



УДК 616.12-008.44+616.002.2

С.В. Федоров

Рівні фібрoneктину у плазмі крові хворих із синдромом серцевої недостатності ішемічного генезу

Івано-Франківський національний медичний університет

Ключові слова: серцева недостатність, фібрoneктин.

Важливим елементом прогресування серцевої недостатності є стан позаклітинного матриксу, одним із ключових компонентів якого є фібрoneктин. З метою вивчення рівнів фібрoneктину у плазмі крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу та встановлення їхніх зв'язків з іншими ознаками синдрому у 389 хворих із СН II-IV ФК (NYHA) здійснено визначення рівня цього білка методом імуноферментного аналізу. Встановили, що рівні фібрoneктину найвищі при ФК II-III і при супутній фібриляції передсердь. Найбільш вагомими факторами, які впливають на концентрацію фібрoneктину, є ендогенна інтоксикація, розмір лівого передсердя та кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка.

Уровни фибронектина в плазме крови больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза

С.В. Федоров

Важным элементом прогрессирования сердечной недостаточности является состояние внеклеточного матрикса, ключевым элементом которого является фибронектин. С целью изучения уровней фибронектина в плазме крови больных с сердечной недостаточностью ишемического генеза и определения связей с другими признаками синдрома у 389 больных из ФК II-IV (NYHA) методом иммуноферментного анализа определяли уровни фибронектина. Отмечено, что уровни белка наиболее увеличены при ФК II-III и при фибрилляции предсердий. Наиболее значимыми факторами, влияющими на уровни фибронектина, были эндогенная интоксикация, размер левого предсердия, конечный систолический объем левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибронектин.

Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 37–39

The plasma levels of fibronectin in patients with ischemic heart failure

S.V. Fedorov

The main element of heart failure progression is extracellular matrix condition, where the fibronectin is an important component.

Aim. To investigate the plasma levels of fibronectin in patients with ischemic heart failure.

Methods and results. The identification of the plasma levels of fibronectin's concentration was made by ELISA method.

Conclusion. The fibronectin plasma levels are higher in patients with II-III HF (NYHA) and at presence of atrial fibrillation. The main important factors, which have influence for fibronectin concentration, are endogenous intoxication, left atrium size and end-systolic volume of left ventricle.

Key words: Heart Failure, Fibronectin.

Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 37–39

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) становлять третину смертей у світі, а отже є найбільш важливою проблемою сучасної системи охорони здоров'я [1]. Згідно з погодженою думкою експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), ССЗ не мають жодних географічних, соціоекономічних чи статевих преференцій [1]. Серцева недостатність (СН) є кінцевою стадією більшості захворювань серця та головною причиною захворюваності і смертності. Відповідно до даних, що представлені Європейським кардіологічним товариством, на континенті налічується майже 15 мільйонів пацієнтів зі зазначеним синдромом [2]. СН є причиною 5% випадків негайної госпіталізації, 10% – загальної зайнятості ліжка в стаціонарах; на її лікування витрачається понад 2% національних видатків на охорону здоров'я [3].

Важливим елементом прогресування хронічної СН є стан позаклітинного матриксу. Розвиток синдрому супроводжується змінами геометрії й архітектури міокарда, збільшенням вмісту колагену та фіброзної тканини, що зумовлює процеси ремоделювання [4]. Одним із ключових білків позаклітинного матриксу є фібрoneктин (Фн), який є неколагеновим структурним глікопротеїном, що синтезується та виділяється багатьма клітинами. Він має здатність зв'язувати колаген, протеоглікани, гіалуронову кислоту,

вуглеводи плазматичних мембран, гепарин тощо. Завдяки своїй структурі, виконує інтегративну роль в організації міжклітинної речовини і сприяє адгезії клітин [5].

Незважаючи на чималий експериментальний досвід, нині є невелика кількість клінічних досліджень, що вивчали зв'язок рівнів Фн та елементів патогенезу СН. А наявні дані щодо змін у концентрації зазначеного протеїну є су-перечливими.

Мета роботи

Вивчити показники рівнів фібрoneктину у плазмі крові хворих із серцевою недостатністю ішемічного генезу і встановити їхні зв'язки з іншими ознаками синдрому.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 389 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного генезу. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Проведення дослідження ґрунтувалось на етичних засадах щодо наукових досліджень із включенням людей (Гельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP – good clinical practice). Дизайн дослідження затверджений комісією з питань етики ДВНЗ

© С.В. Федоров, 2014



«Івано-Франківський національний медичний університет». Усі учасники підписували інформовану згоду. Проводили рутинні лабораторні та інструментальні дослідження. Рівень фібрoneктину у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням набору реагентів “Fibronectin ELISA Kit” (Technoclone GmbH, Австрія). Статистичний аналіз проводили з використанням стандартного пакета програм “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA). З метою перевірки нормальності розподілу використовували тест Шапіро-Уїлка. У випадку нормального розподілу визначали середнє арифметичне (M) і похибку середнього (m); при розподілі (відмінному від нормального) визначали медіану і 25 – 75 інтерквартильний розмах (Me [LQ; UQ]). Для порівняння параметричних даних застосовували метод t-критерію Стюдента для залежних чи незалежних величин. Під час порівняння непараметричних даних застосовували U-критерій Манна-Уїтні (незалежні величини); при аналізі залежних величин – T – критерій Вілкоксона. Здійснювали лінійний регресійний аналіз. Відмінність вважалась вірогідною при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній вік ($M \pm \sigma$) пацієнтів, яких обстежили, становив ($68,2 \pm 11,9$) року. Серед хворих переважали особи чоловічої статі – 300 (77,1%) обстежених. Жінок було 89 осіб (22,9%). Відповідно до критеріїв New-York Heart Association (NYHA) II функціональний клас (ФК) СН був верифікований у 64 хворих (16,5%), ФК III – у 258 хворих (66,3%), ФК IV – у 67 хворих (17,2%). Середня тривалість синдрому СН в обстежених – 10,0 (5,0; 15,0) року.

У 277 (71,2%) хворих в анамнезі виявили перенесений інфаркт міокарда (ІМ), причому в 27 (6,9%) осіб спостерігались повторні випадки. Кардіосклероз вогнищевий верифікований у 104 (26,7%) хворих із СН. У 195 (50,1%) пацієнтів був визначений II ФК стенокардії напруження, а у 107 (27,5%) – третій.

Серед супутніх захворювань у 308 (78,9%) хворих, які були обстежені, домінувала артеріальна гіпертензія. У 79 (20,3%) пацієнтів був цукровий діабет 2 типу. Хронічну хворобу нирок (ХХН) I-III стадій виявили в 76 (19,5%) осіб. 34 (8,7%) хворих перенесли ішемічний інсульт, причому двоє з них – двічі. Захворювання периферійних артерій діагностували в 19 (4,9%) осіб; 32 (8,2%) пацієнти мали порушення ритму у вигляді стійкої форми фібриляції передсердь (ФП).

Середнє значення концентрації Фн у плазмі крові пацієнтів із СН в 1,24 раза перевищувало подібний показник у контрольній групі: ($257,68 \pm 7,24$) мкг/мл проти ($207,56 \pm 13,62$) мкг/мл ($p < 0,05$).

При аналізі цього показника у хворих із супутньою фібриляцією передсердь спостерігали його збільшення в 1,37 раза в порівнянні з аналогічним у хворих із синусовим ритмом: ($354,60 \pm 27,19$) мкг/мл проти ($259,55 \pm 7,88$) мкг/мл ($p < 0,01$).

У хворих із СН другого до третього ФК відмічали найвищі плазмові рівні Фн: ($270,58 \pm 16,46$) мкг/мл та ($263,04 \pm$

$9,37$) відповідно, які в 1,30 та в 1,27 раза ($p < 0,05$) відповідно переважали контрольні значення (табл. 1). Водночас у пацієнтів із ФК IV середній показник концентрації цього протеїну зменшувався та вірогідно не відрізнявся від даних у групі практично здорових осіб ($p > 0,05$).

Таблиця 1

Вміст фібрoneктину у крові хворих із СН

Показник	Контроль, n=30	Функціональний клас СН (NYHA)		
		II, n=64	III, n=258	IV, n=67
Фібрoneктин, мкг/мл, $M \pm m$	$207,56 \pm 13,62$	$270,58 \pm 16,46$ $p_1 < 0,05$	$263,04 \pm 9,37$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$227,62 \pm 15,39$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примітки: 1. СН – серцева недостатність; 2. p_1 – вірогідність різниці в порівнянні з контролем; 3. p_2 – вірогідність різниці між показниками ФК II та ФК III; 4. p_3 – вірогідність різниці між показниками ФК III та ФК IV.

Наявні в літературі дані щодо змін рівнів Фн у плазмі крові при СН є суперечливими. Одні з них свідчать про зменшення концентрації цього протеїну у міру прогресування синдрому [6], інші – про його зростання [7].

Підвищення рівнів Фн розглядається як один із чинників прогресування атеросклерозу. Причому цей факт не є однозначним і метафорично порівнюється з двостороннім мечем: з однієї сторони, Фн стимулює утворення фіброзної капсули в атеромі, у такий спосіб стабілізуючи бляшку, з іншої, зумовлює поширення позаклітинного матриксу, призводячи до накопичення там ліпідів [8].

Зниження плазмових титрів Фн при СН ФК IV у нашому випадку є, ймовірно, свідченням феномена враження печінки при термінальних стадіях синдрому, а вона є основним джерелом синтезу цього білка.

З метою встановлення найвагомійших взаємозв'язків із рівнями Фн у плазмі крові хворих із СН застосували методику множинного кореляційно-регресійного аналізу. Аналізували показники ліпидограми, лейкограми (у тому числі значення лейкоцитарних індексів), ЕКГ, ЕхоКГ, антропометричні дані, показники ендогенної інтоксикації, вік і тривалість синдрому.

Шляхом покрокового вилучення несуттєвих взаємозв'язків отримали математичну модель:

$$Y_1 = -540,57 + 0,790 * X_1 + 0,404 * X_2 + 0,306 * X_3, \text{ де}$$

Y_1 – рівень Фн у плазмі крові; X_1 – величина сорбційної здатності еритроцитів (СЗЕ); X_2 – показник КСО лівого шлуночка; X_3 – розміри лівого передсердя. При цьому коефіцієнт множинної кореляції був $R = 0,863$, коефіцієнт множинної детермінації – $R^2 = 0,768$, коефіцієнт поєднаної детермінації – $\text{adj } R^2 = 0,676 (p < 0,01)$.

Отже, найбільшим вагомим впливом на рівні плазмового Фн має ступінь ендогенної інтоксикації (за тестом СЗЕ), показники ремоделювання лівого шлуночка (КСО) та лівого передсердя (розмір лівого передсердя). Усі три чинники впливають на результуючу ознаку на 76,8%, а поєднаний їхній вплив становить 67,6%.



Висновки

1. Серцева недостатність на тлі ішемічної хвороби серця характеризується зростанням рівнів фібрoneктину у плазмі крові.
2. Найвищі рівні плазмового фібрoneктину відмічаються при наявній фібриляції передсердь.
3. Найбільш вагомими факторами, котрі впливають на концентрацію фібрoneктину, є ендогенна інтоксикація, розмір лівого передсердя та кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язків рівня фібрoneктину з показниками імунного статусу хворих із серцевою недостатністю.

Список літератури

1. The Global Burden of Cardiovascular Disease / C. Deaton, E. Froelicheer, L. Wu, et al. // *Journal of Cardiovascular Nursing*. – 2011. – Vol. 26. – P. S5-S14.
2. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 / J. McMurrey, S. Adamopoulos, S. Anker, et al. // *European Heart Journal*. – 2012. – Vol. 33. – P. 1787–1847.
3. The current cost of heart failure to the national health service in UK / S. Stewart, A. Jenkins, S. Buchan, et al. // *Eur. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 361–371.
4. Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis / A. Jordan, V. Roldan, M. Garcia, et al. // *J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 262. – P. 385–392.
5. Aziz-Seible R. Fibronectin: Functional character and role in alcoholic liver disease / R. Aziz-Seible, C. Casey // *World J. Gastroent.* – 2011. – Vol. 17. – P. 2482–2499.
6. Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure / D.C. Yang, S.T. Ma, Y. Tan, et al. // *Cardiology*. – 2010. – Vol. 116(2). – P. 133–141.
7. Курята А.В. Влияние медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса на функциональное состояние почек, уровень α 1-кислого гликопротеина и фибронектина / А.В. Курята, А.А. Мирошниченко, О.С. Митрохина // *Сучасні медичні технології*. – 2010. – №3. – С. 52–57.
8. Moore K.J. The double-edged sword of fibronectin in atherosclerosis / K.J. Moore, E.A. Fisher // *EMBO Mol. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 561–563.

References

1. Deaton, C., Froelicheer, E., Wu, L., et al. (2011). The Global Burden of Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Nursing*, 26, S5–S14.
2. McMurrey, J., Adamopoulos, S., Anker S., et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *European Heart Journal*, 33, 1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
3. Stewart, S., Jenkins, A., Buchan, S., et al. (2002). The current cost of heart failure to the national health service in UK. *Eur. Heart Fail.*, 4, 361–371. doi: 10.1016/S1388-9842(01)00198-2.
4. Jordan, A., Roldan, V., Garcia, M., et al. (2007). Matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor, TIMP-1, in systolic heart failure: relation to functional data and prognosis. *J. Intern. Med.*, 262, 385–392.
5. Aziz-Seible, R., & Casey, C. (2011). Fibronectin: Functional character and role in alcoholic liver disease. *World J. Gastroent.*, 17, 2482–2499. doi: 10.3748/wjg.v17.i20.2482.
6. Yang, D. C., Ma, S. T., & Tan, Y. (2010). Imbalance of matrix metalloproteinases/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and loss of fibronectin expression in patients with congestive heart failure. *Cardiology*, 116 (2), 133–141. doi: 10.1159/000317245.
7. Kuriata, A. V., Miroshnichenko, A. A., & Mitrohina, O. S. (2010) The influence of medicament therapy of chronic heart failure in patients with preserved ejection fraction for functional status of kidney, level of α 1-acid glycoprotein and fibronectin. *Suchasni Medychni Tekhnologii*, 3, 52–57.
8. Moore, K. J., & Fisher, E. A. (2012). The double-edged sword of fibronectin in atherosclerosis. *EMBO Mol. Med.*, 4, 561–563.

Відомості про автора:

Федоров С. В., к. мед. н., доцент каф. терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, E-mail: serfed@i.ua.

Поступила в редакцію 28.10.2014 г.