

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРОЗА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Ратанова Е. А.¹, Григориади Н. Е.², Василец Л. М.¹, 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. Пациенты всех групп достоверно отличались от группы сравнения по уровню карбокситерминального пропептида проколлагена I типа (PICP). Уровень PICP у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с фибрилляцией предсердий, значимо более высокий, чем без нее. При перманентной фибрилляции предсердий и изолированной артериальной гипертонии значения PICP выше, чем при рецидивирующей ФП, а концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 имеет тенденцию к снижению при перманентной ФП. Концентрация PICP повышается при «идиопатической» фибрилляции предсердий. Таким образом, показатели фиброза миокарда изменяются в зависимости от формы фибрилляции предсердий и наличия артериальной гипертонии.

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

THE MARKERS OF FIBROSIS IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND ARTERIAL HYPERTENSION

Ratanova E. A.¹, Grigoriadi N. E.², Vasilez L. M.¹, 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. Patients of all groups reliably differed from the control group on the level of carboxyterminal propeptid collagen type I (PICP). The level of PICP in patients with arterial hypertension associated with atrial fibrillation (AF) significantly higher than without it. In patients with the permanent atrial fibrillation and isolated arterial hypertension the values of PICP higher than in the recurrent atrial fibrillation, and the concentration of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 has a tendency to decrease in the group of the patients with the permanent AF. The level of PICP concentration increases with "idiopathic" atrial fibrillation. The indicators of fibrosis of the myocardium differ on the form of atrial fibrillation and the association with the arterial hypertension.

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

Введение

На сегодняшний день артериальная гипертензия (АГ) и фибрилляция предсердий (ФП) являются часто встречающимися в клинической практике сердечно-сосудистыми заболеваниями, распространенность которых продолжает неуклонно расти во всем мире в связи со старением населения планеты. При этом гипертоническая болезнь признается основным фактором риска развития ФП [3, 10].

Согласно современным представлениям, именно, структурное ремоделирование левого предсердия (ЛП) определено в качестве ключевого механизма для возникновения и поддержания ФП, где интерстициальный фиброз может являться доминирующим фактором, а воспаление выступать в качестве модификатора [2]. Важно отметить, что именно расширение левого предсердия – важный шаг в прогрессировании гипертонии к фибрилляции предсердий.

В ряде исследований были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах фибрилляции предсердий [8, 9]. Л. Б. Митрофанова и соавт. выявили при разных формах фибрилляции предсердий признаки хронического воспаления миокарда, результатом которого являлся фиброз, причем более выраженный интерстициальный фиброз наблюдался при перманентной ФП, что подтверждает предположения о фиброзе как основном субстрате аритмии [1].

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.

Вышеприведенные данные определили цель исследования.

Цель работы: изучить сывороточные показатели фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий различной формы и генеза («идиопатической» фибрилляцией предсердий, фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии) и сравнить их с изолированной артериальной гипертонией.

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; клапанные 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, холтеровского мониторирования ЭКГ с оценкой вариабельности 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).

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

Исследовались сывороточные показатели фиброза у больных с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ, а также АГ без НРС и практически здоровых (таб. 1).

Таблица 1

Показатели фиброза у пациентов с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ, АГ без нарушения ритма и практически здоровых

Показатель	Основная группа		Группы сравнения		p ¹⁻⁴ p ²⁻⁴ p ³⁻⁴	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	и ФП (n=15)	ФП + АГ (n=30)	АГ (n=30)	Здоровые (n=12)		
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа		
ММП-9 нг/мл	21,9 [19,9; 24,5]	22 [18,1; 24,1]	22,2 [20,2; 24,4]	23,1 [22,1; 24,1]	0,57 0,35 0,57	0,74 1,0 0,55
ТИМП -1, нг/мл	518 [500; 547]	493 [409; 774]	537 [485; 572]	528 [410; 543]	0,71 0,4 0,13	0,74 0,44 0,64
СICP, нг/мл	84 [53; 102]	131 [65; 218]	125 [66; 172]	51 [37; 79]	0,01 0,001 0,0005	0,01 0,001 0,74

Примечание: p – критерий Манна - Уитни

Выявлено, что группы с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ и изолированной АГ достоверно отличались от практически здоровых только по уровню PICP (p=0,01; p=0,001 и p=0,0005 соответственно). При этом его концентрация в крови в группах с патологией была значимо выше, чем у практически здоровых (51 [37; 79] нг/мл). Наибольшая концентрация PICP в сыворотке крови определялась при ФП на фоне АГ 131 [65; 218] нг/мл, но без достоверных отличий от его значений при изолированной АГ 125 [66; 172] нг/мл. У пациентов с идиопатической ФП уровень PICP (84 [53; 102] нг/мл) был достоверно ниже, чем в группах с АГ.

При сравнительной оценке показателей фиброза между когортой пациентов с артериальной гипертензией (изолированной АГ и АГ с ФП) и без нее («идиопатическая» ФП и практически здоровые) выявлены более высокие показатели PICP в первой группе (130 [65; 187] нг/мл), чем у пациентов с «идиопатической» ФП 84 [52,8; 102] нг/мл (p=0,001) и практически здоровых 51 [37,2; 79,2] нг/мл (p=0,0002).

У обследуемых пациентов не получено достоверных различий между группами в концентрации ММП-9: 21,9 [19,9; 24,5] нг/мл при «идиопатической» ФП; 22 [18,1; 24,1], нг/мл при ФП на фоне АГ; 22,2 [20,2; 24,4], нг/мл при изолированной АГ ($p>0,5$), и по значению ТИМП-1: 518 [500; 547], нг/мл при «идиопатической» ФП; 493 [409; 774], нг/мл при ФП на фоне АГ; 537 [485; 572], нг/мл при изолированной АГ ($p>0,5$).

Таким образом, у пациентов с фибрилляцией предсердий повышается уровень РСР, при этом в большей степени при сочетании аритмии с АГ. Значения ТИМП-1 и ММП-9 при наличии ФП или АГ без НРС не отличаются от значений практически здоровых.

Таким образом, повышение уровня РСР при «идиопатической» ФП в сравнении со здоровыми пациентами, позволяет нам предположить возможную взаимосвязь данного маркера именно с наличием ФП. Однако наличие более высоких значений РСР при артериальной гипертензии, даже вне зависимости от наличия ФП, указывает на значительное влияние и самой АГ на уровень РСР. Надо отметить, что ассоциация РСР с кардиальным фиброзом более изучена при гипертонической болезни и представлена в виде аномального повышения уровня РСР в крови при изолированной АГ, что подтверждается рядом исследований [4, 7]. В литературе имеются описания наличия фиброза и воспаления в тканях предсердий при «изолированной» ФП [14], но работ по изучению РСР при «идиопатической» ФП нам не встретилось.

В нашем исследовании была установлена зависимость концентрации маркеров фиброза от формы ФП. При перманентной ФП в сравнении с рецидивирующими формами аритмии выявлены более низкие значения ТИМП-1 (521 [473; 712] нг/мл против 418 [347; 524] нг/мл, $p=0,04$) и, наоборот, значительно более высокие концентрации РСР (85 [54; 151] нг/мл против 182 [120; 282] нг/мл, $p=0,01$). В сравнение же с практически здоровыми пациентами явным было лишь увеличение уровня РСР при рецидивирующей и в еще большей степени – при перманентной ФП. Маркеры воспаления имели лишь тенденцию к повышению при перманентной ФП, без достоверной значимости. Концентрация ММП-9 не зависела от формы (табл. 2).

Таблица 2

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с различной формой ФП

Показатель	Рецидивирующая ФП n=35	Перманентная ФП n=10	Практически здоровые n=12	P^{1-2} P^{1-3} P^{2-3}
	1 группа	2 группа	3 группа	

ММП-9 нг/мл	22,0 [19,1; 24,1]	20,5 [16,1; 24,5]	23,1 [22,1; 24,1]	0,73 0,36 0,56
ТИМП-1, нг/мл	520,5 [473; 712]	418,0 [346,7; 523,5]	527,8 [410; 542,8]	0,04 0,21 0,33
PCP, нг/мл	85,2 [54; 151]	182,4 [120; 282]	51,0 [37,2; 79,2]	0,01 0,003 0,002

Примечание: p – критерий Манна –Уитни.

Таким образом, перманентная ФП ассоциирована с повышением уровня PCP 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 E. M., Manios E. G. и соавт., повышение PCP при перманентной форме ФП сопровождалось не снижением, а повышением ТИМП-1 [5]. Хотя более высокие уровни металлопротеиназ – особенно ММП-9 и ММП-3 не являлись независимыми предикторами заболеваемости ФП, но при этом были значительно увеличены у пациентов с постоянной ФП [6]. Возможно, на концентрации металлопротеиназ и их тканевые ингибиторы оказывают влияние другие факторы, что требует проведения дальнейших исследований.

Выводы

1. Фибрилляция предсердий сопровождается изменением уровня сывороточных маркеров фиброза, а именно – С-терминального пропептида проколлагена I типа. Его концентрация повышается при «идиопатической» ФП и, в большей степени, при сочетании аритмии с артериальной гипертензией.
2. Концентрация маркеров фиброза зависит от формы ФП: уровень С-терминального пропептида проколлагена I типа повышается при рецидивирующей и перманентной формах, причем с более высокими значениями при постоянной форме.

Список литературы

1. Митрофанова Л. Б., Лебедев Д. С., Антонова И. В., Платонов П. Г. Сравнительное морфометрическое исследование различных отделов предсердий при их пароксизмальной и постоянной фибрилляции // Вестник аритмологии – 2010. – № 62. – С. 32–36.
2. Aldhoon B., Melenovský V., Peichl P., Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation // *Physiol Res.* – 2010. – Vol. 59. – № 1. – P. 1–12.

3. Colby A. Souders, Stephanie L.K. Bowers, Troy A. Baudino. Cardiac Fibroblast. // *The Renaissance Cell* . – 2010. – 5. – P. 203–206.
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. Kallergis E., Manios E., Kanoupakis E., et al. Extracellular matrix alterations in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: biochemical assessment of collagen type-I turnover // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – № 3. – P. 211–215.
6. Kalogeropoulos A., Tsiodras S., Rigopoulos A., et al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – № 28. – P. 11–77.
7. Macías B., Fatela-Cantillo D., Jiménez L., et al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension // *Med Clin (Barc).* – 2012. – Vol. 138. – № 4. – P. 139–144.
8. Nguyen B. L, Fishbein MC. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans // *Heart Rhythm.* – 2009. – 6 (4). – P. 454–60.
9. Weber K. T. *J Am Coll Cardiol.* Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network // – 2009, Jun. – 13 (7). – P. 1637–52.
10. Xing X., Xu J., Su H., Lu Y. Association between myocardial connexin 40 and 45 expression and myocardial fibrosis in the rapid atrial pacing canine model // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* – 2011. – Vol. 39. – № 2. – P. 176–180.

Рецензенты:

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

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