



А.В. Полякова

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-9 И ПАТОЛОГИЧЕСКИМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключові слова:** матриксна металопротеїназа-9, швидкість розповсюдження пульсової хвилі, коефіцієнт жорсткості, товщина інтимомедіального сегмента, гіпертонічна хвороба, ендотеліальна дисфункція.

**Ключевые слова:** матриксная металлопротеиназа-9, скорость распространения пульсовой волны, коэффициент жесткости, толщина интимомедіального сегмента, гипертоническая болезнь, эндотелиальная дисфункция.

**Key words:** matrix metalloproteinase-9, puls wave velocity, arterial stiffnes, intimo-medial thickness, essential hypertension, endothelial function.

Проведено комплексне дослідження 102 хворих на гіпертонічну хворобу та 40 практично здорових осіб. Визначали сумарний мозковий кровотік, товщину інтимомедіального сегмента загальної сонної артерії, швидкість розповсюдження пульсової хвилі по аорті, плечовій і стегновій артеріях, коефіцієнти жорсткості аорти, плечової та стегнової артерій, рівень загальної матриксної металопротеїнази-9, загального холестерину, ендотеліальну функцію. Виявлено залежність між рівнем матриксної металопротеїнази-9 і досліджуваними показниками.

Проведено комплексное обследование 102 пациентов с гипертонической болезнью и 40 практически здоровых лиц. Определяли суммарный мозговой кровоток, толщину интимомедіального сегмента общей сонной артерии, скорость распространения пульсовой волны по аорте, плечевой, бедренной артериям, коэффициенты жесткости аорты, плечевой и бедренной артерий, уровень общей матриксной металлопротеиназы-9, общего холестерина, эндотелиальную функцию. Выявлена зависимость между уровнем матриксной металлопротеиназы-9 и изучаемыми показателями.

Complex research of 102 patients with hypertension and 40 healthy persons. Measured total cerebral blood flow, intima-medial thickness of the common carotid artery, pulse wave velocity in the aorta, brachial, femoral artery, arterial stiffness of the aorta, brachial, femoral artery, level of total matrix metalloproteinase-9, total cholesterol, endothelial function. Relations between level of total matrix metalloproteinase-9 and studied parameters were detected.

Артериальная гипертензия (АГ) продолжает занимать лидирующее место среди сердечно-сосудистых заболеваний [1,2]. Поражение органов-мишеней при АГ – главная и до конца не решенная проблема современной кардиологии. Следует отметить, что именно изменение структурно-функциональных свойств артериальных сосудов играет ведущую роль не только в дальнейшем прогрессировании АГ, но и в развитии кардиоваскулярных осложнений [3,4]. В настоящее время активно изучается роль матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в развитии атеросклеротического и гипертензивного ремоделирования артерий [5,6]. Предшествующими исследованиями установлено, что сочетание наличия атеросклеротической бляшки с увеличением плазменного уровня ММП-9 имеет неблагоприятное прогностическое значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений [7].

Таким образом, изучение роли ММП-9 в развитии патологического ремоделирования артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью является важной и актуальной стратегией современной кардиологии.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить взаимосвязь между уровнем сывороточной концентрации ММП-9, структурно-функциональной перестройкой артериальных сосудов, мозговым кровотоком, уровнем общего холестерина у больных с гипертонической болезнью II стадии (ГБ).

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 102 пациента с ГБ II стадии и 40 практически здоровых лиц. Обследуемые стратифицированы на 2 группы по уровню толщины интимомедіального сегмента (ТИМС) общей сонной артерии (ОСА): 1 группу составили 51 больной с выявленным утолщением ТИМС каротид  $\geq 1,3$  мм, во 2 группу вошли 51 пациент без патологии брахиоцефальных артерий. При включении больных в исследование использовали следующие критерии: наличие документированной гипертонической болезни II стадии, отсутствие клинически значимой сопутствующей патологии, согласие пациента на участие в исследовании. К критериям исключения относились симптоматическая АГ, беременность, лактация, наличие ишемической болезни сердца, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, сахарный диабет, транзиторные ишемические атаки или мозговой инсульт в анамнезе, тяжелые заболевания печени, почек, онкологические заболевания, вирусный гепатит, инфицирование ВИЧ. Все обследованные сопоставимы по полу и возрасту.

Во всех группах оценивали состояние мозгового кровотока с использованием дуплексной цветной доплерографии на аппарате SONOLINE VERSA PLUS (SIEMENS, Германия). Для этого проводилась визуализация с обеих сторон ОСА, внутренних, наружных и сонных артерий на всем протяжении позвоночных артерий в цервикальном сегменте [8]. Рас-



Уровень суммарного мозгового кровотока, ММП-9, общего холестерина у пациентов с гипертонической болезнью и у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий

Показатели	Гипертоническая болезнь	АГ, ассоциированная с ОСПБЦА	Контрольная группа
	(n=51)	(n=51)	(n=40)
ОХ, моль/л	6,41±0,12 (6,18-6,64) *	7,84±0,16 (7,52-8,16) **	3,94±0,11 (3,71-4,17)
ММП-9, нг/мл	479,95±13,73 (452,49-507,41) *	869,92±28,55 (812,82-927,02) **	101,29±10,56 (80,17-122,41)
ΣFV, мл/мин	860,87±45,54 (769,8-951,95) *	632,21±44,94 (542,34-722,09) **	1157,52±46,63 (1064,27-1250,77)

Примечания: M±m (95%-доверительный интервал); \* – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с практически здоровыми лицами; # – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с больными ГБ.

считывали суммарный объемный кровоток (ΣFV) как сумму объемного кровотока по внутренней сонной и позвоночной артериях. Дополнительно проводили измерение ТИМС каротид [9]. Рассчитывали скорость распространения пульсовой волны по аорте (СРПВао), плечевой (СРПВп) и бедренной артериях (СРПВб), коэффициенты жесткости аорты (Као), плечевой (Кп) и бедренной (Кб) артерий [10]. Для этого проводили регистрацию доплерограмм на ОСА, лучевой, бедренной артерии, тыльной артерии стопы с одновременной записью электрокардиограммы. С целью изучения эндотелиальной функции проводили эхолакацию плечевой артерии с последующим определением эндотелий зависимой (ЭЗВД), эндотелий независимой вазодилатации (ЭНВД) [11]. Во всех исследуемых группах измеряли уровень общей ММП-9 в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием набора «Quantikine» фирмы «R&D systems», общего холестерина (ОХ) биохимическим методом с использованием реактивов фирмы «Cormay». Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 6.0 for Windows».

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлено повышение уровня ОХ, ММП-9 в обследованных группах, по сравнению с контролем (табл. 1). Так, у больных с атеросклеротическим поражением каротид данные показатели увеличились на 98,98% (p<0,05) и в 7,58 раз (p<0,05) соответственно, тогда как у пациентов с ГБ только на 62,69% (p<0,05) и в 3,74 раза (p<0,05). При сравнении уровня общего холестерина и металлопротеиназы-9 в исследуемых группах более высокие значения данных показателей выявлены у больных АГ с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий (ОСПБЦА) – на 22,3% (p<0,05) и 81,25% (p<0,05) соответственно.

Отмечено достоверное снижение ΣFV в обеих группах больных по сравнению с контролем. Более значимое уменьшение суммарного объемного кровотока выявлено у пациентов с атеромой каротид на 26,56% (p<0,05) по сравнению с больными ГБ (табл. 1).

У пациентов ГБ и АГ, ассоциированной с ОСПБЦА, установлено нарушение эндотелиальной функции артериальных сосудов (табл. 2). Так, у больных АГ отмечено снижение ЭЗВД, ЭНВД на 33% (p<0,05), 27,58% (p<0,05) соответ-

ственно, по сравнению с пациентами с ГБ, что свидетельствует о более выраженном функциональном нарушении артериальных сосудов у данной группы.

Изучая структурно-функциональные свойства артериальных сосудов, отмечено статистически значимое утолщение ТИМС каротид в обследуемых группах по сравнению с контролем (табл. 3). ТИМС правой ОСА у пациентов ГБ превышала на 80,76% (p<0,05), левой ОСА – на 62,96% (p<0,05), в группе с ОСПБЦА – в 1,59 раза (p<0,05) и в 1,53 раза (p<0,05) соответственно, по сравнению со здоровыми лицами. Установлено, что у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий отмечается достоверное увеличение ТИМС правой общей сонной артерии на 43,6% (p<0,05), левой ОСА на 55,68% (p<0,05) при сравнении с аналогичными показателями в группе больных ГБ.

Анализируя показатели упругоэластических свойств артериальных сосудов у больных ГБ, отмечено достоверное увеличение СРПВао на 19,12% (p<0,05), СРПВп – на 20,69% (p<0,05), Кп – на 9,37% (p<0,05), СРПВб – на 19,02% (p<0,05) по сравнению с аналогичными показателями группы контроля. У пациентов с ОСПБЦА выявлена более выраженная степень нарушения упругоэластических свойств артериальных сосудов, проявившаяся увеличением СРПВао на 69,78% (p<0,05), Ка – на 27,89% (p<0,05), СРПВп – на 39,54% (p<0,05), Кп – на 46,79% (p<0,05), СРПВб – на 37,62% (p<0,05), Кб – на 43,21% (p<0,05) по сравнению с контролем. Сравнивая обследуемые группы, следует отметить более значимые изменения упругоэластических свойств артериальных сосудов у пациентов атеросклеротическим поражением каротид.

Для оценки диагностической значимости использования количественного значения уровня ММП-9 и оценки наличия структурно-функциональных изменений артериальных сосудов у пациентов с ГБ проведен ROC-анализ, в ходе которого получено значение оптимальной точки разделения (cut-off point) ММП-9, составившее 460 нг/мл и показывающее наилучшее соотношение чувствительности к специфичности относительно выявления ремоделирования сосудов. Получена площадь под ROC-кривой более 0,5 (AUC=0,764), что говорит о статистически значимом адекватном подборе порогового значения.

Для оценки характера зависимости, описывающей функ-



Таблица 2

**Состояние эндотелиальной функции брахиальной артерии у пациентов с гипертонической болезнью и у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий**

Показатели	Гипертоническая болезнь	АГ, ассоциированная с ОСПБЦА	Контрольная группа
	(n=51)	(n=51)	(n=40)
Величина реактивной гиперемии, %	37,01±3,43 (30,15-43,86) *	35,24±3,37 (28,49-41,98) *	49,75±4,06 (41,63-57,87)
Эндотелий зависимая вазодилатация, %	8,18±0,6 (6,99-9,37) *	5,48±0,79 (3,9-7,06) * #	12,14±0,41 (11,31-12,96)
Эндотелий независимая вазодилатация, %	13,45±0,5 (12,45-14,44) *	9,74±0,47 (8,81-10,67) **	18,09±0,74 (16,6-19,58)

Примечания: М±m (95%-доверительный интервал); \* – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с практически здоровыми лицами; # – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с больными ГБ.

Таблица 3

**Структурно-функциональные свойства артериальных сосудов у пациентов с гипертонической болезнью и у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий**

Показатели	Гипертоническая болезнь	АГ, ассоциированная с ОСПБЦА	Контрольная группа
	(n=51)	(n=51)	(n=40)
ТИМС (правая ОСА), мм	0,94±0,02 (0,91-0,98) *	1,35±0,02 (1,31-1,39) **	0,52±0,01 (0,49-0,55)
ТИМС (левая ОСА), мм	0,88±0,01 (0,85-0,91) *	1,37±0,02 (1,32-1,42) **	0,54±0,02 (0,5-0,58)
СРПВао, м/с	8,16±0,11 (7,94-8,38) *	11,63±0,46 (10,7-12,56) **	6,85±0,13 (6,59-7,1)
Као, усл.ед.	8,63±0,26 (8,11-9,15)	18,26±1,44 (15,39-21,13) **	8,09±0,29 (7,5-8,67)
СРПВп, м/с	11,08±0,12 (10,84-11,32) *	12,81±0,36 (12,09-13,52) **	9,18±0,14 (8,89-9,47)
Кп, усл. ед.	15,87±0,4 (15,07-16,66) *	21,3±1,12 (19,05-23,54) **	14,51±0,44 (13,63-15,39)
СРПВб, м/с	11,45±0,14 (11,17-11,73) *	13,24±0,37 (12,5-13,98) **	9,62±0,14 (9,33-9,91)
Кб, усл. ед.	17,0±0,48 (16,04-17,96)	22,77±1,21 (20,35-25,19) **	15,9±0,47 (14,96-16,84)

Примечания: М±m (95%-доверительный интервал); \* – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с практически здоровыми лицами; # – статистическая значимость различий (p<0,05) в сравнении с больными ГБ.

циональную взаимосвязь между числовыми переменными у больных с АГ с ОСПБЦА, проведен регрессионный анализ, при котором в регрессионную модель в качестве независимой переменной включали плазменное значение ММП-9, а в качестве зависимых переменных использовали Као, ЭЗВД, Кп, ЭНЗВД (рис. 1). При построении функциональной зависимости между Као и ММП-9 погрешность аппроксимации и величина остаточной дисперсии показывают высокую точность линейной модели. Таким образом, задачу регрессионного анализа можно считать решенной (R=0,88, R<sup>2</sup>=0,774, нормированный R<sup>2</sup>=0,77 при F=41,08, стандартная ошибка 1,14, p<0,001). Выявлено, что более 3/4 всей дисперсии признака Као могут объясняться изменением именно концентрации ММП-9 плазмы крови, причем наибольший прирост функции наблюдался в диапазоне более 850 нг/мл уровня ММП-9, где в 100% случаев

отмечена повышенная жесткость аорты.

На наш взгляд, особый интерес представляет рассмотрение взаимосвязи между уровнем ММП-9 в качестве предиктора и показателем, отражающим дисфункцию васкулярного эндотелия (рис. 2). В приведенной модели маркер дисфункции сосудистого эндотелия статистически значимо может описывать более 50% всей дисперсии ЭЗВД (R=0,79, R<sup>2</sup>=0,62, нормированный R<sup>2</sup>=0,6 при F=34,6, стандартная ошибка 2,08, p<0,001). Максимальный «провал» функции наблюдали в диапазоне ММП-9 свыше 850 нг/мл уровня, где все больные характеризовались менее чем 5%-м приростом диаметра плечевой артерии в сравнении с первоначальными значениями, что свидетельствует о явной дисфункции сосудистого эндотелия.

Зависимость Кп у больных АГ с ТИМС каротид ≥1,3 мм от показателя ММП-9 достоверно характеризовалась моделью регрессии логарифмического вида

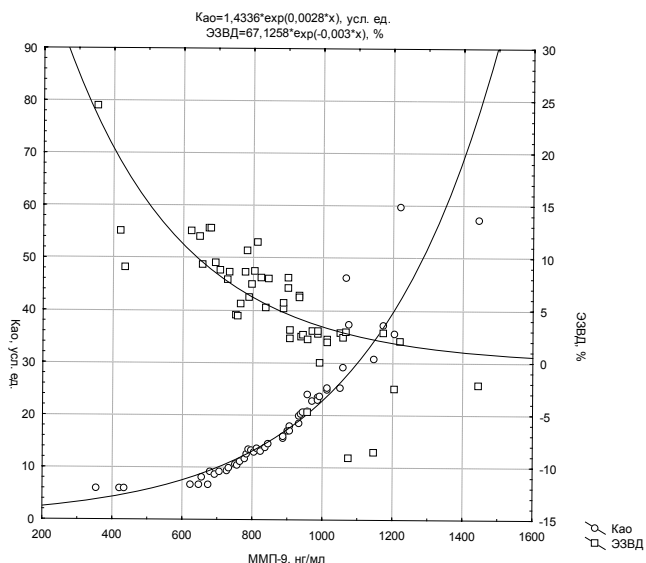


Рис. 1. Регрессионный анализ и диаграммы рассеивания взаимосвязи потокзависимой вазодилатации и коэффициентом жесткости аорты у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ТИМС каротид  $\geq 1,3$  мм в зависимости от уровня ММП-9.

$Kp = -104,41 + 42,96 * \lg(\text{ММП-9})$  при  $R = 0,51$ ,  $R^2 = 0,25$ , нормированный  $R^2 = 0,24$  при  $F = 18,71$ ,  $p < 0,01$  (рис. 2). Выявлено, что при величине ММП-9 более 1000 нг/мл практически у 95% больных Кп было более 20 усл. ед.

Приведенная зависимость свидетельствует, что динамика жесткости плечевой артерии характеризуется прогрессивным ухудшением, в зависимости от степени увеличения ММП-9, причем наибольший прирост функции (изменение переменной Кп) отмечается на отрезке от 900 до 1000 нг/мл (аргумент «ММП-9»).

Взаимосвязь между ЭЗВД и значениями ММП-9 характеризуется моделью регрессии полиномиального (степенного, квадратного) вида  $\text{ЭЗВД} = 18,5 + 0,011 * \text{ММП-9} - 1,1 * 10^{-6} * \text{ММП-9}^2$  при  $F = 14,12$   $p < 0,01$  (рис. 3).

Это позволяет отметить, что исследуемый в качестве

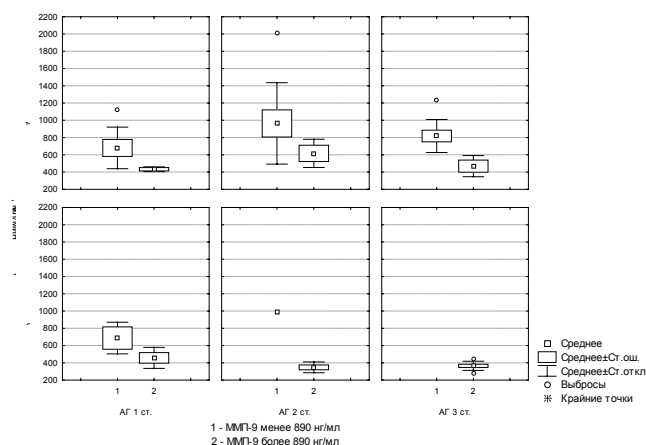


Рис. 3. Динамика показателя суммарной мозговой перфузии в зависимости от уровня ММП-9 у пациентов различного возраста и степени АГ у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ТИМС каротид  $\geq 1,3$  мм до терапии.

аргумента уровень ММП-9, согласно рассчитанному

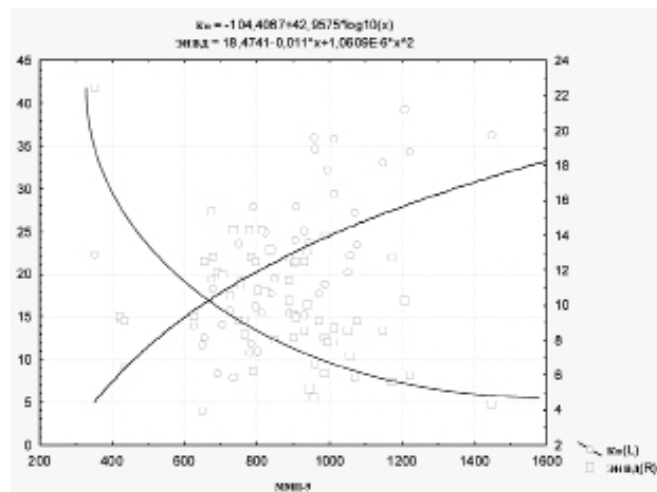


Рис. 2. Регрессионный анализ и диаграммы рассеивания взаимосвязи нитроглицеринопосредованной вазодилатацией и Кп у больных АГ, ассоциированной с ТИМС каротид  $\geq 1,3$  мм в зависимости от плазменной концентрации ММП-9.

квадратичному уравнению, определяет около 20% общей дисперсии величины ЭЗВД, причем при ММП-9 более 900 нг/мл у абсолютного большинства больных наблюдалось снижение прироста диаметра артерии после приема экзогенных нитратов.

В ходе ковариационного анализа (ковариатами были общепризнанные предикторы – возраст и степень АГ) выявлено, что у пациентов с уровнем ММП-9 более 850 нг/мл, СРПВао, СРПВп и СРПВб на 61,11%, 38,1% и 30,43% оказались выше при сопоставлении с аналогичными показателями подгруппы с уровнем ММП-9 менее 850 нг/мл.

На рис. 3 показана изменчивость показателя  $\Sigma FV$  в зависимости от уровня ММП-9 у больных с АГ, ассоциированной с ОСПБЦА исходно. Выявлено, что у пациентов с АГ без адекватной терапии наблюдалось статистически значимое снижение уровня суммарной мозговой перфузии именно у лиц с избыточной экспрессией ММП-9 при сопоставимости по другим клиническим параметрам – практически в 2 раза у больных в возрасте до 60 лет (в среднем на 50% независимо от степени АГ), а также снизился на 35,71% (при 1 степени АГ) и в среднем на 60% (при более тяжелой гипертензии) у старшей возрастной группы.

Проведена оценка частотных показателей, характеризующих различные прогностически неблагоприятные факторы у больных с различным плазменным уровнем ММП-9 (табл. 4).

Все больные распределены на 2 подгруппы по медиане ММП-9 (50 перцентиль) Выявлено, что у пациентов с высокими значениями ММП-9 статистически чаще отмечалось снижение суммарной мозговой перфузии, нарушение ЭЗВД, повышение уровня холестерина.

Перспективой дальнейшего научного поиска является изучение взаимосвязи провоспалительной активации и уровня матриксной металлопротеиназы-9 у больных АГ, ассоциированной с окклюзионно-стенотическим поражением брахиоцефальных артерий.

Распространенность интегральных признаков у больных с АГ, ассоциированной с ТИМС каротид  $\geq 1,3$  мм по мере роста ММП-9

Показатели		ММП-9 выше 50 перцентиля	ММП-9 ниже 50 перцентиля	Расчетное значение $\chi^2$	Уровень значимости
Сниженная суммарная мозговая перфузия	Есть	20	4	$\chi^2=16,62$	<0,01
	Нет	6	21		
Гиперхолестеринемия	Есть	18	8	$\chi^2=5,66$	0,017
	Нет	6	17		
Нарушенная ЭЗВД	Есть	22	2	$\chi^2=27,03$	<0,001
	Нет	4	23		

## ВЫВОДЫ

1. Формирование ГБ сопровождается структурно-функциональной перестройкой артериальных сосудов, снижением суммарного мозгового кровотока, увеличением уровня общего холестерина, матриксной металлопротеиназы-9 с более выраженными значениями у больных с ОСПБЦА.

2. Уровень ММП-9 более 850 нг/мл ассоциируется с увеличением скорости распространения пульсовой волны по аорте, плечевой, бедренной артериям, жесткости аорты, дисфункцией эндотелия, ухудшением суммарного объемного мозгового кровотока.

3. Повышение уровня ММП-9 более 900 нг/мл сопровождается увеличением жесткости плечевой артерии, снижением прироста диаметра плечевой артерии после приема экзогенных нитратов.

4. Высокие значения ММП-9 сопровождаются снижением суммарной мозговой перфузии, нарушением ЭЗВД, повышением уровня холестерина.

5. Увеличение сывороточного содержания общей ММП-9 более 460 нг/мл может рассматриваться как скрининговый маркер патологического ремоделирования артериальных сосудов у больных гипертонической болезнью.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Артеріальна гіпертензія – медико-соціальна проблема: Метод. посібник. – К., 2002. – 101 с.
2. Рекомендації української асоціації кардіологів з профілактики

та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К., 2008. – 79 с.

3. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients / *Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al.* // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 1236–1241.
4. Arterial stiffness and progression to hypertension in Japanese male subjects with high normal blood pressure / *Yambe M., Tomiyama J. et al.* // *J. Hypertension,* 2007. – Vol. 24. – P. 871–893.
5. Elevated matrix metalloproteinase-9 associated with stroke or cardiovascular death in patients with carotid stenosis / *Eldrup N., Gronholdt M.L., Sillesen H., Nordestgaard B.G.* // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114 (17). – P. 1847–1854.
6. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / *Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al.* // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (12). – P. 1579–1585.
7. *Sundstrom J.* Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events / *Sundstrom J. Vasan R.S.* // *Curr Opin Lipidol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 45–53.
8. *Лелюк В.Г.* Ультразвуковая ангиология / *Лелюк В.Г., Лелюк С.Э.* – М., 2003. – 324 с.
9. Sonographic examination of the carotid arteries / *Hamid R., Tahmasebpour et al* // *Radiographics.* – 2005. – Vol. 25. – P. 1561–1574.
10. Методи оцінки пружноеластичних властивостей артеріальних судин і біомеханічних сил, що діють на судинну стінку, у клініці внутрішніх хвороб методичні рекомендації / Під ред. *Поливода С.М., Черенок О.О., Сичов Р.О.* – К., 2004. – С. 5–24.
11. A report of the international brachial artery reactivity task force / *Mary C. Corretti, Todd J. Anderson, Emelia J. Benjamin et al* // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.

### Сведения об авторе:

Полякова А.В., аспирант каф. внутренних болезней №2 ЗГМУ.

### Адрес для переписки:

Полякова Анна Владимировна. 69118, г. Запорожье, ул. Луначарского, 9, каф. внутренних болезней №2 ЗГМУ.

Тел: (061) 225 12 72.

E-mail: dr-poliakova-anna@ua.gu