение уровня липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л; гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л); нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л).

Критериями исключения были: сахарный диабет (СД) 1 типа, СД 2 типа, ИБС, стенокардия напряжения ФК I-IV (согласно классификации канадской ассоциации

сия 6.0). Значения представлены для количественных величин – в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке состояния активности ММП-9 у трех групп обследованных больных были выявлены следующие особенности (табл. 1).

Как показали результаты исследования, у трех групп больных с метаболическим синдромом исходно отмечалась повышенная активность ММП-9 в сыворотке крови. При этом наибольшая активность ММП-9 была выявлена в группе больных с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий и индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон до 50. Показатель сыворо-

Таблица 1

Исходный показатель активности ММП-9 у мужчин с метаболическим синдромом Me (P25-P75)

	Основная группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон до 50 с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий	Вторая группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 1-10 без нарушений ритма	Третья группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий	P ₁₋₂ групп	P ₁₋₃ групп
ММП-9 (нг/мл) норма до 40 нг/мл	87 (79-112)	52 (41-59)	71 (66-84)	0,002	0,019

кардиологов, 2001) нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, в т.ч. обусловленная перенесенным Q-инфарктом миокарда, бронхиальная астма и дыхательная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, хроническая почечная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (повышение уровня трансаминаз в крови в 2 раза более нормы), заболевания желудочно-кишечного тракта в стадии обострения, хронический алкоголизм; онкологические заболевания; прием антиагрегантов и антикоагулянтов; гиполипидемическая терапия до момента обследования; вторичные артериальные гипертензии; отказ от участия в исследовании.

Всем больным проводилась комплексная оценка клинического состояния, общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, липидный спектр. Также всем больным осуществлялось: ЭКГ покоя в 12 стандартных отведениях (12-канальный Hellige EK 56 (Германия)); измерение офисного АД. Структурно-функциональные параметры сердца оценивались на ультразвуковом аппарате доплер-ЭХОКГ «LOGIQ 500» («General Electric», США) в M- и B-режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Также из инструментальных методов всем больным проводилась мультиспиральная компьютерная томография с выявлением индекса кальциноза коронарных сосудов по шкале Агатсон с применением оценочной шкалы: 1-10 – низкий, 11-100 – умеренный, 101-400 – умеренно высокий, > 400 – высокий [2].

Дополнительное лабораторное исследование включало определение сывороточной концентрации матриксной металлопротеиназы-9 и проводилось стандартизированным методом твердофазного иммуноферментного анализа на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской медицинской академии. Основным биологическим материалом для лабораторного исследования служила сыворотка крови. Исследование осуществлялось на наборах производства «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) при поступлении больных в стационар и через 1 месяц после лечения.

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA (вер-

точной активности ММП-9 у лиц с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий и индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон до 50 был значимо выше чем у больных с индексом кальциноза 1-10 и отсутствием нарушений ритма (p=0,002) и выше чем у больных с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий (p=0,019).

При проведении корреляционного анализа по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена между индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон и сывороточной активностью ММП-9 была выявлена статистически значимая сильная корреляционная связь между индексом кальциноза и сывороточной активностью ММП-9 (r=0,829, p=0,001).

Следующим этапом исследования было проведение оценки влияния включения гиполипидемической терапии на показатели сывороточной активности ММП-9 у мужчин с метаболическим синдромом. Помимо антигипертензивных препаратов, мероприятий по нормализации характера питания и образа жизни больным первой и второй групп дополнительно назначался симвастатин (симвастол) в дозе 20 мг 1 раз в день после ужина в течение 1 месяца. Больным третьей группы назначалась только стандартная антигипертензивная терапия и мероприятия по модификации образа жизни и характера питания. Через 1 месяц проводился контроль сывороточной активности ММП-9 у больных (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в таблице 2, через 1 месяц после терапии с включением симвастатина (симвастол) у больных основной группы отмечено статистически значимое снижение медианы ММП-9 (p = 0,003) с 87 до 51 пг/мл по сравнению с исходным уровнем. Аналогичные изменения отмечались и у обследованных больных второй группы – статистически значимое (p=0,017) снижение медианы ММП-9 с 52 до нормальных показателей – 37 пг/мл. Что касается больных третьей группы, получавших терапию без дополнительного включения симвастатина, у них было отмечено некоторое снижение медианы ММП-9 с 71 до 62 пг/мл, однако данное снижение было статистически не значимое (p=0,47).

В ранее проведенных исследованиях было показа-

Таблица 2

Динамика изменения сывороточной активности ММП-9 у больных метаболическим синдромом до и после лечения Ме (P25-P75)

	Основная группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон до 50 с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий, стандартная терапия + симвастатин			Вторая группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 1-10 без нарушений ритма стандартная терапия + симвастатин			Третья группа (n=20) с индексом кальциноза по Агатсон 10-20 и бессимптомными пароксизмами фибрилляции предсердий, только стандартная терапия		
	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p	До лечения	После лечения	p
ММП-9 (нг/мл) норма до 40 нг/мл	87 (79-112)	51 (42-63)	0,003	52 (41-59)	37 (29-47)	0,017	71 (66-84)	62 (55-73)	0,47

но, что по степени провоспалительной активности матриксная металлопротеиназа-9 сравнима с воздействием таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ-1 β [9]. Также была отмечена значимая корреляционная связь между активностью ММП-9 в сыворотке крови и индексом массы тела, а также между окружностью талии и концентрацией ММП-9 [1]. Известно, что андронидный тип ожирения у больных с метаболическим синдромом способствует запуску синтеза жировой ткани одного из самых агрессивных провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α [8], который в свою очередь является одним из прямых стимуляторов повышения активности ММП-9, приводя к деструктивным процессам в базальной мембране сосудистого эндотелиального барьера и усилению ее проницаемости. Данная последовательная «цепочка» включения иммунологических механизмов приводит к постепенному усилению воспалительной реакции и последующему накоплению коллагена в зоне воспаления [3]. Выявленная сильная корреляционная связь между индексом кальциноза коронарных артерий по Агатсон и сывороточной активностью ММП-9 отражает возможность применения современных инструментальных методов диагностики (МСКТ) в оценке степени иммунологического воспаления в сосудистой стенке коронарных артерий у больных с метаболическим синдромом с целью своевременной коррекции. Прогрессирование данных иммунологических механизмов может явиться фактором, способствующим увеличению частоты и продолжительности пароксизмов фибрилляции предсердий у больных метаболическим синдромом за счет вовлечения в процесс пучков проводящей системы сердца.

На сегодняшний день в ряде исследований доказано, что терапия блокаторами ангиотензиновых рецепторов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермен-

та, приводит к снижению выработки ММП-9, ММП-1 и 2 [4], а назначение β -адреноблокатора карведилола снижает выработку ММП-1 [7]. Исходя из этих данных можно объяснить некоторое снижение активности ММП-9 у обследованных нами больных третьей группы, которые получали терапию антигипертензивными препаратами, включающими блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторы.

Статистически значимое снижение активности ММП-9 на фоне включения в терапию гипопиридемического препарата симвастатина (симвастола) позволяет считать данную терапию прогностически перспективной для ведения больных с метаболическим синдромом, у которых выявляются умеренные и высокие показатели индекса кальциноза коронарных артерий по шкале Агатсон, и подтверждают результаты единичных исследований о том, что терапия статинами приводит к снижению выработки металлопротеиназ (ММП-1, 2, 3, 9) [6].

Таким образом, у мужчин с метаболическим синдромом в сочетании с частыми пароксизмами фибрилляции предсердий выявляются наиболее высокие показатели сывороточной активности матриксной металлопротеиназы-9. Умеренные и высокие значения индекса кальциноза коронарных артерий по Агатсон у мужчин с метаболическим синдромом, выявляемые с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, отражают высокую сывороточную активность у больных матриксной металлопротеиназы-9. Включение дополнительно к стандартной терапии симвастатина у больных с метаболическим синдромом в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий является патогенетически обоснованной, так как приводит к статистически значимому снижению сывороточной активности ММП-9.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов В.А., Долгих В.Т., Наумов Д.В. и др. Матриксная металлопротеиназа-9 сравнима с воздействием таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ-1 β // Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8. Вып. 4. – С.113-118.
2. Наумов Д.В. Диагностическая ценность мультиспиральной томографии в раннем выявлении кальциноза коронарных артерий // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №4. – С.5-7.
3. Хежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией // Кардиология. – 2006. – №3. – С.64-67.
4. Cipollone F., Fazia V., Iezzi A., et al. Blockade of the angiotensin II type 1 receptor stabilizes atherosclerotic plaques in humans by inhibiting prostaglandin E2-dependent matrix metalloproteinase activity // Circulation. – 2004. – Vol. 109. №12 – P.1482-1488.
5. Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability // Expert.

Rev. Cardiovasc. Ther. – 2007. – Vol. 5. №2. – P.265-282.

6. Luan Z., Chase A.J., Newby A.C. Statins inhibit secretion of metalloproteinases -1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P.769-775.
7. Ohtsuka T., Hamada M., Saeki H., et al. Serum levels of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor- α in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and effect of carvedilol on these levels // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. №8 – P.1024-1027.
8. Pasterkamp G., Schoneveld A.H., Hijnen D.J., et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery // Atherosclerosis. – 2000. – Vol. 150. – P.245-253.
9. Porter K.E., Turner N.A., O'Regan N.J., et al. Tumor necrosis factor α induces human atrial myofibroblast proliferation, invasion and MMP-9 secretion: inhibition by simvastatin // Cardiovasc. Res. – 2004. – №64. – P.507-515.

Информация об авторах: Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., профессор кафедры, e-mail v_akhmedov@mail.ru;

Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, 644043, г. Омск, улица Ленина, 12, Омская медицинская академия, кафедра патологической физиологии, e-mail: prof_dolgih@mail.ru; Наумов Дмитрий Валерьевич – к.м.н., врач-кардиолог, 644099, г. Омск, улица Карбышева, 41, НУЗ ОКБ на станции Омск, кардиологическое отделение; Дворников Вадим Эриевич – к.м.н., заведующий отделением, e-mail okb@omskcity.com.