



УДК 616.1+616.61]-008.6-092:612.017.1:[616.12-008.64-036.12+616.379-008.64]

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 і матриксна металопротеїназа-9 у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі хронічної серцевої недостатності та цукрового діабету 2 типу залежно від швидкості клубочкової фільтрації

Харківський національний медичний університет

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

Хронічна серцева недостатність є одним із найпоширеніших ускладнень серцево-судинних захворювань. З метою аналізу змін моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 та матриксної металопротеїнази-9 залежно від швидкості клубочкової фільтрації обстежили 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (46 пацієнтів із ХСН+ЦД 2 типу та 34 особи із ХСН без ЦД). Моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 та матриксну металопротеїназу-9 визначали імуноферментним методом. Прогресування у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу асоціюється з пропорційним підвищенням фібротичного маркера моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1, що свідчить про його участь у тубулоінтерстиціальному ураженні нирок. Високі рівні матриксної металопротеїнази-9 у хворих із кардіоренальним синдромом 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу при ШКФ > 60 мл/хв підтверджують залучення адаптаційних компенсаторних механізмів, що спрямовані на нівелювання фібротичної агресії. Зниження ШКФ < 60 мл/хв не супроводжується підвищенням активності антифібротичного фактора, що за умов гіперактивності моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 свідчить про виснаження адаптаційних механізмів, результатом чого є запуск каскаду реакцій щодо прогресування склерозу інтерстицію.

Моноцитарный хемоатрактантный протеин-1 и матриксная протеиназа-9 у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа в зависимости от скорости клубочковой фильтрации

П. Г. Кравчун, А. В. Наріжна, Н. Г. Риндіна

Хроническая сердечная недостаточность – одно из самых распространенных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. С целью анализа изменений моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 и матриксной протеиназы-9 в зависимости от скорости клубочковой фильтрации обследовали 80 больных ХСН II–III ФК вследствие ишемической болезни сердца (46 пациентов с ХСН+СД 2 типа и 34 больных ХСН без ЦД). Моноцитарный хемоатрактантный протеин 1 и матриксную протеиназу-9 определяли иммуноферментным методом. Прогрессирование у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне ХСН и ЦД 2 типа ассоциируется с пропорциональным повышением фибротического маркера моноцитарного хемоатрактантного протеина-1, что свидетельствует о его участии в тубулоинтерстициальном поражении почек. Высокие уровни матриксной протеиназы-9 у больных с кардиоренальным синдромом 2 типа на фоне ХСН и ЦД 2 типа при СКФ > 60 мл/мин свидетельствует о вовлечении адаптационных компенсаторных механизмов, направленных на нивелирование фибротической агрессии. Снижение СКФ < 60 мл/мин не сопровождается повышением активности антифибротического фактора, что в условиях гиперактивности моноцитарного хемоатрактантного протеина-1 свидетельствует об истощении адаптационных механизмов, в результате происходит запуск каскада реакций относительно прогрессирования склероза интерстиция.

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

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №5 (86). – С. 24–27

Monocyte chemoattractant protein-1 and matrix metalloproteinase-9 in patients with type 2 cardiorenal syndrome with chronic heart failure and diabetes type 2 depending on the rate of glomerular filtration

P. G. Kravchun, A. V. Narizhnaya, N. G. Rindina

Aim. The purpose of this study was to analyze changes in MCP-1 as a marker of fibrosis and MMP-9 as an indicator of fibrolysis in patients with CRS and with a background of CHF and type 2 diabetes, depending on the level of glomerular filtration rate.

Methods and results. 80 patients with CHF FC II-III with coronary heart disease (CHD) and who were treated in the cardiology department of the Kharkiv City Clinical Hospital № 27 were examined (mean age 65, 13±8,66 years). The first group included 46 patients with CHF diagnosed with type 2 diabetes, the second - 34 CHF patients without diabetes. The study excluded patients with acute coronary syndrome and acute myocardial infarction. MCP-1 was 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).

Conclusion. Progression in patients with type 2 CRS on a background of heart failure and type 2 diabetes associated with a proportional increase fibrosis marker MCP-1, indicating its involvement in tubulointerstitial renal disease. High levels of MMP-9 in patients with type 2 CRS on a background of heart failure and type 2 diabetes in the presence of GFR > 60 mL/min were detected. Reduced GFR < 60 mL/min. was not accompanied by a further increase in the activity of an antifibrotic factor. MCP-1 hyperactivity resulted in a cascade of reactions of the progression of interstitial sclerosis.

Key words: Chronic Heart Failure, Diabetes Mellitus, Cardiorenal Syndrome, Matrix Metalloproteinase-9, Chemokine CCL2.

Zaporozhye medical journal 2014; №5 (86): 24–27



Хронічна серцева недостатність (ХСН) є одним із найпоширеніших ускладнень серцево-судинних захворювань [4,6,8]. При ХСН уражаються різні органи і тканини, призводячи до порушення їхніх функцій, часом настільки значного, що стає безпосередньою причиною смерті хворих [3,5]. Одними з таких органів-мішеней є нирки. Двосторонні зв'язки серця та нирок, коли патофізіологічне порушення в одному з органів може призвести до дисфункції іншого, визначені поняттям «кардіоренальний синдром» (КРС) [1,2,8].

Ще одним несприятливим фактором розвитку та прогресування ХСН є цукровий діабет (ЦД) 2 типу. Важливе значення належить змінам функціонування системи профібротичних та антифібротичних маркерів у хворих на ЦД [9].

Вагому роль відіграє підвищення синтезу молекули адгезії та хемокінів, до яких належать моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1). У процесі деградації позаклітинного матриксу залучені матриксні протеїнази, зокрема матриксна металопротеїназа-9 (MMP-9). MMP-9 бере участь у процесах запалення, ремодельовання тканини й репарації, мобілізації матрикс-зв'язаних чинників зростання і процесингу цитокінів. Дискутабельним залишається питання змін фібротичних і профібротичних факторів у прогресуванні КРС у хворих на ХСН і ЦД.

Мета роботи

Проаналізувати зміни MCP-1 як маркера фіброзу та MMP-9 як індикатора фібролізу у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу залежно від швидкості клубочкової фільтрації.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 80 хворих на ХСН II–III ФК внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС), які перебували на лікуванні в кардіологічному відділенні Харківської міської клінічної лікарні №27 (середній вік – 65,13±8,66 року). До першої групи увійшли 46 хворих на ХСН із діагностованим ЦД 2 типу, до другої – 34 хворих на ХСН без ЦД. Із дослідження виключили хворих на гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда.

ФК ХСН встановлювали згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA). ЦД встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоці-

ації (American Diabetes Association – ADA) та Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes – EASD).

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

Усім хворим виконали клінічний і біохімічний аналізи крові. Ниркову функцію оцінювали за допомогою швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), котру розраховували за допомогою формули Cockcroft – Gault. Здійснили інструментальні дослідження: ЕКГ, ехокардіографію у доплер-режимі. MCP-1 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MCP-1» (eBioscience, Austria). MMP-9 визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів «HUMAN MMP-9» (eBioscience, Austria).

Статистично результати опрацьовували з використанням «Microsoft Excel».

Дані наведені у вигляді середніх величин і похибки середнього. Статистичну значущість різних середніх визначали за критерієм F Фішера. Аналіз взаємозв'язків здійснили за допомогою кореляції Спірмена (r).

Роботу виконали відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету, вона є фрагментом теми НДР «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом» (№ держреєстрації 0111U001395).

Результати та їх обговорення

У хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу виявили вірогідне підвищення концентрації MCP-1 при ШКФ>60 мл/хв і ШКФ<60 мл/хв при зіставленні з пацієнтами без ЦД 2 типу (табл. 1). Порівняльний аналіз рівнів цього фактора у хворих на ХСН та ЦД 2 типу згідно з ШКФ показав, що при ШКФ <60 мл/хв MCP-1 вірогідно підвищувався у порівнянні з таким при ШКФ>60 мл/хв. Результати свідчать, що підвищення ознак ниркової дисфункції супроводжується надмірною активністю фібротичного фактора MCP-1, що виразніше проявляється при ШКФ<60 мл/хв.

Таблиця 1

Показники MCP-1, MMP-9 у хворих на ХСН за наявності чи відсутності ЦД 2 типу

Показник	ХСН і ЦД 2 типу		ХСН без ЦД 2 типу	p
	ШКФ>60 мл/хв	ШКФ<60 мл/хв		
MCP-1, пг/мл	102,1±2,1*	134,1±3,2*	4,56±2,9*	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ <0,05*
MMP-9, пг/мл	116,3±3,2*	144,2±3,7*	7,47±5,1*	p ₁₋₂ <0,05* p ₁₋₃ <0,05* p ₂₋₃ <0,05*

Примітка: * – p < 0,05 при зіставленні хворих на ХСН з ЦД 2 типу та без нього; p₁ – ШКФ >60 мл/хв та ШКФ < 60 мл/хв; p₂ – ШКФ >60 мл/хв та ХСН без ЦД 2 типу; p₃ – ШКФ < 60 мл/хв та ХСН без ЦД 2 типу.



У хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН та ЦД 2 типу із ШКФ > 60 мл/хв і при ШКФ < 60 мл/хв виявили вірогідне підвищення ММР-9 у порівнянні з хворими без ЦД 2 типу. Однак порівняння рівнів ММР-9 у пацієнтів із ШКФ > 60 мл/хв і при ШКФ < 60 мл/хв показало тенденцію до підвищення, що не досягає рівня вірогідності ($p=0,05$), тобто при ШКФ > 60 мл/хв гіперактивація ММР-9 є стримувальним фактором негативного впливу фіброзу (MCP-1) на функціональний стан нирок, а збережена ниркова дисфункція асоціюється з високим рівнем ММР-9. Прогресування ниркової дисфункції характеризується пропорційним збільшенням MCP-1 за відсутності такого у ММР-9, що свідчить про дисбаланс фіброзу і фібролізу при ШКФ < 60 мл/хв.

Участь MCP-1 у процесах тубулоінтерстиціального ураження привертає увагу багатьох дослідників.

Так, за даними [3] рівень MCP-1 підвищувався у хворих на хронічну хворобу нирок. Виявлена активність маркерів фіброзу, що перевищує таку активність антифібротичних

факторів, призводить до збільшення інтерстицію ниркової паренхіми і, як наслідок, зменшує масу діючих нефронів і ШКФ, що є основою прогресування КРС 2 типу у хворих на ХСН і ЦД 2 типу.

Висновки

Прогресування у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу асоціюється з пропорційним підвищенням фібротичного маркера MCP-1, що свідчить про його участь у тубулоінтерстиціальному ураженні нирок.

Високі рівні ММР-9 у хворих із КРС 2 типу на тлі ХСН і ЦД 2 типу при ШКФ > 60 мл/хв підтверджує залучення адаптаційних компенсаторних механізмів, що спрямовані на нівелювання фібротичної агресії. Зниження ШКФ < 60 мл/хв не супроводжується підвищенням активності антифібротичного фактора, що за умов гіперактивності MCP-1 свідчить про виснаження адаптаційних механізмів, результатом є запуск каскаду реакцій щодо прогресування склерозу інтерстицію.

Список літератури

1. Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management / P. Hatamizadeh, G.C. Fonarow, M.J. Budoff, S. Darabian, C.P. Kovesdy, K. Kalantar-Zadeh // *Nat Rev Nephrol.* – 2012.
2. 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.
3. 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. – P. 32.
4. Renal dysfunction in chronic heart failure / P. van der Meer, D.J. van Veldhuisen // *Heart.* – 2009. – № 95. – P. 1808–1812.
5. 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.
6. 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.
7. 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. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome / A.B. Bradley, R.C. Steven, et al. // *The New England Journal of Medicine.* – 2013. – P. 2293–2304.
9. Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца / О.Ю. Ибрагимов, Н.Х. Хафизов, Т.В. Моругова // *Сибирский медицинский журнал.* – 2007. – Т. 72. – № 5. – С. 40–44.

References

1. Hatamizadeh, P., Fonarow, G. C., Budoff, M. J., Darabian, S., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2012) Cardiorenal syndrome: pathophysiology and potential targets for clinical management. *Nat Rev Nephrol.* doi: 10.1038/nrneph.2012.279.
2. McMurray, J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., et al. 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. *European Journal of Heart Failure*, 14, 803–869. doi: 10.1093/eurjhf/hfs105.
3. Kurumova, K. O. (2010) Faktory fibroza, e`ndotelial`noj disfunkcii i gemostaza u bol`nykh saharnym diabetom i khronicheskoy bolezny`yu pochek [Factors fibrosis, endothelial dysfunction and hemostasis in patients with diabetes and chronic kidney disease]. *FGU Mezhdunarodnyj e`ndokrinologicheskij zhurnal*, 8, 32. [in Ukrainian].
4. Van der Meer, P., van Veldhuisen, D. J. (2009) Renal dysfunction in chronic heart failure. *Heart*, 95, 1808–1812. doi: 10.1136/hrt.2008.151258.
5. Lytvynova, L. A., & Tonkovyd, A. B. (2008) Suchasnyi stan poshyrenosti tsukrovoho diabetu sered naseleennia krain Yevropeiskoho rehionu VOOZ [The current state of the prevalence of diabetes among the population of the European Region of WHO]. *Skhisnoievropeiskiy zhurnal hromadskoho zdorovia*, 3(3), 92–96. [in Ukrainian].
6. Wettinger, S. B., Doggen, C. J., & Spek, C. A. (2005) High throughput mRNA profiling highlights associations between myocardial infarction and aberrant expression of inflammatory molecules in blood cells. *Blood*, 105(5), 2000–2006.
7. Graham, U. M., Magee, G. M., & Hunter, S. J. (2010) 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 *Ulster Med Journal.*, 79(2), 57–61.



8. Bradley, A. B., Steven, R. C., et al. (2013) Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 2293–2304.
9. Ibragimova, O. Ju., Hafizov, N. H., & Morugova, T. V. (2007) E'ndotelial'naya disfunkciya u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa i ishemicheskoy bolezni serdca [Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease] *Sibirskij medicinskij zhurnal*, 72(5), 40–44. [in Russian].

Відомості про авторів:

Кравчун П.Г., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет.

Наріжна А.В., аспірант каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, E-mail: a.narijnaya@yandex.ua.

Риндіна Н.Г., к. мед. н., асистент каф. внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет.

Поступила в редакцію 01.07.2014 г.