

РОЛЬ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ СИНТЕЗА И ДЕГРАДАЦИИ КОЛЛАГЕНА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ СЕРДЦА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМАМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ

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

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

²Краевой клинический диспансер, г. Пермь, Россия

ROLE OF COLLAGEN SYNTHESIS AND DEGRADATION SEROMARKERS, STRUCTURAL-FUNCTIONAL HEART PARAMETERS IN PROGNOSIS OF ATRIAL FIBRILLATION AMONG PATIENTS WITH PREMATURE VENTRICULAR EXCITATION SYNDROMES

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

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

²Regional Clinical Dispensary, Perm, Russian Federation

Цель. Оптимизация диагностики и прогнозирования развития аритмий в выбранной когорте и выявление возможной роли нарушений фиброзной матрицы в развитии нарушений ритма сердца.

Материалы и методы. В состав основной группы вошли 43 пациента с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (феномен WPW, синдром WPW), в группу сравнения – 15 практически здоровых ровесников. Средний возраст обследуемых основной группы – $25,3 \pm 9,15$ г. Все группы, включенные в исследование, были сопоставимы по гендерному распределению ($p = 0,45$, критерий Фишера) и возрасту ($p = 0,27$, U -критерий).

Результаты. Наибольшие показатели матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) определялись у пациентов с синдромом WPW ($96,1 \pm 33,2$ нг/мл), далее в группе лиц с феноменом WPW ($54,3 \pm 21,8$ нг/мл; $p = 0,0003$). Практически здоровые лица имели минимальные значения ММП-9 – $27,4 \pm 10,9$ нг/мл ($p = 0,00014$; $p = 0,000002$). Максимальные значения тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ (ТИМП-1) наблюдаются в группе лиц с феноменом WPW и у практически здоровых ($418,5 \pm 69,8$ и $461,7 \pm 72,2$ нг/мл; $p = 0,27$). У пациентов с синдромом WPW ТИМП-1 достоверно ниже – $341,1 \pm 90,1$ нг/мл ($p = 0,002$; $p = 0,00012$). Уровень терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) у больных с синдромом WPW составил $179,9 \pm 76,2$ нг/мл, при феномене WPW – $97,8 \pm 31,7$ нг/мл ($p = 0,00014$). Все пациенты, включенные в исследование, по уровню PICP достоверно отличались от практически здоровых – $69,4 \pm 23,9$ нг/мл ($p < 0,05$, U -критерий). Статистическая обработка материала показала достоверные раз-

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

личия между показателями состояния внеклеточного матрикса в зависимости от синдрома и феномена WPW, а также наличия или отсутствия пароксизмов фибрилляции предсердий на фоне предэкзитации желудочков.

Выводы. У исследуемых пациентов выявлено изменение фиброзной матрицы, а именно повышение концентраций ММП-9, PICP и снижение ТИМП-1. Синдром WPW характеризуется достоверно более выраженным дисбалансом серологических маркеров синтеза и деградации коллагена, чем феномен. Изученные сывороточные маркеры фиброза, возможно, принимают участие в формировании нарушений ритма сердца при актуальных синдромах.

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

Aim. The aim of the study was to optimize the diagnosis and prognosis of developing arrhythmias in this cohort and to reveal the possible role of fibrous matrix disturbance in development of arrhythmia.

Materials and methods. The main group included 43 patients with premature ventricular excitation syndromes (WPW phenomenon, WPW syndrome), the comparison group – 15 practically healthy persons of the similar age. The mean age of patients belonging to the main group was $25,3 \pm 9,15$ years. All the groups were comparable by gender distribution ($p = 0,45$, Fisher criterion) and age ($p = 0,27$, U-criterion).

Results. The greatest matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) indices were assessed in patients with WPW syndrome – $96,1 \pm 33,2$ ng/ml, with WPW phenomenon – $54,3 \pm 21,8$ ng/ml; $p = 0,0003$). Practically healthy persons had minimum MMP-9 values – $27,4 \pm 10,9$ ng/ml ($p = 0,00014$; $p = 0,000002$). Maximum values of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-1) are presented in WPW phenomenon group and practically healthy persons ($418,5 \pm 69,8$ ng/ml and $461,7 \pm 72,2$ ng/ml; $p = 0,27$). In patients with WPW syndrome, TIMP-1 was reliably lower – $341,1 \pm 90,1$ ng/ml ($p = 0,002$; $p = 0,00012$). Procollagen type 1 carboxyterminal propeptide (PICP) level in patients with WPW syndrome was $179,9 \pm 76,2$ ng/ml, with WPW phenomenon – $97,8 \pm 31,7$ ng/ml ($p = 0,00014$). All patients, included into the study, significantly differed from practically healthy persons by PICP level – $69,4 \pm 23,9$ ng/ml ($p < 0,05$, U-criterion). Statistical processing of material showed reliable differences between extracellular matrix status indices depending on WPW syndrome and phenomenon, as well as presence or absence of AF paroxysms against the background of ventricular preexcitation.

Conclusions. Changes in fibrous matrix, namely, increase in MMP-9, PICP concentrations and decrease in TIMP-1 was registered. WPW syndrome is characterized by significant dysbalance of collagen synthesis and degradation seromarkers than WPW phenomenon. The studied seromarkers of fibrosis, probably, participate in formation of rhythm disturbance of the heart with actual syndromes available.

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

ВВЕДЕНИЕ

У большинства пациентов с врожденными аритмологическими синдромами регистрируют разнообразные формы нарушений ритма сердца. Примерно половину данных нарушений составляют тахиаритмии, приводящие к ухудшению качества жизни и часто являющиеся жизнеугрожающими. Вероятность развития внезапной сердечной смерти в течение 10 лет среди пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков превышает общепопуляционный риск и составляет от

0,15 до 0,39 %. В ряде случаев внезапная сердечная смерть может быть первым клиническим проявлением асимптомного предвозбуждения [1, 2]. Несмотря на длительный период изучения синдромов 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 электрокардиографии (ЭКГ).

Согласно современным представлениям о патогенетических механизмах нарушений ритма сердца, особо может быть значимо 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 пациентов с нарушениями ритма сердца [3, 4].

Изложенное выше послужило 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 WPW и 27 с синдромом WPW), средний возраст обследуемых – $25,3 \pm 9,15$ г. Группа сравнения – 30 пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий (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 фибрилляции предсердий и 14 пациентов с другими наджелудочковыми тахикардиями (НЖТ): в 42,9 % случаев (6 че-

ловек) – трепетание предсердий (ТП), атрио-вентрикулярная реципрокная тахикардия (ABPT) с ортодромным проведением на желудочки – в 35,7 % (5 человек), у 21,4 % (3 человека) – с антидромным. У 21,4 % пациентов регистрировались оба вида ABPT.

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 Т, дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS; наличие нарушений ритма сердца; признаки дополнительных путей проведения, выявленные в ходе электрофизиологического исследования сердца.

В ходе обследования всем пациентам проводилось общеклиническое исследование, которое включало в себя изучение жалоб, сбор анамнеза заболевания и жизни, физикальное обследование пациентов. 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 тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и карбокситерминального пропептида (PIP) – проколлагена I типа в сыворотке крови. Уровень TIMP-1 определялся с помощью набора реагентов HumanTIMP-1ELISA (BenderMedSystems, Австрия) методом иммуноферментного анализа. Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование сердца проводилось в модальном

и двухмерном режимах на аппарате «Hewlett–Packard, Sonos-4500» (США). Изучение структурно-функциональных параметров миокарда осуществлялось 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 лиц 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 нарушений ритма сердца были получены следующие результаты: у больных с синдромом WPW, проявляющимся фибрилляцией предсердий, ММП-9 составляла $113,9 \pm 10,8$ нг/мл и была значимо выше, чем в остальных группах ($p < 0,05$, U -критерий). Все пациенты с нарушениями ритма сердца 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 ($418,5 \pm 69,8$ 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 PISР у пациентов с синдромом WPW составил $179,9 \pm 76,2$ нг/мл, при феномене WPW – $97,8 \pm 31,7$ нг/мл ($p = 0,00014$). Наибольшие значения PISР были зарегистрированы у больных синдромом WPW (с фибрилляцией предсердий – $194,6 \pm 70,0$ нг/мл; с другими нарушениями ритма сердца $166,5 \pm 81,7$ нг/мл; $p = 0,24$).

При изучении структурно-функционального состояния сердечной мышцы с помощью ЭхоКГ установлено, 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 группы лиц с синдромом в зависимости от вида нарушений ритма сердца 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) больных с синдромом WPW с мерцательной аритмией были больше, чем у пациентов с синдромом WPW и различными нарушениями ритма сердца без мерцательной аритмии (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 сопоставимы с таковыми у больных «идиопатической» фибрилляцией предсердий (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 фибрилляцией предсердий – 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 нарушениями ритма сердца, исключая фибрилляцию предсердий, снижение систолической функции ЛЖ ассоциировалось с повышением ММП-9 (ударный объем $R = -0,84$, $p = 0,00014$; фракция выброса $R = -0,88$, $p = 0,00004$) и PISР (удар-

ный объем $R = -0,71$, $p = 0,0045$; фракция выброса $R = -0,74$, $p = 0,003$).

Таким образом, выполненное исследование показало участие матричных 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 с синдромом WPW с фибрилляцией предсердий.

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 фибрилляции предсердий на фоне синдрома предэкзитации желудочков. Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров фиброза в отношении риска развития фибрилляций предсердий при синдроме предвозбуждения желудочков. Для возможности практического использования значимых

предикторов возникновения нарушений ритмов сердца по типу фибрилляции предсердий 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 фибрилляции предсердий выполнено на основе данных о 27 больных синдромом WPW, из них у 13 пациентов синдром предэкзитации клинически проявлялся пароксизмами фибрилляции предсердий, а у 14 человек – другими наджелудочковыми тахикардиями (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).

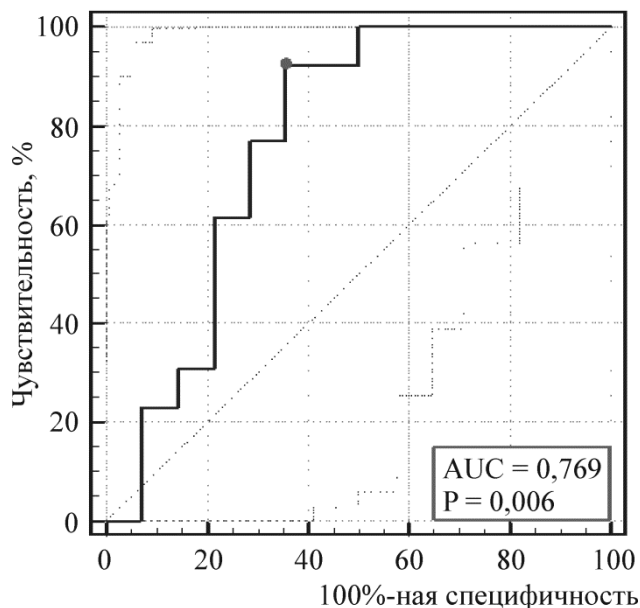


Рис. 1. График ROC-кривой по значению ММП-9 (нг/мл)

Точкой разделения для концентрации ММП-9 в плазме крови является значение > 92 нг/мл (индекс Юдена – 0,56), чувствительность составляет 92 %, а специфичность – 64 % (рис. 2).

Построенные ROC-кривые по параметрам ЛП можно отнести в категорию «хороших моделей», так как площадь ROC-кривой (AUC – от англ. area under ROC curve) 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 фибрилляции предсердий при синдроме WPW. Достоверных отличий по значению AUC у описываемых ROC-кривых не выявлено ($p > 0,05$), что свидетельствует об их равноценной предикторной значимости.

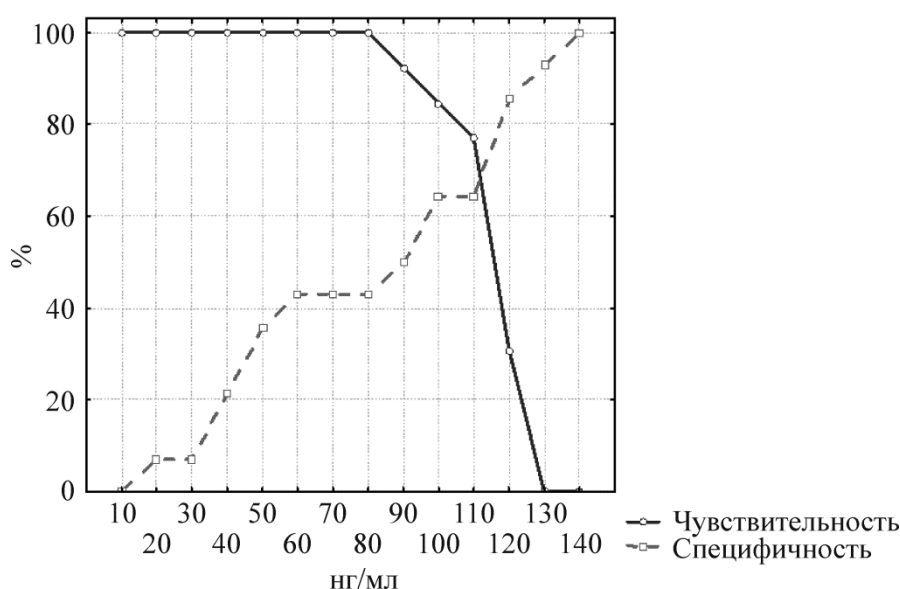


Рис. 2. Пороговое значение ММП-9 (нг/мл) для баланса чувствительности и специфичности

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

Таким образом, были определены маркеры фиброза и параметры ЭхоКГ, обла-

дающие предикторной ценностью в отношении риска развития пароксизмов фибрилляции предсердий при синдроме WPW.

Выводы

1. У пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков выявлено изменение факторов фиброза, а именно повышение концентраций ММП-9, P1CP и снижение ТИМП-1 в сыворотке крови. Максимальный дисбаланс серологических биомаркеров регистрируется при синдроме

предэкзитации, клинически проявляющемся пароксизмами фибрилляции предсердий, и значимо превышает таковой при «идиопатической» фибрилляции предсердий.

2. Повышение концентрации ММП-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 фибрилляции предсердий 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 Michael 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 03.12.2015