

УДК [616.12–008.331.1+616.24–007.272]:616.124.2–007–078:57.083.3'175.532:577.152.34:577.114.5

Abstract**Dielievska V.Yu.***Kharkiv National Medical
University, 4 Lenin Avenue
Kharkiv, 61022, Ukraine***SERUM ALDOSTERONE, MMP-9 AND GLYCOSAMINOGLYCANS LEVELS IN PREDICTING CHANGES OF THE GEOMETRY OF LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

The study was aimed to evaluate the prognostic value of serum levels of glycosaminoglycans, aldosterone and MMP-9 in the changes of left ventricular myocardium geometry in patients with arterial hypertension (AH) combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We examined 75 patients (48 men and 27 women) with AH combined with COPD. Patients were divided into 2 groups: 1 group consisted of patients with AH and COPD of II degree of bronchial obstruction (n = 37), 2 group – AH and COPD of III degree of bronchial obstruction (n = 38). Aldosterone and MMP-9 were determined by ELISA, the level of glycosaminoglycans – using resorcin method. While increasing of the degree of bronchial obstruction there was a gradual increase in the left ventricle parameters, progression of systolic dysfunction and increased left ventricular mass. In patients with AH and COPD III compared to patients with AH and COPD II there was marked increase in the levels of MMP-9 on 22,5%, chondroitin-6-sulfates – on 5,7% and decrease of heparan sulfates / keratan sulfates on 15,7% (p < 0,05). No significant differences in serum levels of aldosterone while progression of bronchial obstruction was found. In order to predict the increase of end-diastolic volume and left ventricular mass in patients with AH and COPD we calculated multiple regression equations by stepwise regression analysis using MMP-9, aldosterone and fractions of glycosaminoglycans.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, chondroitin sulfates, glycosaminoglycans, aldosterone, left ventricle hypertrophy, matrix metalloprotease 9.

Corresponding author: *priem@knmu.kharkov.ua**Резюме****Делєвська В.Ю.***Харківський національний медичний університет,
пр. Леніна, 4, м. Харків, 61022,
Україна.***РІВЕНЬ АЛЬДОСТЕРОНУ, ММП-9 ТА ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАНІВ В ПРОГНОЗУВАННІ ЗМІН ГЕОМЕТРІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ В СПОЛУЧЕННІ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ**

Стаття присвячена вивченню прогностичного значення сироваткових рівнів глікозаміногліканів, альдостерону і ММП-9 в зміні геометрії міокарда лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Обстежено 75 хворих (48 чоловіка і 27 жінок) з АГ в поєднанні з ХОЗЛ. Хворі були поділені на 2 групи: 1 групу склали пацієнти з АГ і ХОЗЛ II ст. бронхообструкції (n=37), 2 групу –

АГ і ХОЗЛ III ст. бронхообструкції (n=38). Альдостерон і ММП-9 визначали імуноферментним методом, рівень глікозаміногліканів – резорциновим методом.

При збільшенні ступеню бронхообструкції відзначалось поступове збільшення розмірів і об'ємів лівого шлуночка, прогресування систолічної дисфункції і збільшення маси міокарда лівого шлуночка. У хворих на АГ і ХОЗЛ III ст. порівняно з хворими на АГ і ХОЗЛ II ст. відмічено збільшення рівнів ММП-9 на 22,5 %, хондроїтин-6-сульфатів на 5,7% і зниження гепарансульфатів / кератансульфатів на 15,7% (р <0,05). Вірогідних відмінностей в сироватковому рівні альдостерону при прогресуванні бронхообструкції знайдено не було. Для прогнозування збільшення кінцевого діастолічного об'єму і маси міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ було складені множинні рівняння регресії шляхом покрокового регресійного аналізу з використанням ММП-9, альдостерону та фракцій глікозаміногліканів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, хондроїтинсульфати, глікозаміноглікани, альдостерон, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, матриксна металопротеаза 9.

Резюме

Делевская В.Ю.

Харьковский Национальный Медицинский Университет,
пр. Ленина, 4, м. Харьков, 61022,
Украина.

УРОВЕНЬ АЛЬДОСТЕРОНА, ММП-9 И ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕОМЕТРИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Статья посвящена изучению прогностического значения сыровоточных уровней гликозаминогликанов, альдостерона и ММП-9 в изменении геометрии миокарда левого желудочка больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Обследовано 75 больных (48 мужчины и 27 женщин) с АГ в сочетании с ХОЗЛ. Больные были разделены на 2 группы: 1 группу составили пациенты с АГ и ХОЗЛ II ст. бронхообструкции (n = 37), 2 группа - АГ и ХОЗЛ III ст. бронхообструкции (n = 38). Альдостерон и ММП-9 определяли иммуноферментным методом, уровень гликозаминогликанов - резорциновым методом. При увеличении степени бронхообструкции отмечалось постепенное увеличение размеров и объемов левого желудочка, прогрессирование систолической дисфункции и увеличение массы миокарда левого желудочка. У больных АГ и ХОЗЛ III ст. по сравнению с больными АГ и ХОЗЛ II ст. отмечено увеличение уровней ММП-9 на 22,5%, хондроитин-6-сульфатов на 5,7% и снижение гепарансульфатов / кератансульфатов на 15,7% (р <0,05). Достоверных различий в сыровоточном уровне альдостерона при прогрессировании бронхообструкции найдено не было. Для прогнозирования увеличения конечного диастолического объема и массы миокарда левого желудочка у больных АГ в сочетании с ХОЗЛ были составлены множественные уравнения регрессии путем пошагового регрессионного анализа с использованием ММП-9, альдостерона и фракций гликозаминогликанов.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хондроитинсульфаты, гликозаминогликаны, альдостерон, гипертрофия миокарда левого желудочка, матриксная металлопротеаза 9

Автор, відповідальний за листування: * priem@knmu.kharkov.ua



Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. ВООЗ припускає, що до 2020 року ця патологія з 12 місця поширених у світі захворювань займе 5-е місце, як причина смертності – з 6-го підніметься на третє, а за соціально-економічними збитками 5 місце [1, 2]. ХОЗЛ часто асоціюється з артеріальною гіпертензією (АГ). Наявність такої коморбідності значно погіршує прогноз обох захворювань та підвищує ризик серцево-судинних ускладнень у даної групи хворих [3].

Сучасні дослідження при взаємообтяжуючій кардіопульмональній патології присвячені вивченню активності нейрогуморальних факторів та ферментів, які впливають на екстрацелюлярний матрикс (ЕЦМ) міокарда та призводять до змін геометрії серця. До одних із важливих медіаторів гіпертрофії міокарда лівого шлуночка (ЛШ) відноситься альдостерон, що здатен впливати на метаболізм ЕЦМ, ініціювати рост колагену і фіброзування міокарда [4]. З іншого боку, в перебудові ЕЦМ приймають активну участь фактори деструкції ЕЦМ – матриксні металопротеїнази (ММП), серед яких інтерес викликає дослідження ММП-9. Підвищення активності саме ММП-9 в тканині легень було зареєстровано при ХОЗЛ [5,6,7]. Цікавим є вивчення сироваткового рівня не тільки факторів, що впливають на перебудову ЕЦМ, але і самих структурних компонентів ЕЦМ, до яких відносяться глікозаміноглікани (ГАГ). Це дасть змогу відобразити комплекс взаємопов'язаних змін в ЕЦМ міокарда. Тим більше, що на сьогоднішній день важлива увага приділяється дослідженням патогенетичних змін в ЕЦМ міокарда у хворих на серцево-судинну патологію.

Мета дослідження: вивчити прогностичне значення сироваткових рівнів глікозаміногліканів: хондроїтин-6-сульфатів, хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів, гепарансульфатів / кератансульфатів; альдостерону і ММП-9 в зміні геометрії міокарда лівого шлуночка хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень.

Матеріал і методи дослідження. Обстежено 75 хворих (48 чоловіка і 27 жінок) з ХСН II А стадії на тлі АГ II стадії в поєднанні з ХОЗЛ. Діагноз ХОЗЛ був встановлений згідно керівництва GOLD 2014, ступінь бронхообструкції визначали згідно спірометричної класифікації

GOLD [8]. АГ була діагностована відповідно ESH/ESC критеріям [9]. Критеріями виключення з дослідження були: онкологічні захворювання, туберкульоз, інсульти та інфаркти міокарда в анамнезі. Середній вік хворих склав $65,2 \pm 3,52$ років. Хворі були розподілені на 2 групи згідно ступеню бронхообструкції. 1 групу склали хворі на АГ і ХОЗЛ II ст. бронхообструкції ($n=37$), 2 групу – АГ і ХОЗЛ III ст. бронхообструкції ($n=38$). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком $51,5 \pm 3,2$ років.

Всім хворим проводили ехокардіографію. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обчислювали за формулою R. Devereux і співавт. (1986):

$$1,04 \times [(ТМШП + ТЗСЛШ + КДР)^3] - [КДР]^3 - 13,6.$$

Відносну товщину стінки ЛШ (ВТС ЛШ) визначали як відношення суми товщини задньої стінки та товщини міжшлуночкової перетинки до кінцевого діастолічного розміру ЛШ. Загальний рівень ГАГ у сироватці крові визначали орциновим методом з поділом на фракції за запатентованою методикою (при цьому I фракція включала хондроїтин-6-сульфати, II – хондроїтин-4-сульфати і дерматансульфати, III – кератан- і гепарансульфати) [10]. Рівень альдостерону визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів для діагностики *in vitro* (DRG International Inc., США) відповідно до інструкцій виробника. Кількісне визначення ММП-9 проводили методом ELISA за допомогою тест-набору (eBioscience, Відень, Австрія). Статистична обробка матеріалу виконана за допомогою пакету програм Statistica for Windows 10.0. Показники з нормальним розподіленням представлені $M \pm m$, де M – середня арифметична, а m – похибка середньої. Для порівняння груп використовували критерій Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. При порівнянні результатів ехокардіографії при наростанні бронхообструкції від II до III ступеню було відмічено збільшення ЛП на 5,2 %, КДР ЛШ на 6,7 %, КСР ЛШ на 6,4 %, КСО ЛШ на 29,9 %, КДО ЛШ – на 31,2 % та зниження індексу ВТС на 1,8 % і ФВ ЛШ на 4,5 % ($p < 0,05$) (табл.1). У порівнянні з хворими на АГ та ХОЗЛ II ст. у хворих на АГ і ХОЗЛ III ст. відзначено збільшення ММЛШ на 15,0 % ($p < 0,05$). Достовірних відмінностей між ТМШП та ТЗС ЛШ в досліджуваних групах не знайдено.



Таблиця 1

Порівняльні дані ехокардіографії у хворих на АГ і ХОЗЛ II та III ступенів бронхообструкції, (M ± m)			
Показник Ехо-КГ	Хворі на АГ та ХОЗЛ II ст., (n=37)	Хворі на АГ та ХОЗЛ III ст., (n=38)	Контрольна група, (n=20)
ЛП, мм	40,30±0,6*	42,4±1,13*/**	34,42±0,31
КДР ЛШ, мм	47,2±0,88*	50,39±1,56*/**	39,07±0,30
ТМШП, мм	12,5±0,10*	12,68±0,09*	10,50±0,25
ТЗС ЛШ, мм	13,5±0,09*	13,68±0,09*	12,0±0,31
КДО ЛШ, мл	112,74±4,69*	148,0±8,20*/**	64,7±1,7
КСО ЛШ, мл	49,6±2,13*	64,44±5,03*/**	31,2±1,01
КСР ЛШ, мм	32,7±0,64*	34,8±1,16*/**	28,5±0,3
ФВ ЛШ, %	57,56±0,53	55,04±1,09*/**	62,15±1,53
ММЛШ, г	289,28±9,07*	332,84±17,64*/**	158,19±6,47
ВТС ЛШ, см	0,55±0,01*	0,54±0,01*	0,45±0,07

Примітка: * – статистично достовірні відмінності порівняно з групою контролю ($p < 0,05$); ** – відмінності порівняно з групою АГ та ХОЗЛ II ст. ($p < 0,05$).

Таким чином, при ХСН на фоні АГ в сполученні з ХОЗЛ при збільшенні ступеню бронхообструкції відзначається поступове збільшення розмірів і об'ємів ЛШ, прогресування систолічної дисфункції, тенденція до зменшення ВТС ЛШ і збільшення ММЛШ, що вказує на розвиток ексцентричного типу гіпертрофії ЛШ і прогресування дисфункції міокарда лівих відділів серця.

При аналізі рівня ГАГ у хворих на АГ і ХОЗЛ III ст. порівняно з хворими на АГ і ХОЗЛ II ст. відмічено збільшення рівнів хондроїтин-6-сульфатів на 5,7 % ($0,074 \pm 0,001$ г/л проти $0,070 \pm 0,001$ г/л) і зниження гепарансульфатів / кератансульфатів на 15,7 % ($0,019 \pm 0,001$ г/л проти $0,016 \pm 0,001$ г/л) ($p < 0,05$), в той час як рівень хондроїтин-4-сульфатів / дерматансульфатів в сироватці крові достовірних змін не набув ($0,021 \pm 0,001$ г/л і $0,022 \pm 0,001$ г/л відповідно) (табл. 2).

Рівень ММП-9 у хворих обох груп достовірно перевищував показник контрольної групи. При аналізі рівня ММП-9 при прогресуванні бронхообструкції на фоні АГ відмічено його збільшення на 22,5 % у хворих на АГ і ХОЗЛ III ст. відносно хворих на АГ і ХОЗЛ II ст. ($p < 0,05$), склавши $13,71 \pm 0,76$ нг/мл проти $11,34 \pm 0,72$ нг/мл, що узгоджується з даними літератури щодо підвищеної експресії ММП-9 в мокротинні та тканині легенів [11] хворих на ХОЗЛ. Є повідомлення про її важливу роль у патогенезі пошкодження тканин і розвитку фіброзу шля-

хом стимуляції утворення різного виду колагенів і білків ЕЦМ [12].

Рівень альдостерону у хворих на АГ та ХОЗЛ перевищував показник контрольної групи. Проте вірогідних відмінностей в сироватковому рівні альдостерону при прогресуванні бронхообструкції знайдено не було, спостерігалась тенденція до його збільшення – $68,84 \pm 2,43$ пкг/мл у хворих на АГ і ХОЗЛ II ст. і $74,53 \pm 2,53$ пкг/мл у хворих на АГ і ХОЗЛ III ст. ($p > 0,05$).

Результати вихідних даних показують, що сполучення АГ і ХОЗЛ зумовлює значний дисбаланс в ЕЦМ з розвитком зміни геометрії міокарда ЛШ і порушенням його сферичності, що в сукупності з підвищеними рівнями альдостерону та ММП-9 дозволяє віднести дану коморбідну патологію до прогностично несприятливої у відношенні серцево-судинного ризику.

При порівнянні даних ехокардіографічного дослідження у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ в залежності від ступеню бронхообструкції найбільша різниця була виявлена виявлена в КДО ЛШ та ММЛШ, – показниках, що характеризують гіпертрофію та дилатацію міокарда ЛШ, що безсумнівно є факторами серцево-судинного ризику і прогресування ХСН. Тому для прогнозування зростання КДО ЛШ і ММЛШ було проведено покроковий регресійний аналіз. Відбір значущих ефектів реалізується за критерієм – F Фішера.



Фактор, n=75	β	B, коефіцієнт	Ступінь впливу	p-value
Intersert		46,53862		
Альдостерон	-0,284629	-0,80025	2,608949	0,056179
ММП-9	-0,164709	-2,04839	2,325063	0,035463
I фракція	0,363686	22,03833	3,032461	0,003362
III фракція	0,055310	4,83269	2,140317	0,008923

Множинне рівняння регресії для КДО ЛШ в групі хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ мало наступний вигляд:

$$\text{КДО ЛШ} = 46,53 - 0,80 * \text{Альдостерон} - 2,04 * \text{ММП-9} + 22,03 * \text{I фракція} + 4,83 * \text{III фракція}$$

Фактор, n=75	β	B, коефіцієнт	Ступінь впливу	p-value
Intersert		403,6540		
Альдостерон	1,781910	3,2717	6,03880	0,056188
ТФР- β_1	-0,781019	-0,3511	3,99828	0,183738
I фракція	-0,983644	-31,9036	5,16875	0,086818
II фракція	0,293049	12,5468	3,28090	0,328691
III фракція	-0,747818	-37,0716	4,50167	0,129471

Використовуючи результати покрокового регресійного аналізу, множинне рівняння регресії для ММЛШ в групі хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ мало наступний вигляд:

$$\text{ММЛШ} = 403,65 + 3,27 * \text{Альдостерон} - 0,35 * \text{ТФР-}\beta_1 - 31,90 * \text{I фракція} + 12,54 * \text{II фракція} - 37,07 * \text{III фракція}$$

Аналізуючи множинні рівняння регресії, можна помітити, що параметри сироваткових альдостерону, ММП-9, I і III фракцій впливали

на значення КДО ЛШ у хворих на АГ і ХОЗЛ, що окреслює їх роль у формуванні ексцентричної гіпертрофії та дилатації ЛШ. Тоді як в прогнозуванні підвищення маси міокарда лівого шлуночка при АГ в сполученні з ХОЗЛ найбільшу статистичну значимість показали альдостерон і фракції ГАГ, що підтверджує дані літератури про значну роль процесів фіброзу в формуванні гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [13].

Висновки

1. При прогресуванні ХОЗЛ на фоні АГ відмічається значне збільшення кінцево-діастолічного об'єму міокарда лівого шлуночка, значення якого можна спрогнозувати за допомогою рівнів альдостерону, ММП-9, хондроїтин-6-сульфатів та кератан-/ гепарансульфатів.

2. Збільшення маси міокарда лівого шлуночка у хворих на АГ в сполученні з ХОЗЛ асоціюється з підвищеними сироватковими рівнями

альдостерону та фракціями глікозаміногліканів, що може бути використано в прогнозі розвитку і прогресування гіпертрофії міокарда лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень направлені на пошук патогенетично обґрунтованих медикаментозних методів впливу на зміни геометрії лівого шлуночка у хворих на АГ і ХОЗЛ.

References (список літератури)

1. Cavallès, A. Comorbidities of COPD / Cavallès, A., Brinchault-Rabin, G., Adrien Dixmier et al. // Eur. Respir. Rev. – 2013. – Vol.22 (130). – P. 454–475.
2. García-Olmos, L. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study/ García-Olmos, L., Alberquilla, A., Ayala, V. et al. // BMC

Fam. Pract. – 2013. – №14. – P.11.

3. Hawkins, N.M. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis pitfalls and epidemiology / N.M. Hawkins, M.C. Petrie, P.S. Jhund [et al.] // Eur. J. Heart Fail. – 2009. – Vol.11(2). – P.130–139.
4. MacFadyen, R. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in



- heart rate in heart failure patients / MacFadyen, R., Barr, C.S., and Struthers, A.D. // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – 35. – P.30–34.
5. Kelly, D. Plasma matrix metalloproteinase-9 and left ventricular remodelling after acute myocardial infarction in man: a prospective cohort study / D. Kelly, G. Cockerill, L.L. Ng, M. Thompson, S. Khan, N.J. Samani, I.B. Squire // *Eur. Heart J.* – 2007. – №28. – P.711–718.
6. Seruga-Valdez, L. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchyma cell health in COPD / Seruga-Valdez, L., Pardo, A., Gaxiola, M. et al. // *Chest.* – 2000. – №117. – P.684–694.
7. Vignola, A.M. Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airway obstruction in asthma and chronic bronchitis / Vignola, A.M., Riccobono, L., Mirabella, A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1998. – №158. – P.1945–1950.
8. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. <http://www.goldcopd.org>
9. Mancia, G. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2013. – 31(7). – P. 1281–1357.
10. Patent UA 29198 MPC (2006) G 01N 33/48. Method of determination of fractions of sulfated hexosaminoglycans / State Institution "Prof. M. I. Sytenko Institute of Pathology of Spine and Joints of NAMSU" Kharkov State Zooveterinary Academy / F.S. Leontyeva, V.A. Filipenko, O.P. Timoshenko [et al.]. – №u200708505; request data 24.07.2007; publ. data 26.11.2007. – Bull. № 20.
11. Brajer, B. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression / Brajer, B., Batura-Gabryel, H., Nowicka, A., Kuznar-Kaminska, B., and Szczep Anik, A. // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2008. – №59(6). – P.145–152.
12. Culpitt, S.V. Sputum matrix metalloproteinases: comparison between chronic obstructive pulmonary disease and asthma / Culpitt, S.V., Rogers, D.F., Travers, S.L., Barnes, P.J., and Donnelly, L.E. // *Respir.* – 2005. – № 99. – P.703–710.
13. Zannad, F. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure / Zannad, F., Alla, F., Dousset, B. et al. // *Circulation.* – 2000. – №102. – P.2700–2706.

(received 05.04.2015, published online 30.06.2015)

(отримано 05.04.2015, опубліковано 30.06.2015)

