

Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза

Осипова О. А.¹, Гостева Е. В.², Голивец Т. П.¹, Белоусова О. Н.¹, Землянский О. А.¹, Покровский М. В.¹, Головин А. И.¹, Григоренко Н. В.¹, Мережко А. А.¹

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Белгород;

²ФГАОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Сравнительный анализ влияния длительной (12 мес.) фармакотерапии бета-адреноблокатором (БАБ) (бисопролол и небиволол) и комбинации БАБ с антагонистом минералокортикоидных рецепторов (бисопролол+эплеренон, небиволол+эплеренон) на маркеры фиброза: матриксные металлопротеиназы 1 и 9 типов (ММП-1, ММП-9) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (ХСНпрФВ) ишемического генеза.

Материал и методы. В исследование включены 135 больных, из них 40 (29,6%) женщин и 95 (70,4%) мужчин в возрасте 45-60 лет (средний 53,1±5,7 года). Больные рандомизированы на подгруппы по признаку медикаментозной фармакотерапии БАБ (бисопролол или небиволол) и их комбинации с эплереноном. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 (нг/мл) с помощью коммерческой тест-системы «MMP-1 ELISA», «MMP-9 ELISA» «Human TIMP-1 ELISA» («Bender Medsystems», Австрия).

Результаты. В сыворотке крови пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза динамика снижения уровня маркеров фиброза миокарда в зависимости от проводимой терапии составила: при применении бисопролола концентрация ММП-1 снизилась на 35% ($p<0,01$), ММП-9 — на 56,3% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 17,9% ($p<0,01$); при применении небиволола — концентрация ММП-1 снизилась на 45% ($p<0,001$), ММП-9 — на 57,1% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 30,1% ($p<0,01$); при комбинации бисопролола с эплереноном ММП-1 — на 43% ($p<0,001$), ММП-9 — на 51,2% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 25,1% ($p<0,01$); при комбинации небиволола с эплереноном ММП-1 — на 53% ($p<0,001$), ММП-9 — на 64,3% ($p<0,001$), ТИМП-1 — на 39% ($p<0,01$). У больных с ХСНпрФВ I функционально-

го класса (ФК) по NYHA (New-York Heart Association) после 12 мес. лечения снижение уровня ММП-1 составило 39,9% ($p<0,01$), ММП-9 — 57,5% ($p<0,001$). При ФК II снижение уровня ММП-1 составило 47% ($p<0,001$), ММП-9 — 49,7% ($p<0,001$). Выявлено достоверное снижение уровня ТИМП-1 у больных с I ФК на 29% ($p<0,01$), при II ФК на 27,1% ($p<0,01$) по сравнению с исходными данными.

Заключение. На фоне длительной фармакотерапии пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров фиброза миокарда (ММП-1, ММП-9, ТИМП-1). Наиболее выраженное влияние определено у больных с I ФК ХСН по NYHA.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фиброз миокарда, бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 23/09-2021

Рецензия получена 07/10-2021

Принята к публикации 16/10-2021



Для цитирования: Осипова О. А., Гостева Е. В., Голивец Т. П., Белоусова О. Н., Землянский О. А., Покровский М. В., Головин А. И., Григоренко Н. В., Мережко А. А. Динамика маркеров фиброза миокарда при применении бета-адреноблокаторов и антагониста минералокортикоидных рецепторов у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса ишемического генеза. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(7):3068. doi:10.15829/1728-8800-2021-3068

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: osipova@bsu.edu.ru

Тел.: +7 (915) 575-89-69

[Осипова О. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В. — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Голивец Т. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5308-8072, Белоусова О. Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Медицинского института, ORCID: 0000-0001-6862-0829, Землянский О. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-9946-3675, Покровский М. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Медицинского института, ORCID: 0000-0002-1493-3376, Головин А. И. — аспирант Медицинского института, ORCID: 0000-0002-2722-7702, Григоренко Н. В. — к.ф.н., доцент кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации, ORCID: 0000-0003-0957-6228, Мережко А. А. — старший преподаватель кафедры иностранных языков и профессиональной коммуникации Института межкультурной коммуникации и международных отношений, ORCID: 0000-0002-1346-5566].

Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Golivets T. P.¹, Belousova O. N.¹, Zemlyansky O. A.¹, Pokrovsky M. V.¹, Golovin A. I.¹, Grigorenko N. V.¹, Merezhko A. A.¹

¹Belgorod State National Research University, Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia

Aim. To compare the effect of 12-month pharmacotherapy with a beta-blocker (BB) (bisoprolol and nebivolol) and a combination of BB with a mineralocorticoid receptor antagonist (bisoprolol+eplerenone, nebivolol+eplerenone) on following fibrosis markers: matrix metalloproteinases 1 and 9 (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) in patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) of ischemic origin.

Material and methods. The study included 135 patients, including 40 (29,6%) women and 95 (70,4%) men aged 45–60 years (mean age, 53,1±5,7 years). Patients were randomized into subgroups based on pharmacotherapy with BB (bisoprolol or nebivolol) and their combination with eplerenone. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the level of MMP-1, MMP-9, TIMP-1 (ng/ml) using the commercial test system “MMP-1 ELISA”, “MMP-9 ELISA”, “Human TIMP-1 ELISA” (“Bender Medsystems”, Austria).

Results. In patients with HFmrEF of ischemic origin, there were following downward changes in serum level of myocardial fibrosis markers, depending on the therapy: bisoprolol — MMP-1 decreased by 35% ($p<0,01$), MMP-9 — by 56,3% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 17,9% ($p<0,01$); nebivolol — MMP-1 decreased by 45% ($p<0,001$), MMP-9 — by 57,1% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 30,1% ($p<0,01$); combination of bisoprolol with eplerenone — MMP-1 decreased by 43% ($p<0,001$), MMP-9 — by 51,2% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 25,1% ($p<0,01$); combination of nebivolol with eplerenone — MMP-1 decreased by 53% ($p<0,001$), MMP-9 — by 64,3% ($p<0,001$), TIMP-1 — by 39% ($p<0,01$). In patients with NYHA class I HFmrEF after 12-month therapy, the decrease in MMP-1 level was 39,9% ($p<0,01$), MMP-9 — 57,5% ($p<0,001$). In class II, the decrease in MMP-1 level was 47% ($p<0,001$), MMP-9 — 49,7% ($p<0,001$). A significant decrease in TIMP-1 level was revealed in patients with class I by 29% ($p<0,01$), in patients with class II by 27,1% ($p<0,01$) compared with the initial data.

Conclusion. A significant decrease in the levels of myocardial fibrosis markers (MMP-1, MMP-9, TIMP-1) was demonstrated in patients with HFmrEF of ischemic origin receiving long-term pharmacotherapy. The most pronounced effect was determined in patients with NYHA class I HF.

Keywords: heart failure, myocardial fibrosis, beta-blockers, mineralocorticoid receptor antagonists.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A.* ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V. ORCID: 0000-0002-8771-2558, Golivets T. P. ORCID: 0000-0002-5308-8072, Belousova O. N. ORCID: 0000-0001-6862-0829, Zemlyansky O. A. ORCID: 0000-0002-9946-3675, Pokrovsky M. V. ORCID: 0000-0002-1493-3376, Golovin A. I. ORCID: 0000-0002-2722-7702, Grigorenko N. V. ORCID: 0000-0003-0957-6228, Merezhko A. A. ORCID: 0000-0002-1346-5566.

*Corresponding author:
osipova@bsu.edu.ru

Received: 23/09-2021

Revision Received: 07/10-2021

Accepted: 16/10-2021

For citation: Osipova O. A., Gosteva E. V., Golivets T. P., Belousova O. N., Zemlyansky O. A., Pokrovsky M. V., Golovin A. I., Grigorenko N. V., Merezhko A. A. Changes of myocardial fibrosis markers with the use of beta-blockers and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with heart failure with mid-range ejection fraction of ischemic origin. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(7):3068. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2021-3068

АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, КГ — контрольная группа, ЛЖ — левый желудочек, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпрФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса.

Введение

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН), механизмов ее развития, прогрессирования и лечения остается одной из наиболее актуальных клинических задач в современной медицинской практике, а ишемическая болезнь сердца представляет одну из главных причин развития ХСН [1, 2]. В 2016г впервые в рекомендациях Европейского общества кардиологов [3], Российского кардиологического общества [4] ХСН с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) в диапазоне 40–49% выделена в самостоятельную категорию и названа — ХСН с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ). Ранее эту когорту больных, обозначавшуюся как “серая зона”, исключали из большинства исследований из-за отсутствия доказательного лечения [5].

Концепция блокады бета-рецепторов в качестве метода фармакотерапии сердечной недоста-

точности была подтверждена с использованием плацебо-контролируемых клинических исследований [6, 7]. Существует дисбаланс терапевтических возможностей, арсенала лекарственных препаратов с доказанной эффективностью среди больных ХСН, в виде значительного превалирования количества крупных исследований на больных с низкой ФВ над небольшим числом работ на больных, имеющих промежуточную ФВ.

Доказано влияние бисопролола на такие патофизиологические механизмы прогрессирования ХСН как воспаление и окислительный стресс [8]. Однако работы по влиянию бисопролола на иммунное воспаление при ХСНпрФВ единичные [9]. Небиволол выбран как препарат третьего поколения, имеющий дополнительные сосудорасширяющие и антиоксидантные свойства. Вопрос о том, насколько эти преимущества приводят к улучшению клинического течения заболевания, к замед-

лению прогрессирования ХСНпрФВ ишемического генеза и какие механизмы при этом включаются у данной категории больных, в доступной литературе описаны недостаточно. В исследованиях на животных показано снижение степени отложения фиброзной ткани у крыс, получавших небиволол, что обусловлено ингибированием экспрессии воспалительных белков, металлопротеиназ (ММП) и ингибиторов протеаз, что приводит к снижению уровня фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α), и уменьшению отложения внеклеточного матрикса [10].

Применение антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), помимо стандартных методов лечения, таких как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и бета-адреноблокаторы (БАБ), продемонстрировало улучшение клинических исходов у пациентов с ХСН с низкой ФВ в крупных рандомизированных клинических исследованиях, в т.ч. с эплереноном [11, 12]. Современные руководства рекомендуют использовать АМКР с доказательствами класса I, уровня А в качестве дополнительного лечения для пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью — функциональный класс (ФК) II-IV по NYHA (New-York Heart Association), получающих терапию блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и БАБ [3]. Эплеренон избирательно взаимодействует с минералокортикоидными рецепторами и конкурентно противодействует связыванию альдостерона. В крупномасштабном рандомизированном клиническом исследовании с участием 2737 пациентов с ХСН и низкой ФВ и легкими симптомами (ФК II по NYHA), эплеренон снижал относительный риск смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу ХСН на 37% по сравнению с плацебо, в дополнение к стандартному лечению [13]. В отличие от исследований, которые доказывают положительный эффект фармакотерапии на исходы у пациентов с ХСН с низкой ФВ, убедительных данных о ее влиянии у больных ХСНпрФВ на сегодняшний день нет.

Таким образом, оценка динамики маркеров фиброза миокарда на фоне длительной фармакотерапии у больных ХСНпрФВ ишемического генеза представляется весьма перспективной и актуальной и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования состояла в сравнительном анализе влияния длительной (12 мес.) фармакотерапии БАБ (бисопролол и небиволол) и комбинации БАБ с АМКР (бисопролол+эплеренон, небиволол+эплеренон) на маркеры фиброза: матриксные ММП 1 и 9 типов (ММП-1, ММП-9) и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (ТИМП-1), у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза.

Материал и методы

Исследование проводилось в период 2018-2020гг на базе лаборатории “Проблемы старения” НИУ БелГУ. Проведено проспективное, когортное исследование, в которое было включено 135 амбулаторных пациентов, из них 40 (29,6%) женщин и 95 (70,4%) мужчин в возрасте 45-60 лет (средний $53,1 \pm 5,7$ года). Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. ХСН диагностировалась согласно национальным рекомендациям общества кардиологов [4].

Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСНпрФВ (40-49% по Симпсону); I-II ФК по классификации NYHA, 2) перенесенный острый инфаркт миокарда >12 мес. назад, 3) пациенты, не принимавшие БАБ регулярно, 4) подписанное информированное согласие.

Критерии невключения: 1) сахарный диабет I-II типа, 2) острые воспалительные, инфекционные, онкологические, аутоиммунные заболевания или обострение хронических заболеваний, 3) тяжелая сердечная и легочная недостаточность, в т.ч. в стадии декомпенсации, 4) острая и хроническая почечная недостаточность, 5) клапанные пороки сердца, 6) кардиомиопатии, 7) гиперкалиемия.

Из исследования выбыли шесть больных (двое перенесли острый инфаркт миокарда, один — острое нарушение мозгового кровообращения, один — умер, у двоих было выявлено онкологическое заболевание). Больные случайным образом были рандомизированы в группы по признаку медикаментозной фармакотерапии БАБ и эплереноном. Первую группу составили больные, получавшие бисопролол — 35 (25,9%) чел.; вторую — бисопролол+эплеренон — 33 (24,4%) чел.; третью — небиволол — 34 (25,2%) чел.; четвертую — небиволол+эплеренон — 33 (24,4%) чел. Контрольная группа (КГ) из 30 здоровых лиц была сформирована для оценки референсных значений изучаемых показателей.

Больные были сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (таблица 1).

Методом иммуноферментного анализа определяли уровни ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 с помощью коммерческой тест-системы “MMP-1 ELISA”, “MMP-9 ELISA” “Human TIMP-1 ELISA” (“Bender Medsystems”, Австрия).

В течение 12 мес. больные получали базовую фармакотерапию ХСН ишемического генеза в соответствии с Рекомендациями по диагностике и лечению ХСН (2016г) и ишемической болезни сердца (2013г). Были использованы блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, статины, блокаторы кальциевых каналов, антиагреганты, нитраты короткого действия при необходимости. Лечение БАБ было назначено на первом визите. Начальная суточная доза, как бисопролола (“Конкор”, “Мерк КГаА”, Германия), так и небиволола (“Небилет”, “Берлин Хемии”, Германия) составила 1,25-2,5 мг. Титрование дозы БАБ проводили через 14, 30 дней и 3 мес. во время бесед с больными по результатам дневника самоконтроля. Оценивали частоту сердечных сокращений, артериальное давление, отсутствие жалоб на побочные реакции и нежелательные явления при приеме БАБ. В случае хорошей переносимости, дозы препаратов увеличивали до 7,5-10 мг/сут. В дальнейшем оценку фармакотерапии БАБ проводили во время бесед с больными и во время осмотра через 12 мес. лечения. Через 12 мес. средние до-

Таблица 1

Основные клинико-демографические показатели изучаемых групп больных

Показатели	Группа больных			
	Б, n=35	Б+Э, n=33	Н, n=34	Н+Э, n=33
Женщины/мужчины, чел.	10/25	10/23	9/25	11/22
Возраст, лет	52,8±5,4	53,7±4,1	52,9±4,9	55,3±3,2
Стенокардия, I-II ФК, чел. (%)	11 (31,4)	9 (27,3)	10 (29,4)	10 (30,3)
ПИКС, чел. (%)	35 (100)	33 (100)	34 (100)	33 (100)
Длительность ИБС, лет	8±2	9±1	9±2	10±1
ФВ, %	43 (42; 46)	44 (42; 47)	44 (42; 46)	44 (42; 47)
КДР ЛЖ, мм	54 (47; 63)	55 (48; 64)	53 (47; 64)	54 (48; 62)
ОТС ЛЖ	0,47 (0,43; 0,51)	0,46 (0,42; 0,50)	0,47 (0,43; 0,51)	0,48 (0,42; 0,52)
ЛП, мм	41 (37; 46)	42 (38; 45)	42 (38; 46)	41 (38; 45)
АГ, чел.	17 (48,6)	16 (48,5)	16 (47,1)	15 (45,5)
САД, мм рт.ст.	145±15	150±17	145±13	147±16
ДАД, мм рт.ст.	85±6	86±7	83±7	85±6
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	94±4	92±3	93±3	93±2

Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДР ЛЖ — конечный диастолический размер ЛЖ, ОТС ЛЖ — относительная толщина стенок ЛЖ, ЛП — левое предсердие, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

Динамика показателей маркеров фиброза у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от фармакотерапии (Ме, Q1-Q3)

Показатели	Время исследования	КГ	Схема лечения			
			Б	Б+Э	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	3,01 (2,21; 4,05)	6,40 (5,12; 8,61)	6,38 (4,56; 8,48)	6,39 (4,48; 8,57)	6,43 (4,42; 7,60)
	ч/з 12 мес.		4,16 (3,16; 5,13)**	3,51 (3,15; 5,03)***	3,64 (3,21; 4,74)***	3,02 (2,82; 3,33)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	36 (28; 45)	128 (111; 162)	126 (113; 160)	127 (109; 154)	129 (112; 163)
	ч/з 12 мес.		72 (64; 79)***	54 (48; 62)***	62 (51; 64)***	46 (40; 58)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	175 (155; 192)	262 (167; 341)	266 (170; 349)	263 (168; 347)	264 (167; 335)
	ч/з 12 мес.		215 (181; 232)**	186 (162; 202)**	197 (176; 230)**	161 (150; 180)**
ММП-9/ТИМП-1	до терапии	0,21 (0,19; 0,25)	0,48 (0,40; 0,53)	0,48 (0,39; 0,52)	0,47 (0,37; 0,50)	0,48 (0,37; 0,51)
	ч/з 12 мес.		0,36 (0,29; 0,38)**	0,30 (0,26; 0,32)**	0,31 (0,27; 0,35)**	0,27 (0,24; 0,30)***
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,017 (0,016; 0,019)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)	0,024 (0,017; 0,026)
	ч/з 12 мес.		0,020 (0,019; 0,021)*	0,018 (0,017; 0,021)**	0,019 (0,017; 0,021)**	0,018 (0,016; 0,021)**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ до и после лечения в своей подгруппе. Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

зы для небиволола составили $8,55 \pm 1,75$ мг/сут., бисопролола — $8,45 \pm 1,65$ мг/сут. АМКР эплеренон был назначен на первом визите в дозе 25 мг один раз/сут., затем титрование дозы проводили через 30 дней и 3 мес. При хорошей переносимости дозы могли быть увеличены до 50 мг/сут. Средняя доза эплеренона через 12 мес. — $47,25 \pm 2,25$ мг/сут.

Обследование пациентов включало два этапа: 1-й этап — исследование проведено при включении в исследование, 2-й — через 12 мес. на фоне фармакотерапии.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0. Количественные показатели представлены в виде медианы (Ме), интерквартильных размахов (Q1-Q3), непрерывные количественные значения выражали как среднее $M \pm SD$. Корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Спирмена использовали для изучения взаимосвязей

между показателями. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Изучена динамика маркеров фиброза миокарда — уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 и их соотношения в сыворотке крови пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза в зависимости от фармакотерапии. Результаты исследования представлены в таблице 2.

В зависимости от схемы лечения на терапии бисопрололом снижение составило: для ММП-1 — 35% ($p < 0,01$), ММП-9 — 56,3% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — 17,9% ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — на 25% ($p < 0,01$),

Таблица 3

Динамика уровня маркеров фиброза миокарда у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза после 12 мес. фармакотерапии в зависимости от ФК ХСН по NYHA, Ме (Q1-Q3)

ФК по NYHA	Время исследования	Показатели				
		ММП-1 нг/мл	ММП-9 нг/мл	ТИМП-1 нг/мл	ММП-9/ТИМП-1	ММП-1/ТИМП-1
I (n=55 чел.)	до лечения	5,61 (4,42; 6,14)	113 (109; 132)	262 (167; 296)	0,43 (0,42; 0,45)	0,021 (0,019; 0,022)
	через 12 мес.	3,37 (3,21; 4,74)**	48 (40; 59)***	186 (150; 210)**	0,26 (0,24; 0,31)**	0,018 (0,017; 0,021)*
II (n=80 чел.)	до лечения	6,44 (5,20; 8,61)	145 (121; 163)	295 (284; 349)	0,49 (0,45; 0,53)	0,022 (0,020; 0,023)
	через 12 мес.	3,41 (2,82; 5,13)***	73 (62; 79)***	215 (175; 232)**	0,34 (0,30; 0,38)**	0,016 (0,016; 0,019)**

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ между показателями до и после лечения в своем ФК по NYHA. ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ I типа, ФК — функциональный класс.

ММП-1/ТИМП-1 — на 16,7% ($p < 0,05$). При применении небиволола в качестве БАБ снижение составило для ММП-1 — 45% ($p < 0,001$), ММП-9 — 57,1% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — 30,1% ($p < 0,01$), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — 37,5% ($p < 0,01$), ММП1/ТИМП-1 — 25% ($p < 0,01$).

При применении комбинированной терапии БАБ+эплеренон получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 43% ($p < 0,001$), ММП-9 — на 51,2% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — на 25,1% ($p < 0,01$), снижению соотношений ММП-9/ТИМП-1 — на 34% ($p < 0,01$), ММП-1/ТИМП-1 — на 20,8% ($p < 0,01$). Использование в комбинированной терапии в качестве БАБ небиволола способствовало снижению ММП-1 на 53% ($p < 0,001$), ММП-9 — на 64,3% ($p < 0,001$), ТИМП-1 — на 39% ($p < 0,01$), ММП-9/ТИМП-1 — на 43,8% ($p < 0,001$), ММП-1/ТИМП-1 — на 25% ($p < 0,01$).

Значений исследуемых показателей в КГ на терапии бисопрололом по уровню ММП-1 достигли 11 (31,4%) больных, ТИМП-1 — 4 (11,4%); на терапии небивололом по уровню ММП-1 — 11 (32,4%) больных, ТИМП-1 — 6 (17,6%) больных. На комбинированной терапии бисопролол+эплеренон значений КГ по уровню ММП-1 достигли 17 (51,5%) больных, ТИМП-1 — 22 (66,7%) больных, на комбинации небиволол+эплеренон по уровню ММП-9 — 12 (36,4%) больных, а по ММП-1 и ТИМП-1 все больные достигли значений КГ. У больных ХСНпрФВ ишемического генеза на фоне терапии доказано достоверное снижение уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, при этом максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных, получавших комбинированную терапию небиволол+эплеренон.

Соединительная ткань миокарда играет важную роль в определении и сохранении нормальной архитектуры и функции миокарда. Избыточное отложение коллагена во внеклеточном матриксе приводит к повышенной жесткости миокарда и впоследствии к диастолической дисфункции ЛЖ [14], повышенный синтез/деградация коллагена был обнаружен при сердечной недостаточности, но роль

фиброза в диастолической и систолической сердечной недостаточности у больных с промежуточной ФВ требует дальнейшего изучения.

При межгрупповом сравнении у больных ХСНпрФВ через 12 мес. терапии полученная разница между группами бисопролола и небиволола по ММП-1 составила 12,5%, по ММП-9 — 13,9%, ТИМП-1 — 8,4% ($p < 0,05$). Отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 13,9% ($p < 0,05$), изменения соотношения ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). Разница между группами, принимавшими бисопролол и бисопролол+эплеренон, составила по ММП-1 15,6% ($p < 0,05$), по ММП-9 — 25% ($p < 0,01$), ТИМП-1 — 13,5% ($p < 0,05$). Величина соотношения ММП-9/ТИМП-1 снизилась на 16,7% ($p < 0,05$), ММП-1/ТИМП-1 — на 10% ($p < 0,05$). Разница между группами, принимавшими небиволол и небиволол+эплеренон, составила по ММП-1 17%, по ММП-9 — 25,8%, ТИМП-1 — 18,3% ($p < 0,01$). Кроме того, отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 12,9% ($p < 0,05$), изменения показателя ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости ($p > 0,05$). При сравнении групп, получавших комбинированную терапию БАБ и эплереноном, разница между группами бисопролол+эплеренон и небиволол+эплеренон по ММП-1 составила 14%, ММП-9 — 14,8%, ТИМП-1 — 13,4% ($p < 0,05$). Величина соотношения ММП-9/ТИМП-1 снизилась на 10% ($p < 0,05$), а изменения ММП-1/ТИМП-1 были статистически незначимы ($p > 0,05$).

Изучена динамика снижения маркеров фиброза миокарда у пациентов с ХСНпрФВ групп в зависимости от ФК ХСН по NYHA в процессе лечения (таблица 3).

Результаты проведенного анализа показывают, что у больных с ХСНпрФВ I ФК снижения ММП-1 на 39,9% ($p < 0,01$) было достаточно для достижения значений КГ, при ФК II средние значения также были сопоставимы с КГ, но не у всех больных было достаточное снижение изучаемого показателя. У больных I ФК по NYHA отмечалось снижение ММП-9 на 57,5% ($p < 0,001$), при этом у некоторых

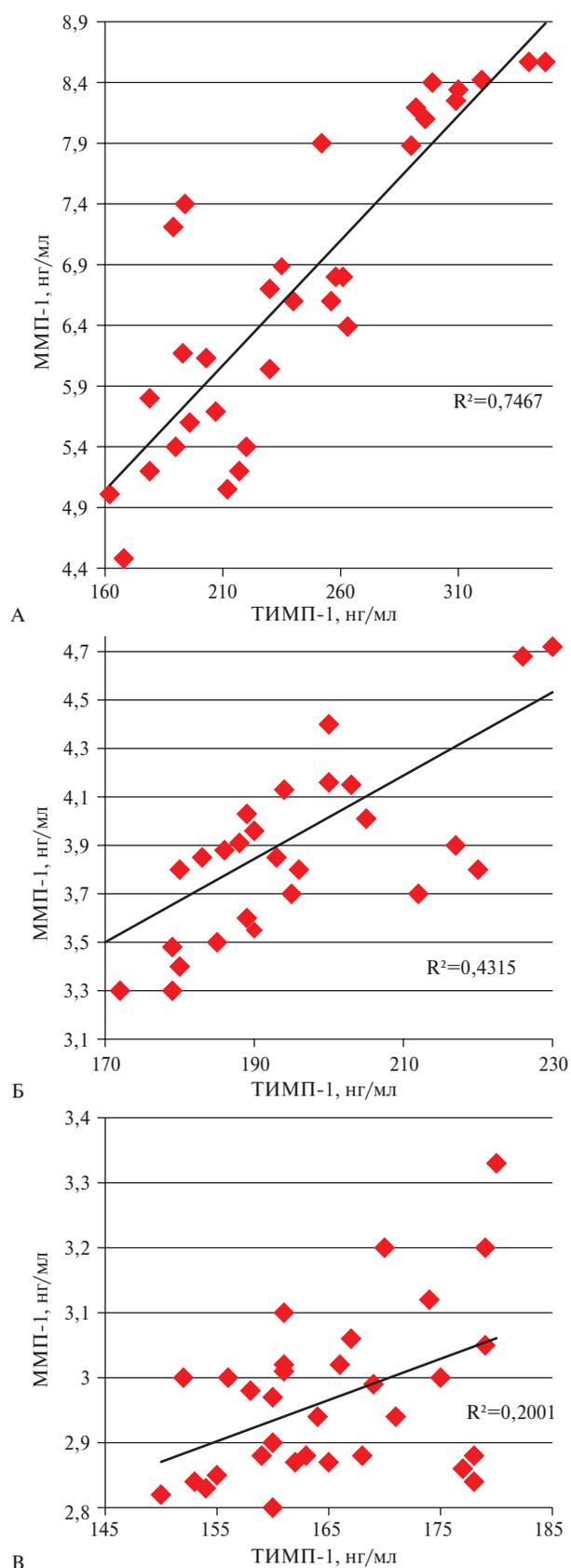


Рис. 1 Взаимосвязь между ММП-1 и ТИМП-1: А — до лечения, Б — терапия небивололом, В — небиволол + эплеренон.

Примечание: ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

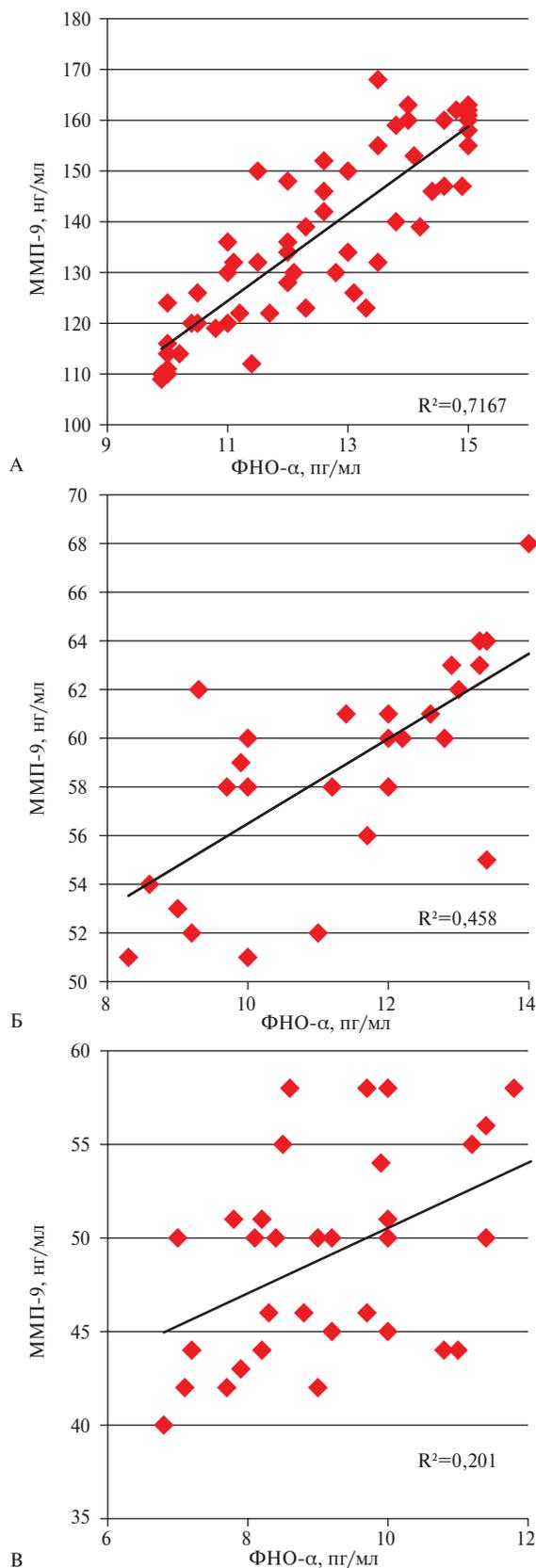


Рис. 2 Взаимосвязь между ФНО-α и ММП-9: А — до лечения, Б — терапия небивололом, В — небиволол + эплеренон.

Примечание: ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП-1 — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа.

больных удалось достичь значений КГ, при ФК II разница до и после 12 мес. лечения составила 49,7% ($p < 0,001$). Выявлено достоверное снижение уровня ТИМП-1 у больных I ФК на 29% ($p < 0,01$), при ФК II на 27,1% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными данными. При оценке соотношения маркеров деградации/синтеза коллагена (ММП-9/ТИМП-1 и ММП-1/ТИМП-1) было установлено, что у больных с ХСНпрФВ вне зависимости от клинической тяжести ХСН соотношение ММП-1/ТИМП-1 нормализовалось за счет выраженного снижения ММП-1 по сравнению с ТИМП-1, снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 также было статистически значимо и было более выражено у больных I ФК на 39,5% ($p < 0,01$) по сравнению с больными II ФК — на 30,6% ($p < 0,01$).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязи между маркерами синтеза и деградации коллагена (ТИМП-1 и ММП-1) у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза до лечения, на фоне терапии небивололом и при применении комбинированной терапии небиволол+эплеренон. До лечения выявлены высокие корреляционные зависимости ММП-1 и ТИМП-1 ($R^2 = 0,7467$, $p < 0,001$) (рисунок 1А). На рисунке 1 (Б, В) продемонстрировано, что через 12 мес. фармакотерапии с применением небиволола у больных степень связи между ММП-1 и ТИМП-1 снижается до умеренной ($R^2 = 0,4315$), а на терапии небиволол+эплеренон, отмечается еще более выраженное снижение степени взаимосвязи до слабого уровня ($R^2 = 0,2001$).

С целью изучения взаимосвязи различных механизмов прогрессирования ХСНпрФВ ишемического генеза и изменения этих связей под влиянием терапии был проведен корреляционный анализ взаимосвязи концентрации в плазме крови ММП-9 с уровнем ФНО- α до лечения (рисунок 2 А) и после лечения (рисунок 2 Б, В). До лечения коэффициент корреляции составил $R^2 = 0,7167$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о тесной взаимосвязи. На рисунке 2Б продемонстрировано снижение степени связи между уровнями ММП-9 и ФНО- α через 12 мес. терапии с применением небиволола до умеренной ($R^2 = 0,458$). У больных, получавших комбинированную терапию небиволол+эплеренон, отмечается снижение степени взаимосвязи до слабого уровня ($R^2 = 0,201$) (рисунок 2В).

Обсуждение

Исследования последних лет показали, что фиброз является общим патофизиологическим процессом большинства заболеваний миокарда, он тесно связан с систолической и диастолической дисфункцией миокарда, аритмогенезом и неблагоприятным исходом [15].

Поскольку сердце обладает незначительной регенеративной способностью, гибель кардиомио-

цитов приводит к репаративному фиброзу — процессу, который имеет решающее значение для сохранения структурной целостности инфарктного желудочка. В то же время, патофизиологические стимулы, такие как перегрузка давлением, перегрузка объемом, метаболическая дисфункция могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз. Активированные миофибробласты являются основными эффекторными клетками при фиброзе сердца. Клетки других типов, включая кардиомиоциты, эндотелиальные клетки, макрофаги, лимфоциты и тучные клетки, могут вносить свой вклад в фибротический процесс, продуцируя протеазы, которые участвуют в метаболизме матрикса, секретируя фиброгенные медиаторы и матриксные белки или оказывая контактно-зависимое действие на фенотип фибробластов. Механизмы индукции фиброгенных сигналов зависят от типа первичного повреждения миокарда.

Альдостерон и активация минералокортикоидных рецепторов вызывают воспаление и фиброз миокарда, фиброз и ремоделирование кровеносных сосудов [16]. Провоспалительные цитокины ингибируют пролиферацию фибробластов, снижают синтез матрикса и повышают активность ММП, которые, как и в кардиомиоцитах, индуцируют гипертрофию. Степень и распределение фиброза миокарда является совокупным результатом процессов, которые включают синтез коллагена, постсинтетический процессинг и деградацию [17]. На синтез коллагена фибробластами миокарда влияют гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и другие профибротические и антифибротические детерминанты, которые активируются при ХСН [18].

Одними из наиболее изученных маркеров коллагенообразования на данный момент являются ММП и их тканевые ингибиторы, маркеры угнетения деградации коллагена. Прогрессированию фиброза способствуют ММП-1. В норме активность ММП-1 скоординирована взаимодействием с ТИМП, наиболее изученным из которых является ТИМП-1. ММП-9 способствуют прогрессированию коронарного атеросклероза. При патологических состояниях активность ММП возрастает, что приводит к дисбалансу между синтезом и деградацией внеклеточного матрикса, который провоцирует развитие фиброза в миокарде. Это влечет за собой повышение механической жесткости миокарда, и способствует возникновению диастолической дисфункции, а в последующем и развитию эксцентрической гипертрофии, при которой происходит снижение инотропной функции миокарда.

Фиброз миокарда изменяет миокардиальную архитектуру, способствует нарушению работы миокарда и определяет механическую, электрическую и вазомоторную дисфункцию, тем самым способ-

ствую прогрессированию ХСН [19, 20]. Кроме того, тяжесть гистологически подтвержденного фиброза миокарда связана с более высокой долгосрочной смертностью у пациентов с сердечными заболеваниями, в т.ч. с ХСН [21, 22], в этой связи выявление, профилактика и регрессия фиброза миокарда стали важными целями для улучшения терапии больных с ХСН [23-25].

В настоящее время наблюдается рост числа исследований, посвященных изучению роли маркеров обмена коллагена, которые продемонстрировали связь с исходами ХСН и могут усилить диагностическую и прогностическую силу более традиционных биомаркеров [26].

В настоящее время единственными препаратами, влияющими на профибротические биомаркеры, являются АМКР (спиронолактон и эплеренон), которые уменьшали уровень N-терминальный пропептид коллагена III типа (P11NP). Биомаркеры, отражающие механизмы гомеостаза матрикса и синтеза коллагена, у пациентов с ХСН изменяются профибротическим образом [27]. Исходные значения биомаркеров, связанных с профибротической активностью, и их изменение в процессе лечения имеют важное прогностическое значение. В настоящем исследовании доказано достоверное уменьшение уровня маркеров синтеза и деградации коллагена у больных с ХСНпрФВ ишемического генеза через 12 мес.

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian federation: What do we know and what to do. Russ J Cardiol. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients with Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2017;10(6):e003875. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
5. Rich JD, Burns J, Freed B, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic (MAGGIC) Heart Failure Risk Score: Validation of a Simple Tool for the Prediction of Morbidity and Mortality in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018;7(20):e009594. doi:10.1161/JAHA.118.009594.
6. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. J Am Coll Cardiol. 2017;69(24):2885-96. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.001.
7. Osipova OA, Kulikovskii VF, Plaksina KG, et al. Clinical efficacy of a betablockers therapy in patients with chronic heart failure on the background of postinfarction cardiosclerosis. Res Res Pharmacol: Pharmacol Clin Pharmacol. 2017;3(1):90-96. doi:10.18413/2500-235X-2017-3-1-90-96.
8. Toyoda S, Haruyama A, Inami S, et al. Effects of carvedilol vs bisoprolol on inflammation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. J Cardiol. 2020;75(2):140-7. doi:10.1016/j.jjcc.2019.07.011.
9. Osipova OA, Gosteva EV, Shepel RN, et al. Study of the role of oxidative stress, antioxidant protection and immune inflammation markers in the pathogenesis of chronic heart failure by the middle range ejection fraction in elderly patients depending on gender. J Crit Rev. 2020;7(15):14-21. doi:10.31838/jcr.07.15.03.
10. Mohamed EA, Kassem HH. Protective effect of nebivolol on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. Arch Med Sci. 2018;14(6):1450-8. doi:10.5114/aoms.2018.79008.
11. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists. Ann Endocrinol (Paris). 2021;82(3-4):179-81. doi:10.1016/j.ando.2020.03.009.
12. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
13. Swedberg K. EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: Results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(18):1598-603. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.063.

фармакотерапии. На комбинированной терапии небивололом и эплереноном снижение уровня ММП-1 (на 53%) и ТИМП-1 (на 39%) позволило больным с ХСНпрФВ ишемического генеза достичь значений КГ, снижение ММП-9 составило 64,3%. Установленное в настоящем исследовании значительное снижение маркеров фиброза миокарда при применении комбинированной терапии БАБ с эплереноном согласуется с литературными данными [28]. Полученные в настоящем исследовании данные позволяют предположить, что один из механизмов, с помощью которого комбинация небиволола и эплеренона может оказывать благоприятный результат у пациентов с ХСНпрФВ, ишемического генеза, связан со снижением экспрессии биомаркеров фиброза миокарда.

Заключение

Таким образом, на фоне длительной (12 мес.) фармакотерапии пациентов с ХСНпрФВ ишемического генеза продемонстрировано достоверное снижение уровней маркеров фиброза миокарда (ММП-1, ММП-9, ТИМП-1). Наиболее выраженное влияние определено у больных I ФК ХСН по NYHA.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

14. Ding Y, Wang Y, Jia Q, et al. Morphological and Functional Characteristics of Animal Models of Myocardial Fibrosis Induced by Pressure Overload. *Int J Hypertens*. 2020;2020:3014693. doi:10.1155/2020/3014693.
15. Ovchinnikov AG, Ozherel'eva MG, Ageev FT. Left ventricular fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and treatment brotic treatment. *Emergency Cardiology*. 2015;4:11-26. (In Russ.) Овчинников А.Г., Ожерельева М.Г., Агеев Ф.Т. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение. *Неотложная кардиология*. 2015;4:11-26.
16. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(8):459-69. doi:10.1038/nrneph.2013.110.
17. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131(14):1247-59. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
18. McDonald LT, Zile MR, Zhang Y, et al. Increased macrophage-derived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(1):92-100. doi:10.1152/ajpheart.00719.2017.
19. López B, Querejeta R, González A, et al. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012;60(3):677-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196113.
20. Schwartzkopff B, Brehm M, Mundhenke M, et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2000;36(2):220-5. doi:10.1161/01.hyp.36.2.220.
21. Aoki T, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Prognostic impact of myocardial interstitial fibrosis in non-ischemic heart failure—comparison between preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Circ J*. 2011;75(11):2605-13. doi:10.1253/circj.cj-11-0568.
22. Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(4):671-89. doi:10.1007/s10554-019-01752-0.
23. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, et al. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):177-91. doi:10.1002/ejhf.696.
24. González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696-706. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
25. González A, Ravassa S, Beaumont J, et al. New targets to treat the structural remodeling of the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(18):1833-43. doi:10.1016/j.jacc.2011.06.058.
26. Shemisa K. Novel Biomarkers of Subclinical Cardiac Dysfunction in the General Population. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):301-10. doi:10.1007/s11897-017-0342-z.
27. Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I, et al. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism and Prognosis of Heart Failure with Reduced or Mid-Range Ejection Fraction. *Curr Pharm Des*. 2017;23(22):3217-23. doi:10.2174/1381612823666170317124125.
28. Larina VN. Eplerenone administration opportunities in heart failure from the standpoint of evidence-based medicine. *RMJ. Medical Review*. 2019;1(II):87-92. (In Russ.) Ларина В.Н. Возможности применения эплеренона при сердечной недостаточности с позиций доказательной медицины. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;1(II):87-92.