

---

## МАРКЕРЫ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Е.И. Мясоедова<sup>1</sup>, Е.А. Полунина<sup>2</sup>,  
Л.П. Воронина<sup>2</sup>, И.В. Севостьянова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Приволжская районная больница, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Астраханский государственный медицинский университет,  
Астрахань, Россия

В работе изучены биохимические и функциональные показатели фиброза миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий. В группе пациентов с ишемической кардиомиопатией с синусовым ритмом уровень трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ , показатели соотношения матриксной металлопротеиназы-1 и ее ингибитора и объемная фракция интерстициального коллагена были статистически значимо выше, чем у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в этой же группе ( $P = 0,041$ ,  $P = 0,045$ ,  $P = 0,038$  соответственно), что говорит о наличии процессов фиброобразования и распада в межклеточном матриксе, при этом у пациентов с фибрилляцией предсердий отмечается некоторое преобладание в сторону последнего. Это приводит к электрической неоднородности миокарда, увеличению скорости распространения волны возбуждения и активации эктопий, создает благоприятные условия для возникновения фибрилляции предсердий у данной категории больных.

**Ключевые слова:** ишемическая кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, сывороточные маркеры коллагена, объемная фракция интерстициального коллагена

На сегодняшний день ишемическая болезнь сердца (ИБС) является часто встречающимся в клинической практике сердечно-сосудистым заболеванием, распространенность которого неуклонно увеличивается в мире. Больные с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) составляют около 5—8% от общего количества пациентов, страдающих клинически выраженными формами ИБС. Среди всех случаев кардиомиопатий на долю ишемической приходится 11—13% [4].

Проведены обширные исследования, направленные на то, чтобы пролить свет на механизм клеточных и молекулярных событий, которые приводят к развитию данного заболевания. Так, одним из возможных звеньев патогенеза считаются нарушения синтеза и распада внеклеточного матрикса миокарда и развитие интерстициального фиброза [2—4].

В настоящее время не до конца понятно, какую роль в патогенезе фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ИКМП играют сывороточные маркеры фиброза.

**Цель исследования.** Изучить биохимические и функциональные показатели фиброза миокарда у пациентов с ишемической кардиомиопатией и фибрилляцией предсердий.

**Материалы и методы.** Обследовано 130 мужчин с ИКМП (средний возраст —  $57,3 \pm 2,1$  года). Группу сравнения составили 110 пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса (ПИКС-СФВ) (средний возраст —  $56,1 \pm 1,7$  года). Группу контроля составили 50 соматически здоровых мужчин, сопоставимых по возрасту (средний возраст —  $54 \pm 2,1$  лет).

Диагноз ИКМП выставлялся на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМЭКГ, коронарографии и др.) и лабораторных данных согласно Рекомендаций по диагностике и лечению стабильной стенокардии ВНОК, 2008 г.; Рекомендаций по диагностике и ведению больных стабильной ИБС Американского кардиологического колледжа и Американской ассоциации сердца 2012 г., Рекомендаций по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов, 2013 г.; Клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ 2013 г. и формулировали по Международной Классификации Болезней (X пересмотра). Для оценки тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) и классификацию Василенко и Стражеско. С целью оценки тяжести клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) использовалась шкала оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю., 2000). Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

**Клинические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Признак/группа	ИКМП	ПИКС-СФВ
Пол (м/ж), n (%)	130 (100%) / 0 (0%)	110 (100%) / 0 (0%)
Возраст, годы	56,5 [45; 64]	55,6 [45; 65]
Длительность ИБС, годы	4,9 [2; 13]	5,1 [2; 13]
Длительность АГ, годы	14,1 [2,25]	13,7 [3,30]
Наследственность по ССЗ, n (%)	86 (72%)	54 (68%)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 [22,9; 47,9]	32,8 [24,2; 52,1]
Курение, n (%)	50 (42%)	38 (47%)

Определение уровней трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), матриксной металлопротеиназы-1 (ММП-1) и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 (ТИММП-1) в образцах сыворотки осуществлялось с помощью «сэндвич» метода твердофазного ИФА с помощью коммерческих тест-систем «Bender MedSystems», Австрия. Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭХО-КГ производился расчета объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) по методике J. Shirani et al. на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка:  $ОФИК (\%) = \{1 - 1,3 \times [(\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}) / \text{ММЛЖ (г)}] \} \times 100$ .

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «Statistica 11.0». Проверку нормальности распределения признака проводили с помощью статистического критерия (теста Колмогорова—Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 процентиля, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных 2 независимых групп использовали U-критерий Манна—Уитни. Для оценки связи между количественными признаками применен метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** Проведенный анализ показал, что у пациентов с ИКМП и ПИКС-СФВ выявлено статистически значимое повышение всех уровней сывороточных маркеров обмена коллагена по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели ОФИК и сывороточных маркеров обмена коллагена практически здоровых лиц, больных ИКМП и ПИКС-СФВ**

Показатель/ Группа	Контроль, $n = 50$	ПИКС-СФВ, $n = 110$	ИКМП, $n = 130$
ТФР- $\beta_1$ , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	32,5 [12,2; 55,7] $p_1 < 0,001$	24,2 [6,0; 45,5] $p_1 < 0,001$ , $p_2 = 0,003$
ММП-1, нг/мл	63,9 [49,0; 79,0]	471,8 [440,4; 579,9] $p_1 < 0,001$	564,4 [543,9; 598,3] $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$
ТИМП-1, нг/мл	807,0 [475,4; 1334]	1791,1 [1013,3; 2800] $p_1 < 0,001$	1462,1 [649,7; 2300] $p_1 = 0,02$ , $p_2 = 0,004$
ММП/ТИМП-1	0,08 [0,05; 0,13]	0,29 [0,16; 0,45] $p_1 < 0,001$	0,43 [0,24; 0,86] $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	11,6 [7,1; 15,6] $p_1 < 0,001$	8,2 [1,4; 12,3] $p_1 < 0,001$ , $p_2 < 0,001$

*Примечание:*  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля, Mann-Whitney test;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой больных с постинфарктным кардиосклерозом и сохраненной фракцией выброса, Mann-Whitney test.

Медиана уровня ТФР- $\beta_1$ , отражающего пролиферативную активность фибробластов при трансформации их в миофибробласты, у больных ИКМП была статистически значимо ( $p = 0,003$ ) ниже, чем у пациентов с ПИКС-СФВ, и составила 24,2 нг/мл против 32,5 нг/мл. Также отмечались более низкие значения 5 и 95 перцентилей уровня ТФР- $\beta_1$  у больных с ИКМП по сравнению с группой больных с ПИКС-СФВ и составившие [6,0; 45,5] нг/мл и [12,2; 55,7] нг/мл соответственно.

При оценке уровня ММП-1, которая участвует в деградации коллагеновых нитей, у больных сравниваемых групп выявлены статистически значимые различия: наиболее высокий уровень — 564,4 нг/мл регистрировался у пациентов с ИКМП, что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) уровня ММП-1 у больных с ПИКС-СФВ — 471,8 нг/мл. Значения 5 и 95 перцентилей уровня ММП-1 составили у пациентов с ИКМП [543,9; 598,3] нг/мл, у больных с ПИКС-СФВ — [440,4; 579,9] нг/мл.

Естественным антагонистом ММП-1 является ТИМП-1. Активность ММП-1 строго контролируется и ингибируется ее естественным антагонистом ТИМП-1, который может блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса. В нашем исследовании у пациентов сравниваемых групп выявлен высокий уровень ТИМП-1, превышающий референтные значения. При этом показатели уровня ТИМП-1 в группе пациентов с ПИКС-СФВ были статистически значимо выше ( $p = 0,004$ ), чем у пациентов с ИКМП, и составили 1791,1 [1013,3; 2800] нг/мл против 1462,1 [649,7; 2300] нг/мл соответственно.

В норме процессы синтеза и деградации коллагена в тканях уравновешены благодаря сбалансированному действию системы матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов. Обращает на себя внимание статистически значимые различия в показателях баланса коллагена (ММП-1/ТИМП-1) у больных сравниваемых групп. Так, у пациентов с ИКМП медиана и интерпроцентильные размахи соотношения ММП-1 (распад коллагена)/ТИМП-1 (синтез коллагена) составили 0,43 [0,24; 0,86], что было статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с группой пациентов с ПИКС-СФВ — 0,29 [0,16; 0,45]. Это говорит о том, что у пациентов с ПИКС-СФВ интенсивность утилизации внеклеточного коллагена снижена и недостаточно уравновешивает повышенный синтез коллагена, что приводит к избыточному фиброзу сердца, у пациентов с ИКМП наблюдается обратная закономерность.

Морфометрические методы оценки показывают, что коллаген составляет лишь 2—4% от всей массы миокарда. Однако благодаря тому, что он является относительно жестким материалом с высокой прочностью на разрыв, даже небольшие изменения в его концентрации, как было показано, оказывают заметное воздействие на пассивные механические свойства сердца. Всем лицам, включенным в исследование, произведена оценка ОФИК. Как видно из табл. 3, показатели ОФИК, как у пациентов с ИКМП, так и у больных с ПИКС-СФВ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) превышали показатель ОФИК у соматически здоровых лиц.

Таблица 3

**Показатели сывороточных маркеров обмена коллагена ОФИК  
у больных ИКМП и ПИКС-СФВ, в зависимости от сопутствующей постоянной формы ФП**

Пок-ль/ Группа	Контроль, $n = 50$	ПИКС-СФВ, $n = 110$		ИКМП, $n = 130$	
		Син. ритм $N = 76$	ФП $N = 34$	Син. ритм $N = 81$	ФП $N = 49$
ТФР- $\beta_1$ , нг/мл	5,8 [3,5; 8,5]	28,6 [11,8; 45,9] $P_1 = 0,001$	38,1 [21,4; 57] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,039$	24,5 [7,9; 39,5] $P_1 = 0,001$ $P_3 = 0,041$	19,7 [5,8; 36,4] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,041$ $P_3 = 0,000$
ММП-1, нг/мл	63,9 [49,0; 79,0]	476,1 [446,5; 616] $P_1 = 0,001$	465,5 [439,7; 567] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,702$	565,2 [540,5; 602] $P_1 = 0,001$ $P_3 = 0,046$	563,7 [543,9; 597] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,901$ $P_3 = 0,038$
ТИМП-1, нг/мл	807,0 [475,4; 1334]	1631,6 [1196,4; 2600] $P_1 = 0,001$	2019,1 [1438; 2800] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,346$	1519,7 [942; 2300] $P_1 = 0,001$ $P_3 = 0,037$	1401 [637,9; 1886] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,721$ $P_3 = 0,000$
ММП/ ТИМП-1	0,08 [0,05; 0,13]	0,3 [0,16; 0,56] $P_1 = 0,001$	0,24 [0,15; 0,32] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,039$	0,41 [0,20; 0,64] $P_1 = 0,001$ $P_3 = 0,007$	0,48 [0,24; 0,97] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,045$ $P_3 = 0,000$
ОФИК, %	2,9 [0,9; 4,9]	10,8 [7,1; 13,28] $P_1 = 0,001$	12,6 [7,8; 16,4] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,024$	8,6 [4,9; 10,9] $P_1 = 0,001$ $P_3 = 0,006$	7,2 [1,4; 8,8] $P_1 = 0,001$ $P_2 = 0,038$ $P_3 = 0,002$

*Примечание:*  $p_1$  — уровень статистической значимости различий с группой контроля, Mann-Whitney test;  $p_2$  — уровень статистической значимости различий с группой больных с синусовым ритмом в соответствующих группах, Mann-Whitney test;  $p_3$  — уровень статистической значимости различий с группой больных с ПИКС-СФВ в соответствующих группах, Mann-Whitney test

В группе больных с сочетанием с ПИКС-СФВ медиана и интерпроцентильные размахи уровня показателя ОФИК составили 11,6 [7,1; 15,6]%, что было статистически значимо выше по сравнению с группой пациентов с ИКМП — 8,2 [1,4; 12,3]%, ( $p < 0,001$ ).

Представляет интерес исследование роли фиброза в развитии ФПу включенных в наше исследование больных.

Приведенные в табл. 3 данные показывают, что все изучаемые показатели в сравниваемых группах были статистически значимо выше контрольных значений ( $p < 0,001$ ).

В группе пациентов с ИКМП с синусовым ритмом уровень ТФР- $\beta_1$ , показатели соотношения ММП-1/ТИМП-1 и ОФИК были статистически значимо выше, чем у пациентов с постоянной формой ФП в этой же группе ( $P = 0,041$ ,  $P = 0,045$ ,  $P = 0,038$  соответственно), что говорит о наличии процессов фиброобразования и распада в межклеточном матриксе, при этом у пациентов с ФП отмечается некоторое преобладание в сторону последнего. Это, по-видимому, приводит к электрической неоднородности миокарда, увеличению скорости распространения волны возбуждения и активации эктопий, создает благоприятные условия для возникновения ФП у данной категории больных.

В группе пациентов с ПИКС-СФВ наблюдалась обратная тенденция. У пациентов с постоянной формой ФП уровень ТФР- $\beta_1$ , показатели соотношения ММП-1/ТИМП-1 и ОФИК были статистически значимо выше, чем у пациентов с синусовым ритмом ( $P = 0,039$ ,  $P = 0,039$ ,  $P = 0,024$  соответственно), что говорит о выраженном преобладании у этих пациентов процессов фиброза с задержкой процессов распада межклеточного матрикса, и приводит к увеличению времени проведения электрического сигнала между кардиомиоцитами и создает благоприятные условия для инициации и поддержания реентри.

**Выводы.** Таким образом, перестройка компонентов межклеточного матрикса и нарушение равновесия в системе ММП-1/ТИМП-1 происходит как при ИКМП, так и при ПИКС-СФВ. Однако у пациентов с ПИКС-СФВ изменения характеризуются смещением баланса коллагена в сторону фиброза (повышение уровня ТФР- $\beta_1$ , ТИМП-1, снижение соотношения ММП-1/ТИМП-1 и увеличение ОФИК). Фиброобразование миокарда, сочетающееся с еще большей активацией процессов деградации коллагена, характерно для больных ИКМП и обусловлено повышением уровня ММП-1, смещением показателей соотношения ММП (распад коллагена) / ТИМП-1 (синтез коллагена) в сторону деградации белков межклеточного матрикса. Значительное увеличение показателя ОФИК в группе больных с ПИКС-СФВ относительно группы контроля и группы пациентов с ИКМП также косвенно свидетельствует о высокой интенсивности интерстициального коллагеногенеза в миокарде этих пациентов. Вклад нарушения коллагенообразования в миокарде в инициацию и поддержание ФП в настоящее время не подлежит сомнению.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- [1] Демидова Л.А., Панова Т.Н., Демидов А.А. Ишемическая болезнь сердца как исход нейроциркуляторной дистонии у пациентов с дисплазией соединительной ткани // Астраханский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 31—38.

- [2] Драпкина О.М., Емельянов А.В. Предсердный фиброз — морфологическая основа фибрилляции предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2013. Т. 4. № 9. С. 417—419.
- [3] Гасанов А.Г., Бершова Т.В. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний // Биомедицинская химия. 2009. Т. 55. № 2. С. 155—168.
- [4] Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 6. С. 5—10.

## MARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY AND ATRIAL FIBRILLATION

**E.I. Myasoedova<sup>1</sup>, E.A. Polunina<sup>2</sup>,  
L.P. Voronina<sup>2</sup>, I.V. Sevostyanova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Volga district hospital, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

This paper studied the biochemical and functional indices of myocardial fibrosis in patients with ischemic cardiomyopathy and atrial fibrillation. In the group of patients with ischemic cardiomyopathy with sinus rhythm, the level of transforming growth factor- $\beta$ 1, the ratios of matrix metalloproteinase-1 and its inhibitor and volume fraction of interstitial collagen were significantly higher than in patients with permanent form of atrial fibrillation in this group ( $P = 0.041$ ,  $P = 0.045$ ,  $P = 0,038$ , respectively), which suggests the presence of processes of fibrosis and collapse in the extracellular matrix, while in patients with atrial fibrillation there is a slight predominance towards the latter. This leads to electrical heterogeneity of the myocardium, the increase in the speed of wave propagation of excitation and activation of ectopy, creates favorable conditions for the occurrence of atrial fibrillation in these patients.

**Key words:** ischemic cardiomyopathy, atrial fibrillation, serum markers of collagen volume fraction of interstitial collagen

### REFERENCES

- [1] Demidova L.A., Panova T.N., Demidov A.A. Coronary heart disease as the outcome of neuro-circulatory dystonia in patients with connective tissue dysplasia // Astrakhan medical journal. 2014. № 3. P. 31—38.
- [2] Drapkina O.M., Emelyanov A.V. Atrial fibrosis morphological basis of atrial fibrillation // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2013. Vol. 4. № 9. P. 417—419.
- [3] Gasanov A.G., Bershova T.V. The role of extracellular matrix changes in the occurrence of cardiovascular disease // Biomedical chemistry. 2009. Vol. 55. № 2. P. 155—168.
- [4] Shalnova S.A., Deev A.D. Mortality trends in Russia in the early XXI century (according to official statistics) // Cardiovascular therapy and prevention. 2011. № 6. P. 5—10.

© Мясоедова Е.И., Полунина Е.А.,  
Воронина Л.П., Севостьянова И.В., 2016