Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах

Осипова О. А. 1 , Гостева Е. В. 2 , Чефранова Ж. Ю. 1 , Жернакова Н. И. 1 , Лыков Ю. А. 1 , Авдеева И. В. 1

 1 ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (НИУ БелГУ). Белгород; 2 ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России. Воронеж, Россия

Цель. Оценить динамику маркеров обмена коллагена на фоне фармакотерапии у больных с хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) ишемического генеза старших возрастных групп.

Материал и методы. В открытое, контролируемое, рандомизированное по возрасту исследование включено 162 больных с ХСНпФВ. Группа 1-82 больных пожилого возраста (средний 68 ± 5 лет); группа 2-80 больных старческого возраста (средний 79 ± 3 года). Уровень матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-9, нг/мл) определялся методом иммуноферментного анализа тест-системой "ММР-1 ELISA" и "ММР-9 ELISA", тканевого ингибитора (ТИМП-1, нг/мл) "Human TIMP-1 ELISA" ("Bender Medsystems", Австрия).

Результаты. В группе лиц пожилого возраста при применении бисопролола получено снижение маркеров обмена коллагена ММП-9 — на 43% (p<0,001), ММП-1 — Δ 32%, ТИМП-1 — Δ 20% (p<0,01); небиволола: ММП-9 — Δ 50% (p<0,001), ММП-1 — Δ 39%, ТИМП-1 — Δ 2% (p<0,01). Применение комбинированной терапии бисопролол+эплеренон уменьшили уровни ММП-9 — на 52%, ММП-1 на 43%, (p<0,001), ТИМП-1 — Δ 32% (p<0,01), а комбинация небиволол+эплеренон способствовала снижению ММП-1 на 46%, ММП-9 — Δ 59%, ТИМП-1 — Δ 40% (p<0,001). Для больных старческого возраста продемонстрировано влияние бисопролола на снижение ММП-1 на 24%, ММП-9 — Δ 39%, ТИМП-1 — Δ 17% (p<0,01); небиволола: ММП-9 — Δ 46% (p<0,001), ММП-1 — Δ 33%, ТИМП-1 — Δ 25% (p<0,01). Комбинация бисопролол+эплеренон привела к сни-

жению ММП-1 на 40%, ММП-9 — Δ 50% (p<0,001), ТИМП-1 — Δ 26% (p<0,01), а комбинация небиволол+эплеренон способствовала более выраженному снижению ММП-1 на 47%, ММП-9 — Δ 57% (p<0,001), ТИМП-1 — Δ 34% (p<0,01).

Заключение. У больных с ХСНпФВ старших возрастных групп за 12 мес. терапии с применением β-блокаторов (бисопролол, небиволол) удалось достоверно снизить уровень маркеров обмена коллагена ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, максимальный эффект наблюдался в группе небиволола в комбинации с эплереноном.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, промежуточная фракция выброса.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 28/07-2020 Получена рецензия 10/08-2020 Принята к публикации 24/08-2020



Для цитирования: Осипова О.А., Гостева Е.В., Чефранова Ж.Ю., Жернакова Н.И., Лыков Ю.А., Авдеева И.В. Влияние фармакотерапии на динамику маркеров обмена коллагена у больных хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса на фоне ишемической болезни сердца в старших возрастных группах. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(5):2651. doi:10.15829/1728-8800-2020-2651

Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease

Osipova O. A.¹, Gosteva E. V.², Chefranova Zh. Yu.¹, Zhernakova N. I.¹, Lykov Yu. A.¹, Avdeeva I. V.¹

¹National Research University "Belgorod State University" (BelSU)). Belgorod; ²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University. Voronezh, Russia

Aim. To assess the dynamics of collagen metabolism markers during therapy in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) and coronary artery disease.

Material and methods. This open-label, controlled, age-randomized study included 162 patients with HFmrEF. Group 1 consisted of 82 elderly patients (mean age, 68±5 years), group 2 — 80 elderly senile

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: pvb.gosteva@mail.ru

Тел.: +7 (910) 348-57-97

[Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7321-6529, Гостева Е. В.* — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8771-2558, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Жернакова Н. И. — д. м.н., профессор, зав.кафедрой семейной медицины, ORCID: 0000-0000-7648-0774, Лыков Ю. А. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Авдеева И. В. — ассистент кафедры нервных болезней и восстановительной медицины, ORCID: 0000-0002-4837-8972].

patients (mean age, 79±3 years). The levels of matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using test systems MMP-1 ELISA, MMP-9 ELISA, and Human TIMP-1 ELISA, respectively.

Results. In elderly subjects taking bisoprolol, there was a decrease in collagen metabolism markers as follows: MMP-9 — by 43% (p<0,001), MMP-1 — Δ 32%, TIMP-1 — Δ 20% (p<0,01); nebivolol: MMP-9 — Δ 50% (p<0,001), MMP-1 — Δ 39%, TIMP-1 — Δ 2% (p<0,01). Combined therapy with bisoprolol and eplerenone reduced the levels of MMP-9 by 52%, MMP-1 by 43% (p<0,001), and TIMP-1 by Δ 32% (p<0,01), while combination of nebivolol and eplerenone decreased MMP-1 by 46%, MMP-9 by Δ 59%, and TIMP-1 by Δ 40% (p<0,001). In senile patients, bisoprolol decreased MMP-1 by 24%, MMP-9 by Δ 39%, and TIMP-1 by Δ 17% (p<0,01); nebivolol: MMP-9 — Δ 46% (p<0,001), MMP-1 — Δ 33%, TIMP-1 — Δ 25% (p<0,01). Combined therapy with bisoprolol and eplerenone reduced the levels of MMP-1 by 40%, MMP-9 by Δ 50% (p<0,001), and TIMP-1 by Δ 26% (p<0,01), while combination of nebivolol and eplerenone decreased MMP-1 by 47%, MMP-9 by Δ 57% (p<0,001), and TIMP-1 by Δ 34% (p<0,01).

Conclusion. Twelve-month therapy with β -blockers (bisoprolol, nebivolol) in older patients with HFmrEF significantly reduced the levels of collagen metabolism markers MMP-1, MMP-9, and TIMP-1. The maximum effect was observed in the nebivolol+eplerenone group.

Key words: heart failure, mid-range ejection fraction.

Relationships and Activities: none.

Osipova O. A. ORCID: 0000-0002-7321-6529, Gosteva E. V.* ORCID: 0000-0002-8771-2558, Chefranova Zh. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Zhernakova N. I. ORCID: 0000-0001-7648-0774, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Avdeeva I. V. ORCID: 0000-0002-4837-8972.

*Corresponding author: pvb.gosteva@mail.ru

Received: 28/07-2020

Revision Received: 10/08-2020

Accepted: 24/08-2020

For citation: Osipova O.A., Gosteva E.V., Chefranova Zh.Yu., Zhernakova N.I., Lykov Yu.A., Avdeeva I.V. Effect of therapy on the dynamics of collagen metabolism markers in older patients with heart failure with mid-range ejection fraction and coronary artery disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2651. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2651

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП — тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, Δ — изменение показателя, β-АБ — β-адреноблокаторы.

Больные, имеющие хроническую сердечную недостаточность (ХСН) с промежуточной фракцией выброса (ХСНпФВ) левого желудочка отличаются от больных с низкой и сохраненной фракцией выброса не только клиническими характеристиками, но и патофизиологическими механизмами развития заболевания. В связи с этим больных ХСНпФВ следует рассматривать как отдельную субпопуляцию ХСН, которая требует своей собственной доказательной базы [1]. Фиброз миокарда является важным патофизиологическим механизмом, лежащим в основе развития сердечной недостаточности [2]. Степень и распределение фиброза миокарда является совокупным результатом процессов, которые включают синтез коллагена, его процессинг и деградацию. На синтез коллагена фибробластами миокарда влияют гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические и другие профибротические и антифибротические детерминанты, которые активируются при ХСН [3].

Избыточное отложение коллагена во внеклеточном матриксе может привести к повышенной жесткости миокарда и впоследствии к гипертрофии сердца и дисфункции левого желудочка [4]. Одними из наиболее изученных маркеров коллагенобразования на данный момент являются: семейство матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевые ингибиторы, маркеры угнетения деградации коллагена (ТИМП). В норме активность ММР скоординирована их взаимодействием с ТИМП. При патологиче-

ских состояниях активность ММП увеличивается, 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.

Кроме того, тяжесть гистологически подтвержденного фиброза миокарда связана с более высокой смертностью у пациентов с ХСН в отдаленном периоде, в этой связи выявление, профилактика и регрессия фиброза миокарда стали важными целями для улучшения терапии больных с ХСН [5]. Прогрессирующий фиброз, увеличения содержания коллагена в миокарде являются отличительными признаками старения сердца [6, 7].

Цель — оценить динамику маркеров обмена коллагена на фоне фармакотерапии у больных ХСНпФВ ишемического генеза старших возрастных групп. В работе изучена динамика маркеров обмена коллагена — уровня ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 и их соотношения в плазме крови пациентов с ХСНпФВ ишемического генеза в зависимости от возраста и схем терапии.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good

Динамика показателей обмена коллагена в группе больных ХСНп Φ В ишемического генеза пожилого возраста в зависимости от лечения (Me, $Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)

Показатели	Время исследования	Схема лечения			
		Б	E+9	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	6,91 (5,52;9,74)	6,93 (5,08;9,54)	6,90 (4,65;9,70)	6,94 (4,51;8,64)
	ч/з 12 мес.	4,70 (3,75;5,17)**	3,95 (3,59;4,16)***	4,21 (3,66;4,92)**	3,75 (3,58;4,07)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	163 (129;215)	161 (129;215)	160 (129;215)	164 (129;215)
	ч/з 12 мес.	93 (72;101)***	77 (64;88)***	80 (67;92)***	67 (50;75)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	318 (159;380)	319 (159;380)	322 (159;380)	321 (159;268)
	ч/з 12 мес.	254 (196;272)**	217 (175;264)**	232 (155;270)**	193 (175;218)***
ММП-9/ТИМП-1	до терапии	0,50 (0,41;0,72)	0,51 (0,41;0,72)	0,49 (0,41;0,72)	0,50 (0,41;0,72)
	ч/з 12 мес.	0,380,32;0,42)**	0,35 (0,31;0,37)**	0,32 (0,29;0,37)**	0,300,27;0,33)***
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,022 (0,019;0,032)	0,023 (0,019;0,032)	0,022 (0,019;0,032)	0,024 (0,019;0,032)
	ч/з 12 мес.	0,019 (0,017;0,020)*	0,018 (0,017;0,020)**	0,018 (0,017;0,020)**	0,018 (0,017;0,020)*

Примечание: $\frac{4}{3}$ — через, Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон, * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 между показателями до и после лечения в своей подгруппе.

Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИУ "БелГУ".

Проведено открытое контролируемое рандомизированное по возрасту проспективное исследование (срок наблюдения 12 мес.), в которое было включено 162 больных XCH старших возрастных групп. Группу 1 составили 82 больных пожилого возраста (средний возраст 68 ± 5 лет), группу 2-80 больных старческого возраста (средний возраст 79 ± 3 года).

Критериями включения больных в исследование считали: 1) ХСНпФВ (40-49% по Симпсону) II функционального класса по классификации Нью-Йоркской Ассоциации сердца (NYHA); 2) верифицированный в стационарных условиях диагноз ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероз коронарных артерий; 3) до включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Критерии невключения: 1) отказ больного от динамического наблюдения, обследования и лечения; 2) сахарный диабет, 3) сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические заболевания; 4) хронические заболевания в стадии обострения; 5) стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости; 6) тяжелые поражения печени и почек (креатинин плазмы >2,5 мг/дл); 7) анемия; 8) хирургические процедуры в предшествующие 6 мес.; 9) злоупотребление алкоголем.

Симптомы и признаки XCH определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и национальным рекомендациям 2018г.

Методом иммуноферментного анализа по методикам, рекомендованным производителями реактивов, определялся уровень ММП-1, ММП-9 (нг/мл) с помощью коммерческих тест-систем "ММР-1 ELISA" и "ММР-9 ELISA", ТИМП-1 (нг/мл) — "Human TIMP-1 ELISA" ("Bender Medsystems", Австрия).

Статистический анализ. Непрерывные значения выражали как медиана (Ме) и интерквартильные размахи (Q_{25} , Q_{75}). Статистически достоверным считался уровень p<0,05.

Результаты и обсуждение

На сегодняшний день единые подходы к лечению всех больных ХСН показали свою несостоятельность в связи с неоднородностью как по этиологии ХСН, так и по другим критериям, в частности по возрасту, для снижения количества госпитализаций, связанных с декомпенсацией, инвалидизации и смертности [8]. Кроме того, существует дисбаланс терапевтических возможностей, арсенала лекарственных препаратов с доказанной эффективностью среди больных ХСН, в связи с большим количеством крупных исследований для больных с низкой фракцией выброса и малоизученной когортой больных, имеющих промежуточную фракцию выброса. Остаются не до конца изученными вопросы рационального использования β-адреноблокаторов (β-АБ), в частности у больных ХСНпФВ ишемического генеза, из-за отрицательного инотропного действия на миокард.

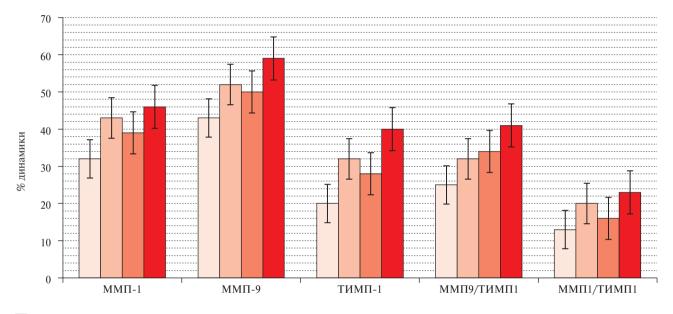
Эффекты бисопролола, как препарата второго поколения, являются дозозависимыми, кардиоселективными (относительно β_1 -селективные), тем самым обеспечивающими благоприятный профиль переносимости. Небиволол был выбран как препарат третьего поколения, обладающий самой высокой β_1 -селективностью, и дополнительными сосудорасширяющими и антиоксидантными свойствами. В настоящее время он применяется в лечении ХСН у лиц пожилого и старческого возраста, в т.ч. с коморбидной патологией [9]. Вопрос о том, приводят ли эти преимущества к улучшению отдаленного клинического результата, замедлению прогрессирования ХСНпФВ на фоне ИБС и какие механизмы при этом включаются у данной категории больных, в доступной литературе не описаны. Также необходима оценка влияния фармакотерапии

Таблица 2

Динамика показателей обмена коллагена в группе больных ХСНп Φ В ишемического генеза старческого возраста в зависимости от лечения (Me, $Q_{25\%}$; $Q_{75\%}$)

Показатели	Время исследования	Схема лечения			
		Б	E+9	Н	Н+Э
ММП-1, нг/мл	до терапии	8,27 (5,15;10,22)	8,26 (5,15;10,22)	8,28 (5,15;10,22)	8,29 (5,15;10,22)
	ч/з 12 мес.	6,29 (5,16;6,84)**	4,96 (4,22;6,45)***	5,55 (4,58;6,12)**	4,39 (4,15;5,23)***
ММП-9, нг/мл	до терапии	226 (167; 261)	229 (170;261)	227 (168;262)	230 (168;265)
	ч/з 12 мес.	138 (97;155)**	115 (83;141)***	123 (94;155)***	99 (83;137)***
ТИМП-1, нг/мл	до терапии	416 (351;468)	417 (351;468)	417 (351;468)	418 (351;468)
	ч/з 12 мес.	345 (298;368)*	309 (261;327)**	313 (275;342)**	276 (258;294)**
ММП-9/ ТИМП-1	до терапии	0,55 (0,42;0,72)	0,55 (0,42;0,72)	0,54 (0,42;0,72)	0,55 (0,42;0,72)
	ч/з 12 мес.	0,45(0,37;0,50)**	0,38 (0,36;0,40)**	0,46 (0,37;0,50)**	0,34 (0,31;0,38)**
ММП-1/ТИМП-1	до терапии	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)	0,020 (0,017;0,028)
	ч/з 12 мес.	0,018 (0,017;0,018)*	0,017 (0,016;0,018)*	0,017 (0,017;0,018)*	0,016 (0,016;0,017)**

Примечание: y/3 - y через, y/3 - y бисопролол, y/3 - y бисопролол+эплеренон, y/3 - y небиволол, y/3 - y небиволол+эплеренон, y/3 - y небиволол+эплеренон, y/3 - y небиволол небиволол небиволол небиволол небиволол небиволог небивол небиволог небивол небивол небивол небивол небивол небивол небивол небивол небивол небивол



Б+Э Н+Э

Рис. 1 Динамика маркеров обмена коллагена (%) у больных ХСН $\pi\Phi$ В, ИБС пожилого возраста в зависимости от терапии. Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, Н+Э — небиволол+эплеренон.

у больных ХСНпФВ ишемического генеза старшего возраста. Хорошо известно ускользание эффекта подавления циркулирующего альдостерона при лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Именно поэтому для более полной блокады действия альдостерона требуется назначение антагониста рецепторов альдостерона [10].

Повышенный синтез/деградация коллагена были обнаружены при сердечной недостаточности, но влияние старения на фиброз миокарда и роль фиброза в диастолической и систолической сердечной недостаточности у пожилых людей не было

установлено. Была изучена динамика показателей обмена коллагена в группе больных ХСНпФВ, ИБС пожилого и старческого возраста в зависимости от проводимого лечения. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

В группе больных пожилого возраста ХСНпФВ ишемического генеза продемонстрировано (рисунок 1) снижение на бисопрололе концентрации ММП-1 на 32% (p<0,01), ММП-9 — Δ 43% (p<0,001), ТИМП-1 — Δ 20% (p<0,01), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — Δ 25% (p<0,01), ММП-1/ТИМП-1 — Δ 13% (p<0,05). При применении

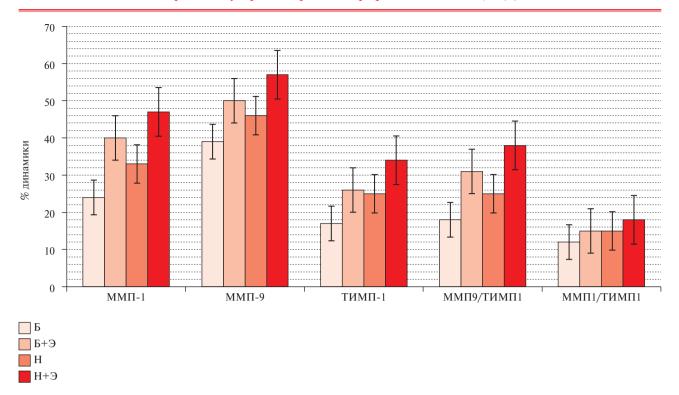


Рис. 2 Динамика маркеров обмена коллагена (%) у больных ХСНпФВ, ИБС старческого возраста в зависимости от терапии. Примечание: Б — бисопролол, Б+Э — бисопролол+эплеренон, Н — небиволол, H+Э — небиволол+эплеренон.

небиволола разница для ММП-1 составила $\Delta 39\%$ (p<0,01), ММП-9 — $\Delta 50\%$ (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 2\%$ (p<0,01), снижение ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 34\%$ (p<0,01), ММП1/ТИМП-1 — $\Delta16\%$ (p<0,01). При применении комбинированной терапии β-АБ и эплереноном получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 43% (p<0,001), ММП-9 — Δ 52% (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 32\%$ (p<0,01), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 32\%$ (p<0,01), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 20\%$ (p<0,01). Использование комбинированной терапии небивололом с эплереноном способствовало более выраженному снижению маркеров фиброза — ММП-1 на 46% (p<0,001), MM Π -9 - Δ 59% (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 40\%$ (p<0,001), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 41\%$ (p<0,001), соотношения ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 23\%$ (p<0,01). В итоге, максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных пожилого возраста, получавших комбинированную терапию небивололом и эплеренона.

В группе больных старческого возраста ХСНпФВ ишемического генеза получены следующие результаты (рисунок 2): снижение на бисопрололе составило для ММП-1 $\Delta 24\%$ (p<0,01), ММП-9 — $\Delta 39\%$ (p<0,01), ТИМП-1 — $\Delta 17\%$ (p<0,01), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 18\%$ (p<0,01), ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 12\%$ (p<0,05). При применении небиволола разница для ММП-1 со-

ставила 33% (p<0,01), ММП-9 — Δ 46% (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ (p<0,01), снижение ММП-9/ ТИМП-1 — $\Delta 25\%$ (p<0,01), ММП1/ТИМП-1 — $\Delta 15\%$ (p<0,01). При применении комбинированной терапии β-АБ и эплереноном получены следующие результаты: комбинация бисопролол+эплеренон привела к снижению ММП-1 на 40% (p<0,001), ММП-9 — $\Delta 50\%$ (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 26\%$ (p<0,01), отмечалось снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 на 31% (p<0,01), ММП-1/ТИМП-1 — Δ 15% (p<0,01). Использование в комбинированной терапии небиволола способствовало более выраженному снижению маркеров фиброза: ММП-1 на 47% (p<0,001), ММП-9 — $\Delta 57\%$ (p<0,001), ТИМП-1 — $\Delta 34\%$ (p<0,01), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 38\%$ (p<0,01), соотношения ММП-1/ТИМП-1 — $\Delta 18\%$ (p<0,01). В итоге, максимальное снижение всех изучаемых показателей отмечалось у больных старческого возраста, получавших комбинированную терапию, более выраженное снижение получено при применении небиволола и эплеренона.

При межгрупповом сравнении у больных пожилого возраста ХСНпФВ получена разница между подгруппой бисопролола и небиволола, которая для ММП-1 составила 7%, ММП-9 — Δ 7%, ТИМП-1 — Δ 8% (p<0,05), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — Δ 9% (p<0,05), различия в динамике соотношения ММП1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости (p>0,05). Разница между подгруппами больных, принимавших только бисопролол и би-

сопролол+эплеренон, составила для ММП-111%, ММП-9 — Δ 9%, ТИМП-1 — Δ 12% (p<0,05), снижение соотношения ММП-9/ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ и ММП-1/ ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ (p<0.05). Разница между подгруппами больных, принимавших только небиволол и небиволол+эплеренон, составила для ММП-17%, ММП-9 — Δ 9%, ТИМП-1 — Δ 12% (p<0,05), сниже- $MM\Pi$ -9/ТИМ Π -1 — Δ 7% и $MM\Pi$ -1/ ТИМП-1 — $\Delta 7\%$ (p<0,05). При сравнении подгрупп больных, получавших комбинированную терапию β-АБ и эплереноном, разница между подгруппами бисопролол+эплеренон и небиволол+эплеренон составила для ММП-97%, ТИМП-1 — $\Delta 8\%$ (p<0,05). Динамика соотношения ММП-9/ТИМП-1 — Δ 9% (p<0,05), различия по ММП-1 и ММП-1/ТИМП-1 не достигли статистической значимости (р>0,05).

На сегодняшний день единственными препаратами, которые, как было показано, изменяют профибротические биомаркеры, были блокаторы минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон и эплеренон). Биомаркеры, отражающие механизмы гомеостаза матрикса и синтеза коллагена, у пациентов с ХСН изменяются профибротическим образом [11]. Исходные значения биомаркеров связанных с профибротической активностью, и их изменение в процессе лечения имеют важное прогностическое значение. В нашем исследовании комбинация β-АБ (бисопролола и небиволола) с эплереноном значительно снижала маркеры обмена коллагена, что согласуется с литературными данными [12].

Фиброз сердца является общим патофизиологическим спутником большинства заболеваний миокарда и связан с систолической и диастолической дисфункцией, аритмогенезом и неблагоприятным исходом. Поскольку сердце обладает незначительной регенеративной способностью, гибель кардиомиоцитов приводит к репаративному фиброзу, процессу, который имеет решающее значение для сохранения структурной целостности пораженного инфарктом желудочка. Наряду с этим, патофизиологические стимулы, такие как перегрузка давлением, перегрузка объемом, метаболическая дисфункция и старение, могут вызывать интерстициальный и периваскулярный фиброз в отсутствие инфаркта. Активированные миофибробласты являются основными эффекторными клетками при фиброзе сердца. Клетки некоторых 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. Активация нейрогуморальных путей стимулирует фибробласты как непосредственно, так и через воздействие на иммунные клеточные популяции.

Заключение

ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 являются биологически связанными молекулами, которые интегрируют воспаление, повреждение тканей и ремоделирование, все события, ассоциирующиеся с ХСН. Считается, что внеклеточное матриксное ремоделирование играет важную роль в прогрессировании сердечной недостаточности. ММП и их тканевые ингибиторы являются матриксдеструктивными ферментами, которые влияют на свойства левого желудочка и служат мишенями для потенциальных антиремоделирующих агентов.

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что постарение больных является дополнительным фактором, усугубляющим фиброз миокарда. При этом с увеличением возраста при ХСНпФВ развитие фиброза миокарда усиливается. Повышенная экспрессия ММП-9 в старческом возрасте способствует изменению внеклеточного матрикса в ткани миокарда и приводит к прогрессированию ХСН. Для лиц пожилого и старческого возраста с более тяжелым течением ХСН характерно несоответствие между степенью повышения уровня ММП-9 и ТИМП-1. Подводя итоги влияния медикаментозной терапии β-блокаторами (бисопролол, небиволол) и их комбинацией с эплереноном на маркеры обмена коллагена у больных ХСНпФВ старших возрастных групп, можно сделать вывод, что за 12 мес. терапии с применением β-АБ удалось достоверно снизить уровень ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1, при этом максимальный эффект наблюдался в группе небиволола в комбинации с эплереноном.

В совокупности эти данные позволяют предположить, что один из механизмов, с помощью которого данная комбинация может оказывать благоприятный эффект у пациентов с ХСНпФВ ишемического генеза, может быть связан с изменением концентрации этих биомаркеров в сыворотке крови.

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

Литература/References

- Lyu S, Yu L, Tan H, et al. Clinical characteristics and prognosis of heart failure with mid-range ejection fraction: insights from a multi-centre registry study in China. BMC Cardiovasc Disord. 2019;19(1):209. doi:10.1186/s12872-019-1177-1.
- González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives J Am Coll Cardiol. 2018;71:1696-706. doi:10.1016 /j.jacc.2018.02.021.
- McDonald LT, Zile MR, Zhang Y, et al. Increased macrophagederived SPARC precedes collagen deposition in myocardial fibrosis Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2018;315:H92-H100. doi:10.1152/ajpheart.00719.2017.
- 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.
- 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.
- Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. J Am Coll Cardiol Img. 2013;6:672-83. doi:10.1016/j. jcmg.2012.09.020.
- Osipova OA, Golivets TP, Belousova ON, et al. Matrix metalloproteinases as collagen markers exchange with congestive cardiac insufficiency with an intermediate ejection fraction with

- patients with coronary heart disease and metabolic syndrome. JCR. 2020;7(10):567-70. doi:10.31838/jcr.07.10.112.
- 8. Dushina AG, Lopina EA, Libis RA. Features of chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(2):7-11. (In Russ.) Душина А.Г., Лопина Е.А., Либис Р.А. Особенности хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2019;24(2):7-11. doi:10.15829/1560-4071-2019-2-7-11.
- Liang B, Zhao YX, Zhang XX, et al. Reappraisal on pharmacological and mechanical treatments of heart failure. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):55. doi:10.1186/s12933-020-01024-5.
- Tam TS, Wu MH, Masson SC, et al. Eplerenone for hypertension.
 Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD008996.
 doi:10.1002/14651858.CD008996.pub2.
- Ferreira JM, Ferreira SM, Ferreira MJ, Falcão-Pires I. 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:10.2174/138161282366617031 7124125
- Raz-Pasteur A, Gamliel-Lazarovich A, Gantman A, et al. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits accelerated atherosclerosis induced by a low sodium diet in apolipoprotein E-deficient mice. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2014;15(3):228-35. doi:10.1177/1470320312467558.