

МАРКЕРЫ ФИБРОЗА И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Василец Л. М.¹, Ратанова Е. А.¹, Григориади Н. Е.², Карпунина Н. С.¹, Петруша А. В.¹, Кривая А. А.¹, Туев А. В.¹

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздрава России

²Пермская краевая клиническая больница, Россия, г. Пермь

Исследованы показатели кардиального фиброза у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий (рецидивирующая, перманентная). В исследование вошли пациенты с фибрилляцией предсердий различных форм в сочетании с артериальной гипертонией и без нее. У обследуемых пациентов были выявлены признаки дилатации левого предсердия во всех группах с патологией в сравнении с практически здоровыми. При этом минимальные изменения наблюдались при «идиопатической» фибрилляции предсердий. У всех пациентов с артериальной гипертонией имелись признаки дилатации левого предсердия, но более выраженные при артериальной гипертонии в сочетании с фибрилляцией предсердий. При изучении корреляций показателей фиброза с эхокардиографическими параметрами установлено, что значимые связи наблюдаются в основном у показателя PICP с параметрами левого предсердия. При этом увеличение размеров левого предсердия ассоциировано с увеличением концентраций PICP. Перманентная фибрилляция предсердий ассоциирована с повышением уровня PICP и снижением концентрации ТИМП-1. Концентрация ММП-9 не зависит от формы фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, кардиальный фиброз, матриксная металлопротеиназа – 9, тканевый ингибитор металлопротеиназы – 1, С-концевой пропептид проколлагена I типа.

THE MARKERS OF FIBROSIS AND THE ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS OF THE LEFT ATRIUM IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Vasilez L. M.¹, Ratanova E. A.¹, Grigoriadi N. E.², Karpunina N. S.¹, Petrusha A. V.¹, Krivaya A. A.¹, Tuev A. V.¹

¹PGMA Perm

²Perm regional hospital

The indicators of cardiac fibrosis at patients with various forms of atrial fibrillation (recidivous, permanent) were investigated. The study included patients with different forms of atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and without it. All patients in all groups compared with the pathology in healthy had the signs of left atrial dilatation. In this case, minimal changes were observed with idiopathic atrial fibrillation. In all patients with hypertension, there were signs of dilatation of the left atrium, but more pronounced in case of arterial hypertension in combination with atrial fibrillation. In the study of correlations with echocardiographic indicators of fibrosis parameters established that significant relationships are observed mainly in PICP measure the parameters of the left atrium. The increase in the size of the left atrium is associated with increasing of concentrations of PICP. Permanent atrial fibrillation is associated with increased of the level of PICP and with decreased of the concentration of TIMP-1. The concentration of MMP-9 does not depend on the form of atrial fibrillation.

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, cardiac fibrosis, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor metalloproteinase-1, carboxyterminal propeptid procollagen type I.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма сердца (НРС), встречаемость которого достигает масштабов эпидемии и продолжает неуклонно расти (159). Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2 % и увеличивается от 0,5 % в возрасте 40–50 лет до 5–15 % в возрасте 80 лет [2].

Надо отметить, что большинство исследований направлены на прогнозирование риска осложнений фибрилляции предсердий, а вопросы первичной и вторичной профилактики ФП остаются нерешенным [3, 7, 9]. Возможно, недостаточное понимание патофизиологических механизмов аритмии ограничивает возможности клиницистов в прогнозировании возникновения и рецидивирования ФП.

К сожалению, возможности проведения предсердной биопсии в клинической практике весьма ограничены, так как требуют значительного мастерства и часто приводят к осложнениям. В этой связи неинвазивная и атравматичная оценка степени структурного ремоделирования левого предсердия с помощью сывороточных маркеров играет важную роль для стратификации рисков возникновения и поддержания аритмии. Так, в литературе в качестве возможных маркеров фиброза при различных сердечно-сосудистых заболеваниях обсуждаются продукты синтеза и распада коллагена [4, 6], а также матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [10].

Вышеприведенные данные определили цель исследования.

Цель работы: исследовать параметры структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий, установить возможные взаимосвязи между показателями кардиального фиброза и структурно-функциональными параметрами миокарда.

Материалы и методы исследования.

В исследование было включено 87 пациентов. Из них 45 человек, основная группа, были с фибрилляцией предсердий различной этиологии (15 человек с «идиопатической» ФП и 30 человек с ФП на фоне АГ), 42 пациента вошли в группу сравнения (пациенты с изолированной АГ (30 человек) и практически здоровые (12 человек)). В группу с «идиопатической» ФП включались пациенты с документированной ФП, но без признаков артериальной гипертензии, ИБС, сердечной недостаточности, сахарного диабета, тиреотоксикоза. Среди больных с ФП – 35 пациентов имели персистирующую форму, 10 – хроническую. Средний возраст пациентов основной группы составил $54,5 \pm 5,6$ года, среди них – 19 женщин (42 %) и 26 мужчин (58 %). У пациентов группы сравнения средний возраст составил $52,2 \pm 6,7$ года, из них – 18 женщин (43 %) и 24 мужчины (57 %). Обе группы были сопоставимы по гендерному распределению (критерий Фишера, $p = 0,56$) и возрасту (U-критерий, $p = 0,16$).

Критериями исключения из исследования стали: возраст старше 70 лет; заболевания печени, ХБП, пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани, пациенты с установленным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором, ИБС; кардиомиопатии; кла-

панные пороки сердца; острый миокардит; перикардит; нарушение функции щитовидной железы; больные с недостаточностью кровообращения более II ф. к. NYHA (IIA стадии по классификации Стражеско Н. Д. и Василенко В. Х., 1935) и фракцией выброса левого желудочка менее 45 %; сахарный диабет; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, эхокардиография с расширенной оценкой параметров левого предсердия, ХМ-ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма, длительное мониторирование АД, а также определение сывороточных маркеров кардиального фиброза.

В качестве показателей кардиофиброза использовали количественное определение матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ – 1 (ТИМП-1) и С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) в сыворотке крови. Забор крови проводился в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались, плазма замораживалась при температуре -20 °С. Хранение плазмы при температурном режиме -20-70 °С продолжалось не более 6 месяцев.

Уровни ММП-9, ТИМП-1, PICP в крови измеряли, используя энзимные иммунологические тест-системы. Определение PICP проводилось с использованием диагностического набора «Metra CIPС EIA Kit» (Quidel Corporation, США) методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня ММП-9 применяли набор реагентов «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия). Уровень ТИМП-1 определяли с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos 4500» (США) в модальном и двухмерном режимах.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [25; 75]$. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмана для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

Результаты и их обсуждение

При изучении и сравнении эхокардиографических параметров у обследуемых пациентов были выявлены признаки дилатации ЛП во всех группах с патологией в сравнении с практически здоровыми. При этом минимальные изменения наблюдались при «идиопатической» ФП: незначительно был увеличен медиально-латеральный размер (4,0 [3,9; 4,6]см) и, в большей степени, верхне-нижний (5,5 [5,2; 5,5]см).

У всех пациентов с АГ имелись признаки дилатации ЛП, но более выраженные при АГ в сочетании с ФП. Так, при АГ без НРС большинство линейных размеров свидетельствовали о незначительной дилатации ЛП (передне-задний размер 4,4 [4,1; 4,9] см и медиально-латеральный 4,3 [4,0; 4,7] см), а объем ЛП (53,9 [44,9; 58,4] мл) и его индекс к ППТ (26,6 [22,7; 29,4] мл/м²) укладывались в нормальные значения. Параметры ЛП у пациентов с ФП на фоне АГ свидетельствовали об умеренной, а по некоторым показателям, даже выраженной дилатации ЛП: передне-задний размер ЛП 4,6 [4,1; 5,4] см, медиально-латеральный 5,2 [4,5; 5,7] см, верхне-нижний 5,5 [5,1; 6,3] см, объем ЛП – 68,9 [50,2; 85,4] мл, а индекс объема ЛП к ППТ – 33,2 [27,7; 42,9] мл/м². Более выраженные признаки ремоделирования ЛП при ФП на фоне АГ подтверждают тот факт, что артериальная гипертензия способствует возникновению и поддержанию ФП именно через предсердное ремоделирование (88).

При анализе эхокардиографических параметров ЛЖ выявлено, что только у пациентов с АГ без НРС и в сочетании с ФП наблюдалась гипертрофия левого желудочка, без значимых отличий между ними по индексу массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) (159 [143; 180] г/м² и 156 [129; 182] г/м², соответственно, $p=0,53$).

Проведен корреляционный анализ между показателями эхокардиограммы и маркерами фиброза (P1СP) у пациентов с фибрилляцией предсердий. Результаты анализа представлены в таблице 1.

У пациентов с ФП выявлены корреляции уровня P1СP с параметрами ЛП: прямая зависимость средней силы с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,44$, $p=0,002$), с объемом ЛП ($r=0,32$, $p=0,03$) и индексом объема ЛП к ППТ ($r=0,3$, $p=0,04$), с показателями, отражающими гипертрофию ЛЖ: прямая связь средней силы с КДР МЖП ($r=0,4$, $p=0,009$), КДР ЗСЛЖ ($r=0,45$, $p=0,002$), ММЛЖ ($r=0,43$, $p=0,004$) и ИММЛЖ ($r=0,32$, $p=0,02$), кроме того, наблюдалась обратная связь средней силы с ФВ ЛЖ ($r=-0,31$, $p=0,03$). Также прослеживается обратная связь средней силы между ТИМП-1 и индексом размера ЛП ($r=-0,32$, $p=0,02$). Взаимосвязи уровня ММП-9 с параметрами эхокардиограммы в данной группе не выявлено.

Таблица 1

Корреляции между параметрами эхокардиограммы и показателями фиброза у пациентов основной группы с ФП

Показатель	P1СР	
	r	p
Верхне-нижний размер ЛП	0,44	0,002
Индекс передне-заднего размера ЛП	0,14	0,35
Объем ЛП	0,32	0,03
Индекс объема ЛП к ППТ	0,3	0,04
КСР	0,32	0,03
КСО	0,36	0,01
ФВ	-0,31	0,03
КДР МЖП	0,4	0,009
КДР ЗСЛЖ	0,45	0,002
ММЛЖ	0,43	0,004
ИММЛЖ	0,36	0,02

Примечание: учитывался коэффициент корреляции r-Спирмана.

Проведен анализ взаимосвязи показателей фиброза и эхокардиографических параметров в подгруппах пациентов с ФП по этиологии. В группе «идиопатической» ФП корреляций маркеров фиброза с параметрами ЛП не наблюдалось, но сохранялась обратная зависимость средней силы между концентрацией P1СР и ФВ ЛЖ ($r=-0,65$, $p=0,007$). У пациентов с ФП на фоне АГ сохраняется взаимосвязь уровня P1СР с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,43$, $p=0,01$), а также с размером правого предсердия ($r=0,36$, $p=0,04$). При изучении зависимости параметров эхокардиограммы с показателями фиброза и воспаления у больных с АГ без НРС прослеживалась прямая взаимосвязь средней силы P1СР с индексом передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=0,45$, $p=0,01$) и индексом объема ЛП к ППТ ($r=0,5$, $p=0,004$), а зависимости между показателями ГЛЖ и уровнем P1СР не наблюдалось. При объединении в группу всех пациентов с АГ (с ФП и без НРС) сохранялась значимая, но слабая связь P1СР с размерами ЛП ($r=0,27$, $p=0,03$ для верхне-нижнего размера ЛП и $r=0,29$, $p=0,02$ для индекса объема ЛП к ППТ).

Таким образом, при изучении корреляций показателей фиброза с эхокардиографическими параметрами установлено, что значимые связи наблюдаются в основном у показателя P1СР с параметрами левого предсердия. При этом увеличение размеров ЛП ассоциировано как с увеличением концентраций P1СР.

Таким образом, перманентная ФП ассоциирована с повышением уровня P1СР и снижением концентрации ТИМП-1. Концентрация ММП-9 не зависит от формы ФП.

Литературные данные относительно уровней маркеров фиброза при разных формах ФП достаточно противоречивы. Так, в исследовании Kallergis EM, Manios EG и соавт, повышение P1СР при перманентной форме ФП сопровождалось не снижением, а повышением ТИМП-1 [1]. Хотя более высокие уровни металлопротеиназ – особенно MMP-9 и MMP-3 не являлись независимыми предикторами заболеваемости ФП, но при этом были значительно увеличены у пациентов с постоянной ФП. Возможно, на концентрации металлопротеиназ и их тканевые ингибиторы оказывают влияние другие факторы, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. ФП сопровождается структурно-функциональными изменениями предсердий, которые зависят от причины аритмии и ее течения. Дилатация левого предсердия при «идиопатической» ФП незначительная, при сочетании ФП с АГ размеры левого предсердия значимо больше. У пациентов с перманентной формой ФП и АГ имеется более выраженная степень дилатации левого предсердия.
2. Сывороточные маркеры фиброза, а именно С-терминальный пропептид проколлагена связаны с ремоделированием левого предсердия. Прогрессирование дилатации левого предсердия ассоциировано с повышением данного показателя.

Список литературы

1. Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А. и соавт. «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомиокардиальной биопсии // Кардиология. – 2010. – № 1. – С.56-63.
2. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2012. – № 2. – С.5-13.
3. Abdulla J., Nielsen J. Review. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis // Europace. – 2009. – Vol.11, №9. – P.1156-1159.
4. Gluba A., Bielecka A., Mikhailidis D., et al. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients // J Hypertens. – 2012. – Vol. 30, № 9. – P.1681-1689.
5. Go O., Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation // Curr Cardiol Rep. – 2009. – Vol.11, № 6. – P. 430-435.
6. González A., López B., Ravassa S., et al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease // Cardiovasc Res. – 2009. – Vol.15, №81(3). – P.509-518.

7. Menezes A., Lavie C., Dinicolantonio J., et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies // *Mayo Clin Proc.* – 2013. – Vol.88, № 4. – P. 394-409.
8. Savelieva I., Kourliouros A., Camm J. Primary and secondary prevention of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* – 2010. – Vol. 381, №3. – P.1-13.
9. Schnabel R. Can we predict the occurrence of atrial fibrillation // *Clin Cardiol.* – 2012. – № 35, Suppl 1. – P. 5-9.
10. Wang W., Zhang H., Yang X. Effect of matrix metalloproteinase and their inhibitors on atrial myocardial structural remodeling // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P.265-269.

Рецензенты:

Некрутенко Людмила Александровна, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь.

Желобов Владимир Геннадьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера Минздравсоцразвития России, г. Пермь.