

УДК 616.12-008.318-02:616.124-008.64

РОЛЬ ФИБРОЗНОЙ ДЕЗОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА В ФОРМИРОВАНИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА ПРИ СИНДРОМАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

А.В. Туев¹, Л.М. Василец¹, О.В. Хлынова¹, А.А. Кривая²,
И.В. Шумович¹, О.А. Паршакова^{1*}

¹Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера,

²Клинический кардиологический диспансер, г. Пермь, Россия

ROLE OF FIBROUS MYOCARDIAL DISORGANIZATION IN FORMATION OF RHYTHM DISTURBANCE IN PREMATURE VENTRICULAR EXCITATION SYNDROMES

A.V. Tuev¹, L.M. Vasilets¹, O.V. Khllynova¹, A.A. Krivaya²,
I.V. Shumovich¹, O.A. Parshakova^{1*}

¹Perm State Medical University named after E.A. Wagner,

² Clinical Cardiological Dispensary, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить маркеры синтеза и деградации коллагена, параметры структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с синдромом и феноменом Wolff–Parkinson–White (WPW), а также при идиопатической фибрилляции предсердий (ФП) и оценить их предикторное значение в развитии тахикардий.

Материалы и методы. Было обследовано 73 пациента, из них основная группа – 43 пациента с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (16 с феноменом WPW и 27 с синдромом WPW), средний возраст обследуемых – $25,3 \pm 9,15$ г., среди них мужчин 29 (67 %), женщин – 14 (33 %). Группа сравнения – 30 пациентов с «идиопатической» ФП (средний возраст – $28,8 \pm 4,25$ г., 67 % мужчин и 33 % женщин) и практически здоровые ровесники. Для оценки нарушений фиброзной матрицы миокарда изучено количественное значение тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и карбокситерминального пропептида (РІР) – проколлагена I типа в сыворотке крови. Структурно-функциональное состояние миокарда изучали эхокардиографическим методом.

Результаты. Исследование показало участие матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в формировании структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с синдромом и феноменом WPW, причем максимальный дисбаланс обмена коллагена I типа регистрируется у больных синдромом WPW с ФП.

© Туев А.В., Василец Л.М., Хлынова О.В., Кривая А.А., Шумович И.В., Паршакова О.А., 2016

тел. 8 (342) 239 31 88

e-mail: Olga.parshakova@mail.ru

[Туев А.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии; Василец Л.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Кривая А.А. – кандидат медицинских наук, врач-аритмолог; Хлынова О.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии; Шумович И.В. – аспирант кафедры госпитальной терапии; Паршакова О.А. (*контактное лицо) – интерн кафедры госпитальной терапии].

При проведении статистической обработки материала были найдены достоверные различия между показателями состояния внеклеточного матрикса в зависимости от синдрома или феномена WPW, а также наличия или отсутствия пароксизмов ФП на фоне синдрома предэкзитации желудочков.

Выводы. Установлено наличие дисбаланса сывороточных маркеров фиброза, которые коррелируют с геометрией левого предсердия и обладают предикторным значением для развития ФП при WPW.

Ключевые слова. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков, сывороточные маркеры фиброза, структурно-функциональное состояние миокарда.

Aim. The aim of the study was to assess the markers of synthesis and degradation of collagen, the parameters of structural-functional status of myocardium in patients with Wolff–Parkinson–White (WPW) syndrome and phenomenon, as well as idiopathic atrial fibrillation (AF) and to evaluate their predictor value in the development of tachyarrhythmias.

Materials and methods. Seventy three patients were examined. The main group included 43 patients with premature ventricular excitation syndromes (16 with WPW phenomenon and 27 with WPW syndrome, mean age $25 \pm 9,15$ years, 29 (67 %) men and 14 (33 %) women). The comparison group joined 30 patients with “idiopathic” AF (mean age $28,8 \pm 4,25$ years, 67 % of men and 33 % of women) and practically healthy persons of the same age. To assess disturbance of fibrous matrix of the myocardium, quantitative value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and carboxyterminal propeptide (PIP) – blood serum type I procollagen was studied. Structural-functional status of myocardium was investigated with echocardiographic method.

Results. The study indicated participation of matrix metalloproteinases and their inhibitors in formation of structural-functional changes in the myocardium among WPW syndrome and phenomenon patients, with maximum dysbalance of type I collagen exchange registered in patients suffering from WPW syndrome combined with AF. When carrying out statistical processing, reliable difference between the indices of extracellular matrix status depending on WPW syndrome and phenomenon, as well as on the presence or absence of AF paroxysms against the background of ventricular preexcitation syndrome were found out.

Conclusions. Presence of dysbalance of the fibrosis seromarkers, which correlate with geometry of the left atrium and have a predictor value for the development of atrial fibrillation with WPW, was stated.

Key words. Premature ventricular excitation syndromes, fibrosis seromarkers, structural-functional myocardial status.

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с врожденными аритмологическими синдромами регистрируют разнообразные формы нарушений ритма сердца (НРС). Примерно половину данных НРС составляют тахиаритмии, приводящие к ухудшению качества жизни и часто являющиеся жизнеугрожающими. Вероятность развития внезапной сердечной смерти (ВСС) в течение 10 лет среди пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков превышает общепопуляционный риск и составляет от 0,15 до 0,39 %. В ряде случаев ВСС может быть первым клиническим проявлением асимптомного предвозбуждения [1, 2]. Несмотря на длительный период изучения син-

дромов преждевременного возбуждения желудочков, многие вопросы аритмогенеза, своевременной диагностики и выбора оптимальной тактики ведения пациентов до сих пор четко не определены. Особенно это касается бессимптомных больных, у которых регистрируются признаки предэкзитации желудочков на поверхностной ЭКГ.

Согласно современным представлениям о патогенетических механизмах нарушений ритма сердца, значимый вклад может внести изменение функциональных свойств проводящей системы сердца, где биомаркеры обмена коллагена внеклеточного матрикса могут являться доминирующим фактором. Таким образом, сывороточные биомаркеры фиброза дают косвенную оценку структурной реконструкции экстрацеллюлярного

матрикса, что позволяет уточнить механизмы аритмогенеза, оптимизировать раннюю диагностику и определить тактику ведения этих пациентов с НРС [3, 4].

Изложенные выше позиции послужили основанием для определения цели и задач настоящего исследования.

Цель – исследовать маркеры синтеза и деградации коллагена, параметры структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с синдромом и феноменом WPW, оценить их предикторное значение в развитии тахиаритмий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях специализированной кардиологической клиники обследовано 73 пациента. Основная группа представлена 43 больными с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (16 с феноменом Wolff–Parkinson–White (WPW) и 27 с синдромом WPW), средний возраст обследуемых – $25,3 \pm 9,15$ г. Группа сравнения – 30 пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий (ФП) (средний возраст – $28,8 \pm 4,25$ г.) и практически здоровые ровесники. Все пациенты были сопоставимы по возрасту (*U*-критерий, $p = 0,42$) и гендерному признаку (*F*-критерий, $p = 0,52$). Обследуемые с синдромом WPW были разделены на две подгруппы: 13 человек с пароксизмами ФП и 14 пациентов с другими наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ): в 42,9 % случаев (6 человек) – трепетание предсердий (ТП), атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ) с ортодромным проведением на желудочки – в 35,7 % (5 человек), у 21,4 % (3 человека) – с антидромным. У 21,4 % пациентов регистрировались оба вида АВРТ.

При отборе пациентов основной группы были определены критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 17 до 45 лет с доказанным синдромом или феноменом WPW. ЭКГ-критерии: укорочение интервала PQ < 120 мс, наличие Δ-волны,

сливной характер и уширение комплекса QRS > 110–120 мс, изменения сегмента ST и зубца T, дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS; наличие НРС; признаки дополнительных путей проведения (ДПП), выявленные в ходе ЭФИ.

В ходе обследования всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, которое включало в себя изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование. Выполняли оценку общего и биохимического анализа крови, определение уровня гормонов щитовидной железы. В программу инструментального обследования включалось проведение электрокардиографии в 12 отведениях, длительное мониторирование ЭКГ с определением вариабельности сердечного ритма, ультразвуковое исследование сердца, а также электрофизиологическое исследование. В качестве оценки показателей факторов фиброза изучено количественное определение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМР-1) и карбокситерминального пропептида (PIР) – проколлагена I типа в сыворотке крови. Уровень ТИМР-1 определялся с помощью набора реагентов «HumanTIMP-1ELISA» (Bender Med Systems, Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца проводилось в модальном и двухмерном режимах на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos-4500» (США). Изучение структурно-функциональных параметров миокарда проводилась в М- и В-модальных режимах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наибольшие показатели ММП-9 определялись у пациентов с синдромом WPW – $96,1 \pm 33,2$ нг/мл, затем в группе с феноменом WPW ($54,3 \pm 21,8$ нг/мл; $p = 0,0003$), практически здоровые лица имели минимальное значение – $27,4 \pm 10,9$ нг/мл ($p = 0,00014$; $p = 0,000002$).

При разделении пациентов в зависимости от этиологии и вида НРС были получены следующие результаты: у больных с синдромом WPW, проявляющимся ФП, ММП-9 составляла $113,9 \pm 10,8$ нг/мл и была значимо выше, чем во всех остальных группах ($p < 0,05$, U -критерий). Все пациенты с НРС достоверно отличались от практически здоровых ($p < 0,05$, U -критерий).

Максимальное значение ТИМП-1 определялось в группе лиц с феноменом WPW и у практически здоровых лиц ($418,5 \pm 69,8$ и $461,7 \pm 72,2$ нг/мл; $p = 0,27$). У больных с синдромом WPW ТИМП-1 был достоверно ниже – $341,1 \pm 90,1$ нг/мл ($p = 0,002$; $p = 0,00012$).

Уровень P1СР у пациентов с синдромом WPW составил $179,9 \pm 76,2$ нг/мл, с феноменом WPW – $97,8 \pm 31,7$ нг/мл ($p = 0,00014$). Наибольшие значения P1СР были зарегистрированы у больных с синдромом WPW (с ФП – $194,6 \pm 70,0$ нг/мл; с другими НРС – $166,5 \pm 81,7$ нг/мл; $p = 0,24$).

Изучение структурно-функционального состояния сердечной мышцы с помощью ЭхоКГ показало, что все показатели были в пределах нормы, однако сравнительный анализ позволил выявить некоторые особенности. По показателям размеров левого и правого предсердий достоверной разницы между феноменом и синдромом WPW не получено ($p > 0,05$, U -критерий). Однако при феномене WPW концентрация ТИМП-1 обратно коррелировала с размерами левого предсердия (ЛП), в том числе как в миллиметрах, так и в миллилитрах ($R = -0,50$; $p = 0,04$ и $R = -0,52$; $p = 0,04$ соответственно), и правого предсердия (ПП) в миллиметрах ($R = -0,51$; $p = 0,04$). При разделении пациентов группы с синдромом в зависимости от вида НРС выявлено, что линейный размер ЛП ($38,2 \pm 5,0$ мм) и ПП ($44,7 \pm 4,2$ мм), объем ЛП ($34,3 \pm 4,6$ мл) у больных синдромом WPW с мерцательной аритмией был больше, чем у пациентов с синдромом WPW и раз-

личными НРС без МА (ЛП = $33,86 \pm 4,82$ мм, объем ЛП = $30,62 \pm 4,29$ мл, ПП = $39,7 \pm 5,01$ мм), практически здоровых ($p < 0,05$, U -критерий) и был сопоставим с больными «идиопатической» ФП (ЛП = $39,13 \pm 3,54$ мм, объем ЛП = $35,27 \pm 3,17$ мл, ПП = $46,4 \pm 9,49$ мм; $p > 0,05$, U -критерий). У пациентов с синдромом предэкзитации желудочков также установлена обратная связь показателей размеров предсердий с уровнем ТИМП-1: при различных НЖТ с линейными размерами ЛП ($R = -0,55$, $p = 0,040$) и ПП ($R = -0,76$, $p = 0,0016$), а при пароксизмах ФП – с объемом ЛП ($R = -0,78$, $p = 0,002$), размерами ЛП ($R = -0,79$, $p = 0,0014$), ПП ($R = -0,92$, $p = 0,000009$).

Во всех исследуемых группах зарегистрировано достоверное снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$, U -критерий). При этом у пациентов с синдромом WPW и различными НРС, исключая ФП, снижение систолической функции ЛЖ ассоциировалось с повышением ММП-9 (УО: $R = -0,84$, $p = 0,00014$; ФВ: $R = -0,88$, $p = 0,00004$) и P1СР (УО: $R = -0,71$, $p = 0,0045$; ФВ: $R = -0,74$, $p = 0,003$).

Таким образом, выполненное исследование показало участие матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в формировании структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с синдромом и феноменом WPW, причем максимальный дисбаланс обмена коллагена I типа регистрируется у больных синдромом WPW с ФП.

При проведении статистической обработки материала были найдены достоверные различия между показателями состояния внеклеточного матрикса в зависимости от синдрома или феномена WPW, а также наличия или отсутствия пароксизмов ФП на фоне синдрома предэкзитации желудочков. Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров фиброза в отношении риска развития

ФП при синдроме предвозбуждения желудочков. Для возможности практического использования значимых предикторов возникновения НРС по типу ФП при данном аритмологическом синдроме необходимо оценить их диагностическую эффективность и определить конкретные пороговые значения. С этой целью был проведен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых.

Построение модели прогноза развития ФП выполнено с использованием данных 27 больных синдромом WPW, из них у 13 пациентов синдром предэкзитации клинически проявлялся пароксизмами ФП, а у 14 человек другими наджелудочковыми тахиаритмиями (АВРТ, ТП). В качестве классифицируемой переменной для построения графика ROC-кривых было использовано наличие ФП, а в качестве независимых переменных – значения ММП-9, линейных размеров ЛП, ПП и объема ЛП при ЭхоКГ.

Площадь ROC-кривой, соответствующая значению ММП-9, составила 0,769 ($p < 0,0063$), что позволяет отнести ее к категории «хороших» прогностических моделей (рис. 1).

Точкой разделения для концентрации ММП-9 в плазме крови является значение более 92 нг/мл (индекс Юдена 0,56), чувстви-

тельность составляет 92 %, а специфичность – 64 % (рис. 2).

Построенные ROC-кривые по параметрам ЛП можно отнести в категорию «хороших моделей», так как AUC для линейного размера ЛП составляла 0,723 ($p = 0,023$), а для объема ЛП – 0,717 ($p = 0,0327$). Площадь ROC-кривой, соответствующей значению линейного размера ПП, равнялась 0,819 ($p = 0,0001$), что определяет ее в категорию «очень хороших» прогностических моделей развития ФП при синдроме WPW. Достоверных отличий по значению AUC у описываемых ROC-кривых не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об их равноценной предикторной значимости.

Оптимальное соотношение чувствительности (67 %) и специфичности (69 %) достигается при значении линейного размера ЛП более 37 мм. Точкой разделения для объема ЛП является значение более 34,2 мл (индекс Юдена 0,39), чувствительность составляет 54 %, а специфичность – 86 %. Пороговым значением для линейного размера ПП является значение более 45 мм (индекс Юдена – 0,54; чувствительность – 62 %, специфичность – 93%).

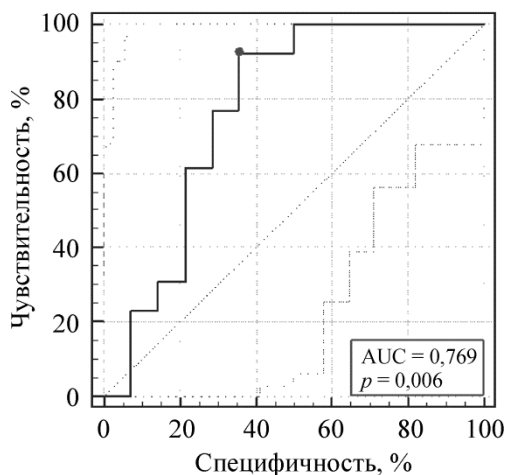


Рис. 1. График ROC-кривой по значению ММП-9, нг/мл

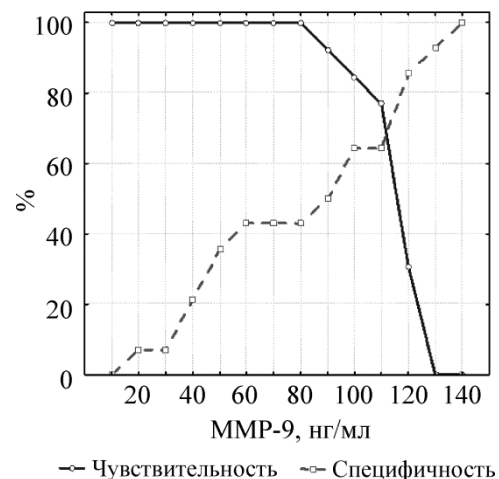


Рис. 2. Пороговое значение ММП-9 для баланса чувствительности и специфичности

Таким образом, были определены маркеры фиброза и параметры ЭхоКГ, обладающие предикторной ценностью в отношении риска развития пароксизмов ФП при синдроме WPW.

Выводы

1. У пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков выявлено изменение факторов фиброза, а именно повышение концентраций MMP-9, PCIP и снижение TIMP-1 в сыворотке крови. Максимальный дисбаланс серологических биомаркеров регистрируется при синдроме предэкзитации, клинически проявляющемся пароксизмами ФП, и значимо превышает таковой при «идиопатической» ФП.

2. Повышение концентрации MMP-9 свыше 92 нг/мл, увеличение линейного размера ЛП более 37 мм, объема ЛП более 34,2 мл и размера ПП более 45 мм обладают предикторным значением для возникновения ФП при синдроме WPW.

3. Изученные сывороточные маркеры фиброза, по полученным данным, возможно,

принимают участие в аритмогенезе данных синдромов.

Библиографический список

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант 2012; 642.

2. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. Под ред. Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнова, Ю.Н. Беленкова. Клиническая практика 2012; 4: 2–94.

3. Okumura Y. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence. J Cardiovasc Electrophysiol 2011; 22 (9): 987–993.

4. Swartz M.F. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 2012; 60 (18): 1799–1806.

Материал поступил в редакцию 12.01.2016