

КРИВАЯ
Анна Анатольевна

**СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА,
ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ
В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА
ПРИ СИНДРОМАХ ПРЕДЭКЗИТАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Василец Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Официальные оппоненты:

Максимов Николай Иванович – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой госпитальной терапии.

Тарловская Екатерина Иосифовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_____» _____ 2015 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайтах: www.pdma.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Минаева Наталья Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Большинство электрофизиологов рассматривают синдром Wolff-Parkinson-White (WPW) как классическое нарушение ритма сердца. Однако актуальный синдром, по-прежнему, остается проблемой, при выборе тактики ведения пациентов. У 40–80% больных синдром WPW клинически проявляется разнообразными формами нарушений ритма сердца (НРС). Примерно половина из них ухудшают качество жизни и часто являются фатальными (В.А. Бобров, О.И. Жаринов, 2012).

Синдромы предвозбуждения желудочков встречаются во всех возрастных группах и верифицируются у 1–30 пациентов на 10000 человек (в среднем, в 1,5 случая на 1000 населения). Однако, в большинстве случаев клиническая манифестация синдрома происходит в возрасте от 10 до 20 лет и гораздо реже у лиц пожилого возраста (Т.К. Кручина, Д.Ф. Егоров, Б.А. Татарский, 2012). Распространенность синдромов предэкзитации в общей популяции составляет приблизительно 0,15–0,25%. Среди больных синдромами предвозбуждения желудочков прослеживаются гендерные различия – на долю мужчин приходится до 60–70% случаев (М.С. Кушаковский, 2012; А.В. Ардашев, 2009).

Доля НРС с участием дополнительного атриовентрикулярного соединения (ДАВС) достигает 54–75% всех наджелудочковых тахикардий (НЖТ), однако без учета фибрилляции предсердий (ФП) (V. Fuster, 2001; М.С. Кушаковский, 2012).

Приблизительно у 1/3 больных регистрируются пароксизмы мерцательной аритмии (МА), которые во многих случаях являются причиной опасных сердечно-сосудистых событий. Проведение импульсов на желудочки в соотношении 1:1 с частотой до 340 в минуту во время эпизода МА способствует трансформации ФП в фибрилляцию желудочков (ФЖ), что служит основным механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентов с синдромом WPW (В.Н. Ардашев, 2005; М.С. Кушаковский, 2012).

Вероятность развития внезапной 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 ВСС может быть первым клиническим проявлением асимптомного предвозбуждения (Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков, 2012; М.С. Кушаковский, 2012).

Ключевым моментом в диагностике синдромов предэкзитации желудочков и прогнозирования НРС остается неинвазивное и эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводящей системы сердца. Однако, даже неинвазивное ЭФИ имеет ряд противопоказаний и ограничений для использования, в частности, до сих пор обсуждается целесообразность его применения у асимптомных пациентов и в раннем детском возрасте (J.H. Svendsen, N. Dagues, D. Dobrenau, 2013; J.J.H. Wellens, 2005; J.H. Jung, H.Y. Ju, M.C. Hyun 2011). Этот факт является основанием для расширения поиска новых методов раннего прогнозирования НРС у больных с синдромами преждевременного возбуждения желудочков.

Развитие НРС сопряжено с прогрессивным структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий. В предсердиях этот процесс сопровождается пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и миофибробластов с последующей гиперпродукцией коллагеновых волокон и формированием соединительной ткани (L. Yue, J. Xie, 2011; C. Vasquez et al., 2011). Данные изменения могут приводить к увеличению дисперсии рефрактерных периодов в различных зонах предсердий и анизотропии проведения возбуждения, что способствует реализации механизма «re-entry» и создает условия для электрической нестабильности и возникновении аритмии (А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова, 2009; О.М. Драпкина, А.В. Емельянов, 2013). Интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. Одними из множества продуктов метаболизма данного белка являются терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) (O. Zitka, J. Kukacka, S. Krizkova, 2010; J.D. Raffetto, A.R. Khalil, 2008). Следовательно, по уровню PICP, ММП-9 и ТИМП-1 можно судить о степени синтеза и деградации коллагена I типа в норме и при патологии.

МА верифицируется у 10–32% больных манифестирующим синдромом предвозбуждения желудочков и намного реже (до 3%) при наличии скрытых ДАВС (W. Duckeck, K.H. Kuck, 1993). Появление аритмии порой значительно отягощает течение заболевания, т.к. создаются возможности для развития ФЖ. Аритмогенез МА у пациентов с предэкзцитацией желудочков изучен не до конца (C.F. Shakespeare, M. Anderson, A.J. Camm, 1993). Существует гипотеза, что аритмогенная уязвимость предсердий у больных синдромом WPW превышает таковую в общей популяции (D. D'Esteal, R. Ghawi, J.P. Dechaux, 1995; N. Gondo, K. Kumagai, K. Matsuo, 1994).

Значимый вклад в развитие аритмии вносит изменение функциональных свойств проводящей системы, где биомаркеры фиброза могут являться доминирующим фактором. У пациентов с НРС, МА в частности, увеличение селективного предсердного фиброза отмечается при биопсии и аутопсии (I. Savelieva, J. Camm, 2008). По результатам анализа отечественной и зарубежной литературы прогностической ценностью в отношении риска развития ФП обладают маркеры, регулирующие накопление коллагена внеклеточного матрикса: ММП-9, ТИМП-1, PICP (Л.М. Василец, А.В. Туев, Н.С. Карпунина, А.А. Кривая и др., 2013; R. Huxley, F. Lopez, 2013; W. Wang, H. Zhang, 2013).

Синдромы предвозбуждения желудочков являются актуальной проблемой современной кардиологии и аритмологии. Тем не менее, на сегодняшний день дискуссионным остается вопрос относительно клинической манифестации и течения синдрома предэкзцитации, факторов, влияющих на индукцию спонтанных пароксизмов НРС и тактики ведения асимптомных пациентов. Этот факт является основанием для расширения поиска новых методов раннего прогнозирования НРС у больных с синдромами преждевременного возбуждения желудочков.

Определение продуктов, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса, является перспективным направлением лабораторной диагностики заболеваний сердца. Сывороточные биомаркеры синтеза и деградации

коллагена дают косвенную оценку структурной реконструкции экстрацеллюлярного матрикса, что позволяет уточнить механизмы аритмогенеза, оптимизировать раннюю диагностику и определить тактику ведения этих пациентов с НРС (Michael F. Swartz, Gregory W. Fink, 2012).

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

Цель исследования

Изучить маркеры синтеза и деградации коллагена в сыворотке крови у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков, оценить их предикторное значение в развитии тахиаритмий.

Основные задачи исследования

1. Изучить сывороточные маркеры синтеза и деградации коллагена - ММП-9, ТИМП-1, P1СР у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков в сравнении с практически здоровыми ровесниками.

2. Исследовать параметры структурно-функционального и электрофизиологического состояния миокарда при синдроме и феномене WPW, установить взаимосвязь с показателями обмена коллагена.

3. Оценить степень дисбаланса сывороточных биомаркеров фиброза при синдроме преждевременного возбуждения желудочков в зависимости от вида НРС, а также при идиопатической ФП.

4. Обозначить предикторное значение маркеров обмена коллагена для трансформации феномена WPW в синдром, т.е. развития НРС при синдроме предэкзитации желудочков.

Научная новизна исследования

Впервые проведена оценка сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена (ММП-9, ТИМП-1, P1СР) у пациентов с синдромом и феноменом WPW. Выявлено увеличение концентрации ММП-9, P1СР и снижение ТИМП-1 при синдроме WPW, клинически проявляющимся различными НРС, в том числе ФП.

Установлены корреляции изучаемых маркеров обмена коллагена с параметрами длительного мониторинга ЭКГ, эхокардиографического и электрофизиологического исследований у обследуемых пациентов.

Обозначены количественные значения показателей фиброза для прогноза повышенного риска развития НРС, в частности ФП, у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков.

Наибольшая прогностическая значимость в отношении прогрессирования феномена WPW в синдром, т.е. развития суправентрикулярных тахиаритмий у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков выявлена для ММП-9, ТИМП-1, P1СР и ряда инструментальных параметров.

Практическая значимость

В настоящей работе определены дополнительные критерии риска возникновения аритмии при синдроме WPW.

Значение ММП-9 выше 80,3 нг/мл, ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл и P1CP более 140,8 нг/мл могут являться критериями повышенного риска трансформации феномена WPW в синдром с последующим развитием суправентрикулярных тахиаритмий.

Концентрация ММП-9 в сыворотке крови, превышающая 92 нг/мл является критерием повышенного риска развития ФП при синдроме предэкзитации желудочков.

Предложенные критерии могут быть использованы в практическом здравоохранении, что обеспечит своевременную диагностику синдрома и феномена WPW, а также позволит определить оптимальную тактику ведения данных пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Синдромы преэкситации желудочков, а именно синдром и феномен WPW, сопровождаются повышением уровня сывороточных показателей фиброза и имеют свои особенности.

2. Маркеры синтеза и деградации коллагена имеют корреляции с параметрами структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования, что указывает на их возможное участие в аритмогенезе при изучаемых синдромах.

3. Маркеры обмена коллагена, а также ряд инструментальных параметров обладают предикторной ценностью в отношении риска перехода феномена WPW в синдром с развитием различных НРС, в том числе фибрилляции предсердий.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы «Ордена «Знак Почета».

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Связь работы с научными программами

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации. Регистрационный номер 01.2.00305520.

Личный вклад автора в исследование

Автором самостоятельно проведен анализ данных литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации поставленных задач. Определены критерии включения и исключения,

на основании которых сформирована группа из 73 пациентов. У каждого из них получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за пациентами, проведение длительного мониторинга ЭКГ, а также создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов выполнены автором лично.

Апробация работы

Апробация работы проведена на совместном межкафедральном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №1, факультетской терапии №2 и поликлинической терапии, скорой медицинской помощи, пропедевтики внутренних болезней №1, пропедевтики внутренних болезней №2, терапии и семейной медицины ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации (протокол № 2 от 16 октября 2014 года).

Основные положения и результаты исследования доложены на XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014), Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2013), I Съезде терапевтов Приволжского Федерального округа России (Пермь, 2011), Всероссийском научно-образовательном форуме Кардиология 2012 (Москва, 2012), Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва 2012), конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Пермь, 2013), конференциях Пермской краевой клинической больницы (Пермь, 2013 и 2014), итоговых научных сессиях Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера (Пермь, 2013, 2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 9 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 2 – в зарубежных. Получена 1 приоритетная справка на изобретение.

Структура и объем работы

Диссертация представляет рукопись на русском языке, объемом 180 страниц компьютерного набора и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 187 источников, из которых 72 отечественных и 115 зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 30 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленных цели и задач проведено открытое выборочное клиническое исследование, в котором приняло участие 73 пациента. При отборе

больных основной группы были определены критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 17 до 45 лет, наличие у обследуемых клинико-инструментальных данных, свидетельствующих в пользу синдрома или феномена 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).

Феномен предэкситации желудочков выявлен у 16 пациентов, среди которых 11 мужчин (69%) и 5 женщин (31%), средний возраст составил 24,7±7,9 лет. У 27 человек (средний возраст 26,9±9,3 лет) диагностирован синдром WPW, из них 18 мужчин (66,6%) и 9 женщин (33,3%). Для купирования эпизодов тахикардии 13 пациентов (48%) принимали антиаритмические препараты: амиодарон, пропафенон по схеме «таблетка в кармане». 10 человек получают амиодарон постоянно. Остальные 14 обследуемых (52%) отмечали самопроизвольное прекращение сердцебиений. В зависимости от вида НРС больные синдромом WPW были разделены на две подгруппы: синдром WPW с различными НРС, но без ФП и синдром, клинически проявляющийся пароксизмами МА. У 14 человек с диагностированным синдромом WPW выявлены различные наджелудочковые тахикардии, исключая ФП. Из них 8 мужчин (57,1%) и 6 женщин (42,9%), средний возраст подгруппы составлял 28,1±10,3 лет. У всех обследуемых были верифицированы НРС: 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. «Стаж аритмии» в группе синдрома WPW без ФП составлял 2,0 [0,5; 3,0] года. Пациенты с ФП (в том числе 4 с ФП-ТП) на фоне синдрома предвозбуждения желудочков сформировали подгруппу из 13 человек, в которую вошли 3 женщины (23%) и 10 мужчин (77%), средний возраст – 26,9±9,4 лет. ФП была представлена рецидивирующей формой, в том числе у 11 больных (85%) пароксизмальная и у 2 пациентов (15%) персистирующая. Продолжительность аритмического анамнеза составляла 2,5 [1,5; 3,5] года. Группу сравнения представили 15 пациентов с «идиопатической» ФП (иФП), в том числе 10 мужчин (67%) и 5 женщин (33%), средний возраст – 28,8±4,25 лет, а также 15 практически здоровых ровесников, средний возраст которых - 27,9±7,9 лет. Из них 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. У больных иФП в большинстве случаев диагностирована пароксизмальная форма ФП – 10 человек, у 4 человек персистирующая и лишь в одном случае перманентная. В целом длительность аритмического анамнеза в группе составляла 4,0 [1,5; 6,0] года. Все пациенты с иФП принимали постоянную антиаритмическую терапию: 11 человек (73%) амиодарон, 4 - (27%) соталол. Все пациенты, включенные в исследование, сопоставимы по гендерному распределению и возрасту. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Для формирования однородных групп были введены критерии исключения: возраст младше 17 и старше 45 лет, заболевания органов гепато-билиарной зоны, СД 1 и 2 типов, нарушение толерантности к углеводам, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмофиброз, хроническая

болезнь почек, диффузные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, больные с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, искусственным водителем ритма, гипертоническая болезнь, симптоматические артериальные гипертензии (АГ), пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) более II ФК NYHA, различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), некоронарогенные заболевания миокарда, приобретенные поражения клапанного аппарата и врожденные пороки, СССУ, нарушение функции и заболевания щитовидной железы.



Рисунок 1 – Дизайн исследования.

У пациентов, принимавших участие в исследовании, были изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, проведено физикальное обследование. В рамках дополнительных исследований выполнялись общий и биохимический анализы крови, определение уровня гормонов щитовидной железы. В программу инструментального обследования входило проведение 12-канальной электрокардиографии (ЭКГ), длительное мониторирование ЭКГ (ДМ ЭКГ) с определением вариабельности

сердечного ритма (ВРС), эхокардиографии (Эхо-КГ), а также чреспищеводного ЭФИ проводящей системы сердца. Количественное определение уровня сывороточных биомаркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1, PICP) составило специальный комплекс обследования.

Забор крови осуществлялся по стандартной методике с помощью вакуумных систем Vacuette, Greiner Bio-one (Австрия), в стерильных условиях. Проводилось немедленное центрифугирование крови и заморозка плазмы при температуре -20°C . Температурный режим хранения образцов плазмы составлял $-20-70^{\circ}\text{C}$, сроки хранения не превышали 6 месяцев. Гемолизированные, липемичные, мутные, содержащие осадок или взвесь эритроцитов образцы из анализа исключались. Уровень **PICP** определяли с помощью набора реагентов «MetraCIPCEIAKit» (Quidel Corporation, USA) методом иммуноферментного анализа. В образцах сывороток практически здоровых, выбранных случайным образом, уровни PICP представляют диапазон 69–163 нг/мл. Определение **ММП-9** проводилось с использованием диагностического набора «HumanMMP-9 ELISA» (BenderMedSystem, Австрия). В образцах сывороток практически здоровых уровни MMP-9 находятся в диапазоне 20,3–77,2 нг/мл, средний уровень 43 нг/мл. Для оценки уровня **ТИМП-1** применяли набор реагентов «HumanTIMP-1ELISA» (BenderMedSystem, Австрия). При анализе образцов сыворотки взрослых людей старше 25 лет с помощью данного набора полученные значения имеют диапазон 11–173 нг/мл, средний уровень 172 нг/мл.

Статистическая обработка материалов исследования

Статистическая обработка данных была проведена с помощью статистического пакета Statistica 10.0. Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25; 75]$). Для сравнения независимых выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – точный критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при его уровне $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Связь между значениями оценивалась как сильная при $R > |0,7|$, средней силы при R от $|0,3|$ до $|0,7|$, слабая при $R < |0,3|$.

Результаты иммуноферментного анализа для маркеров фиброза у первых 20 обследуемых, а также предварительный множественный регрессионный анализ выявили предикторную ценность ММП-9 и ТИМП-1 в развитии НРС при синдромах предэкзитации. На следующем этапе был выполнен графический анализ статистической мощности множественной регрессионной модели для данных показателей. Расчет мощности множественной регрессионной модели для ММП-9 и ТИМП-1 производился в программе Statistica 10.0. Минимальный объем выборки, необходимый для получения удовлетворительной мощности исследования –

23 человека. При 43 пациентах, входящих в состав основной группы, достигается максимальная мощность исследования – 0,98. Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков проводился с помощью одного из видов статистического моделирования – множественного регрессионного анализа. Проверка адекватности полученной регрессионной модели осуществлялась при помощи коэффициента множественной детерминации R^2 и визуальной оценки графиков остатков. После определения показателей, обладающих предикторной ценностью, для оценки их диагностической эффективности и расчета пороговых значений использовался ROC-анализ. Количественную оценку ROC даёт показатель AUC (area under ROC curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор. Для значимых предикторов были рассчитаны отношения шансов Odds ratio, которые представляют собой отношение числа случаев появления события в выборке к числу случаев отсутствия события. ROC-анализ и линейная регрессия проводились с помощью статистического модуля MedCalc Software, версия 12.7.4.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось количественное определение концентраций биомаркеров кардиального фиброза в плазме крови – ММП-9, ТИМП-1 и РСР (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели фиброза у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков и практически здоровых ровесников ($M \pm \sigma$, Me [25;75])

Показатель	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
ММП-9, нг/мл	54,3±21,8 46,5 [39,9;70,9]	96,1±33,2 115,0 [81,4;120,0]	27,4±10,9 23,5 [21,4;28,6]	p 1–2=0,0003 p 1–3=0,00014 p 2–3=0,000002
ТИМП-1, нг/мл	418,5±69,8 424,8 [402,4;447,0]	341,1±90,1 332,0 [261,1;400,4]	461,7±72,2 438,8 [407,9;542,5]	p 1–2=0,002 p 1–3=0,27 p 2–3=0,00012
РСР, нг/мл	97,8±31,7 87,6 [74,2;119,8]	179,9±76,2 172,6 [118,8;226,0]	69,4±23,9 54,0 [51,6;91,2]	p 1–2= 0,00014 p 1–3=0,014 p 2–3=0,000007
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.				

Наибольшие показатели ММП-9 определялась у пациентов с синдромом WPW – $96,1 \pm 33,2$ нг/мл, на втором месте группа феномена WPW ($54,3 \pm 21,8$ нг/мл; $p=0,0003$), практически здоровые лица имели минимальное значение ММП-9 – $27,4 \pm 10,9$ нг/мл ($p=0,00014$; $p=0,000002$). При разделении пациентов в зависимости от этиологии и вида НРС были получены следующие результаты: у больных синдромом WPW, проявляющимся ФП, ММП-9 составляла $113,9 \pm 10,8$ нг/мл и значимо превышала все остальные группы ($p < 0,05$, U-критерий), при «идиопатической» ФП – $74,7 \pm 15,8$ нг/мл и синдроме WPW с различными НРС, но без МА $79,5 \pm 38,5$ нг/мл (таблица 2). Все пациенты с НРС достоверно отличались от практически здоровых ($p < 0,05$, U-критерий).

Таблица 2 – Маркеры фиброза у пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых ($M \pm \sigma$, Me [25;75])

Показатели	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
ММП-9, нг/мл	$79,5 \pm 38,5$ 86,5 [49,2;116,4]	$113,9 \pm 10,8$ 117,7 [115,0;120,4]	$74,7 \pm 15,8$ 72,9 [60,4;90,6]	$27,4 \pm 10,9$ 23,5 [21,4;28,6]	p 1–2=0,017 p 1–3=0,68 p 1–4=0,0002 p 2–3=0,00003 p 2–4=0,000007 p 3–4=0,000005
ТИМП-1, нг/мл	$346,91 \pm 87,09$ 337,0 [274,8;409,3]	$334,7 \pm 96,4$ 331,0 [261,1;394,8]	$351,6 \pm 91,3$ 347,0 [317,0;423,0]	$461,7 \pm 72,2$ 438,8 [407,9;542,5]	p 1–2=0,77 p 1–3=0,9 p 1–4=0,0012 p 2–3=0,63 p 2–4=0,0008 p 3–4=0,003
PCP, нг/мл	$166,5 \pm 81,7$ 155,5 [110,4;198,8]	$194,6 \pm 70,0$ 189,2 [159,6;226,0]	$132,6 \pm 57,4$ 140,4 [89,0;162,0]	$69,4 \pm 23,9$ 54,0 [51,6;91,2]	p 1–2=0,24 p 1–3=0,21 p 1–4=0,0006 p 2–3=0,009 p 2–4=0,00002 p 3–4=0,0008
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.					

По итогам ряда клинических исследований можно обозначить ММП-9 как независимый предиктор развития ССЗ и их осложнений (Н. М. Лупач, Е.А. Хлудеева, 2010; А. Papazafirooulou, N. Tentolouris, 2009; Л.Б. Гайковая, Г.А. Кухарчик, 2010; O.S. Dhillon, S.Q. Khan, 2010; Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, 2013; P. Collier,

C. Watson, 2011). Гиперэкспрессия данного биохимического фермента регистрируется также и при НРС, в частности при ФП (R. Huxley, F. Lopez, 2013; W. Wang, H. Zhang, 2013). Следовательно, полученная разница в уровне маркеров фиброза позволяет предположить, что у пациентов с синдромом WPW риск сердечно-сосудистых событий таких, как развитие жизнеугрожающих НРС и, как следствие – ВСС, превышает таковой при феномене WPW. Причем вероятность возникновения определенных НРС зависит от степени нарушений в метаболизме ММП-9.

Максимальный уровень ТИМП-1 определялся в группе феномена WPW и практически здоровых лиц ($418,5 \pm 69,8$ нг/мл и $461,7 \pm 72,2$ нг/мл; $p=0,27$). У пациентов с синдромом WPW ТИМП-1 был достоверно ниже – $341,1 \pm 90,1$ нг/мл ($p=0,002$; $p=0,00012$). У больных, страдающих тахикардиями вне зависимости от их вида и этиологии, уровень ТИМП-1 был одинаково низким: при синдроме WPW с МА – $334,7 \pm 96,4$ нг/мл, при синдроме WPW с другими НРС, исключая ФП, – $346,91 \pm 87,09$ нг/мл и $351,6 \pm 91,3$ нг/мл при иФП ($p > 0,05$, U-критерий).

Многие авторы в своих работах отмечают положительный эффект повышения концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови. Так при гиперэкспрессии данного фермента снижается риск нестабильности атеросклеротической бляшки и процент рестенозов у пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом (J. Orbe, L. Fernandez, J.A. Rodryguez, 2003; I. Jguirim-Souissi, 2007). Установлено, что снижение концентрации ТИМП-1 в плазме крови являлось достоверным независимым фактором развития ФП (A. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, 2011). Можно предположить, что повышенный уровень ТИМП-1 в сочетании с низким ММП-9 у пациентов с феноменом WPW и практически здоровых ровесников препятствовал процессу фиброобразования в предсердиях, электрической нестабильности миокарда и снижал риск развития НРС.

Уровень P1CP 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 P1CP были зарегистрированы у больных синдромом WPW (с ФП – $194,6 \pm 70,0$ нг/мл; с другими НРС $166,5 \pm 81,7$ нг/мл; $p=0,24$). Выявлены значимые различия в концентрации P1CP у пациентов с иФП ($132,6 \pm 57,4$ нг/мл; $p=0,009$) и с синдромом WPW с пароксизмами МА. Все больные, включенные в исследование, по уровню P1CP достоверно отличались от практически здоровых ровесников $69,4 \pm 23,9$ нг/мл ($p < 0,05$, U-критерий).

Некоторые исследователи отмечают немаловажную роль P1CP как маркера увеличения экспрессии и активации коллагена, которое, в свою очередь, приводит к перестройке миокарда, в том числе ЛЖ при АГ (T. Kahan, 2012; B. López, A. González, 2005). P1CP также отражает процесс реконструкции ЛП и является независимым предиктором развития послеоперационной ФП (M.F. Swartz, W.F. Gregory, 2012). По результатам, полученным в нашем исследовании, реально предположить, что у пациентов, страдающих синдромом WPW, имеет место избыточный синтез коллагена I типа, который способен нарушать архитектонику сердечной мышцы и провоцировать различные НРС. При феномене WPW дисбаланс в системе гомеостаза внеклеточного матрикса (ВМК) менее выражен, что находит подтверждение в отсутствии аритмических событий у этих пациентов.

Большинство ученых в своих исследованиях отмечают, что протеолитическая активность ММП может регулироваться как на уровне генной транскрипции, так и напрямую ТИМП (J.D. Raffetto, A.R. Khalil, 2008; O. Zitka, J. Kukacka, S. Krizkova, 2010). Полученные в исследовании результаты не противоречат данным литературы. При синдромах предвозбуждения желудочков увеличение концентрации ММП-9 происходило параллельно с РСР ($R=0,66$; $p=0,000001$), а уровень ТИМП-1 находится в обратной зависимости от РСР ($R=-0,36$; $p=0,002$) и ММП-9 ($R=-0,31$; $p=0,042$). У практически здоровых ровесников установлена отрицательная корреляция между ММП-9 и ТИМП-1 ($R=-0,72$; $p=0,002$).

Сывороточные биомаркеры фиброза позволяют косвенно оценить ультраструктурную перестройку внеклеточного матрикса и существенно дополнить понимание механизмов аритмогенеза.

Ценная информация получена в ходе проведения инструментальных методов обследования. При синдромах WPW установлена тенденция к тахикардии по результатам ДМ ЭКГ, которая может быть обусловлена повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы или уменьшением влияния блуждающего нерва (Т.А. Валикова, В.М. Алифирова, 2013), что и было выявлено у наших пациентов. У больных синдромом WPW и различными наджелудочковыми тахиаритмиями (исключая ФП) установлена взаимосвязь минимальной ЧСС и РСР ($R=-0,65$; $p=0,011$), средней ЧСС с ТИМП-1 ($R=-0,71$; $p=0,004$) и максимальной с ММП-9 ($R=-0,66$; $p=0,009$). При синдроме WPW, проявляющимся пароксизмами ФП, максимальная ЧСС коррелировала с уровнем ММП-9 ($R=-0,59$; $p=0,034$). У пациентов, страдающих НРС вне зависимости от этиологии, отмечается снижение суммарной ВРС с преобладанием симпатических влияний на проводящую систему сердца, что может способствовать развитию аритмий. Напротив, у пациентов с феноменом WPW доминирует парасимпатическое влияние, что, возможно, препятствует возникновению аритмий. Данные показатели могут иметь предсказательное значение в отношении развития НРС у асимптомных больных. Ряд авторов в своих работах отмечают наличие вегетативного дисбаланса у значительной части пациентов с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями (И.Г. Салихов, Л.И. Садриева, С.А. Еремин, 2003).

О роли маркеров фиброза в аритмогенезе синдромов предэкзитации желудочков также свидетельствуют данные корреляционного анализа ферментов и параметров ДМ ЭКГ. В группах синдрома WPW и иФП выявлены редкая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), частая наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), короткие пробежки НЖТ. Установлена взаимосвязь между количеством НЖЭС и ММП-9, РСР, ТИМП-1. Максимальное количество эпизодов НЖТ зафиксировано у больных синдромом WPW с различными НРС без ФП, которое зависело от уровня ММП-9 ($R=0,67$; $p=0,009$). По количеству пробежек НЖТ пациенты, страдающие ФП, были сопоставимы ($p=0,53$), но при иФП выявлена взаимосвязь с ТИМП-1 ($R=-0,57$; $p=0,03$). Чаще пароксизмы мерцательной аритмии возникали у пациентов с синдромом WPW, чем при иФП ($p=0,04$). При синдроме предвозбуждения желудочков пароксизмы ФП ассоциировались с повышением концентрации ММП-9 ($R=0,79$; $p=0,0012$), а в группе «идиопатической» ФП – с РСР ($R=0,69$; $p=0,003$).

При изучении структурно-функционального состояния сердечной мышцы с помощью Эхо-КГ у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков, «идиопатической» ФП, а также практически здоровых лиц все показатели были в пределах нормы, однако сравнительный анализ позволил выявить некоторые особенности. По показателям 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 мм, так и в мл ($R = -0,50$; $p = 0,04$ и $R = -0,52$; $p = 0,04$, соответственно) и правого предсердий (ПП) в мм ($R = -0,51$; $p = 0,04$). При разделении группы синдрома 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) больных синдромом WPW с мерцательной аритмией был больше, чем у пациентов с синдромом WPW и различными 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 ($R = -0,92$, $p = 0,000009$). Ряд авторов выявил ассоциацию ММП-9 и ТИМП-1 с отношением размеров ЛП к площади поверхности тела у пациентов, имеющих факторы риска развития бессимптомной сердечной недостаточности (P. Collier, C. Watson, 2012).

Во всех исследуемых группах зарегистрировано достоверное снижение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$, U-критерий). Ударный объем (УО) при синдроме WPW с различными НЖТ без ФП составлял $71,85 \pm 4,82$ мл, с мерцательной аритмией – $69,4 \pm 1,45$ мл и при «идиопатической» ФП – $71,2 \pm 3,69$ мл ($p > 0,05$, U-критерий). Схожая ситуация складывалась с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, которая в группах синдрома WPW (с различными НЖТ без ФП – $60,44 \pm 5,63\%$, $p = 0,049$; с ФП – $57,5 \pm 3,74\%$, $p = 0,0008$) и «идиопатической» ФП ($60,74 \pm 5,19\%$, $p = 0,048$) была достоверно снижена по сравнению с практически здоровыми. Причем 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 P1CP (УО $R = -0,71$, $p = 0,0045$; ФВ $R = -0,74$, $p = 0,003$). Ряд исследователей отмечает роль гиперэкспрессии P1CP и дисбаланса ММП-9/ТИМП-1 в развитии систолической дисфункции при ХСН (J. Lofsjogard, T. Kahan, 2014; Manuel F. Jiménez-Navarro, 2005). Таким образом, наше исследование представляет участие матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в формировании структурно-функциональных изменений миокарда у пациентов с синдромом и феноменом WPW.

Всем пациентам, принимавшим участие в исследовании, проводилось ЭФИ. У всех обследуемых с синдромами предвозбуждения желудочков были зарегистрированы признаки антесистолии. Среди обследуемых основной группы выявлено укорочение интервала PQ, причем у пациентов с синдромом WPW

(106,18±16,5 мс) более значимое по сравнению с феноменом (115,25±19,54 мс, $p=0,004$). По продолжительности интервала PQ группы синдрома WPW как с ФП (101,69±12,27 мс), так и с другими НРС (110,4±19,13 мс) были сопоставимы ($p=0,23$). При синдромах предэкзитации определялся средний по продолжительности эффективный рефрактерный период (ЭРП) ДПП (т.е. от 220 до 300 мс): при синдроме WPW – 240,0±47,9 мс и 241,25±30,84 мс при феномене. Хотя у больных синдромом WPW ЭРП был достоверно короче ($p=0,049$). Синдром предвозбуждения желудочков, клинически проявляющийся пароксизмами ФП регистрировался короткий ЭРП ДАВС (218,5±30,2 мс), а при синдроме WPW с различными НРС, исключая МА – средний (260,0±53,3 мс, $p=0,03$). В обеих группах установлена обратная корреляция с биомаркерами фиброза – ММП-9 и P1СР. Исходя из полученных данных, можно предположить влияние дисбаланса маркеров, характеризующих гомеостаз ВКМ, на электрофизиологические свойства ДПП.

Функция автоматизма синусного узла оценивалась с помощью параметров времени восстановления функции синусного узла и коррелированного времени восстановления функции синусного узла, значения которых не выходили за границы установленных нормативов. Наблюдалось ускорение АВ-проведения (точка Венкебаха (ТВ) – 219,63±30,57 имп/мин) и достоверное укорочение ЭРП АВ-узла (278,15±27,7 мс) у пациентов с синдромом WPW, причем показатель ЭРП АВ-соединения коррелировал с концентрацией ММП-9 ($R=-0,57$; $p=0,002$). По значению ТВ больные синдромом WPW, клинически проявляющимся как МА (219,2±33,78 имп/мин), так и другими НЖТ (220,0±28,6 имп/мин) значимо превышали больных с иФП (192,66±23,44 имп/мин) и практически здоровых ровесников (151,33±25,60 имп/мин). При «идиопатической» ФП АВ-блокада II степени также возникала на большей частоте электрокардиостимуляции, чем у здоровых лиц. Более короткий по продолжительности ЭРП АВ-узла регистрировался в группах с ФП: при синдроме предэкзитации – 267,7±18,32 мс, при иФП – 283,00±22,99 мс и достоверно отличался от практически здоровых ($p=0,0009$, $p=0,034$). У пациентов с феноменом WPW аритмогенная уязвимость миокарда была низкой, НРС спровоцированы не были. Аритмогенная готовность миокарда была высокой у всех пациентов с НЖТ вне зависимости от этиологии. При проведении программируемой стимуляции в группах с ФП данная аритмия индуцирована в 100% случаев. У пациентов с синдромом WPW без МА спровоцированы НРС по типу ТП, АВРТ с ортодромным и антидромным проведением на желудочки, а также их комбинации. Таким образом, у лиц с диагностированными ДАВС выявляется изменение электрофизиологических свойств проводящей системы сердца, электрическая нестабильность миокарда в виде высокой аритмогенной уязвимости, что может быть обусловлено как ускоренным проведением импульса через АВ-узел, так и гиперэкспрессией факторов, отражающих перестройку ВКМ на ультраструктурном уровне.

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 трансформации феномена в синдром WPW и развития ФП при синдроме предвозбуждения желудочков. Для возможности практического использования значимых предикторов развития синдрома WPW и возникновения НРС по типу ФП при данном аритмологическом синдроме, необходимо оценить их диагностическую эффективность и определить конкретные пороговые значения. С этой целью был использован метод множественной регрессии, проведен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых.

Построение модели прогноза перехода феномена в синдром WPW выполнено на основной группе пациентов (43 человека), из них 27 больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков и 16 с феноменом. Для построения графика в качестве классифицируемой переменной использовалось – наличие НЖТ, а в качестве независимых - значения концентраций ММП-9, ТИМП-1 и РСР в сыворотке крови больных.

Согласно оценочной шкале ROC-кривая, соответствующая значению уровня ММП-9 имеет AUC 0,838 и относится в категорию «очень хороших» моделей. Площадь ROC-кривой, соответствующей значению ТИМП-1, составила 0,785 ($p=0,0002$), что определяет ее в категорию «хороших» прогностических моделей. ROC-кривая, соответствующая значению РСР, имеет AUC равную 0,851, что позволяет отнести ее в категорию «очень хороших» моделей. При сравнении полученных ROC-кривых по значениям AUC статистически значимых различий получено не было (рисунок 2). Т.е. все три изучаемые маркера фиброза равнозначны по своей прогностической ценности.

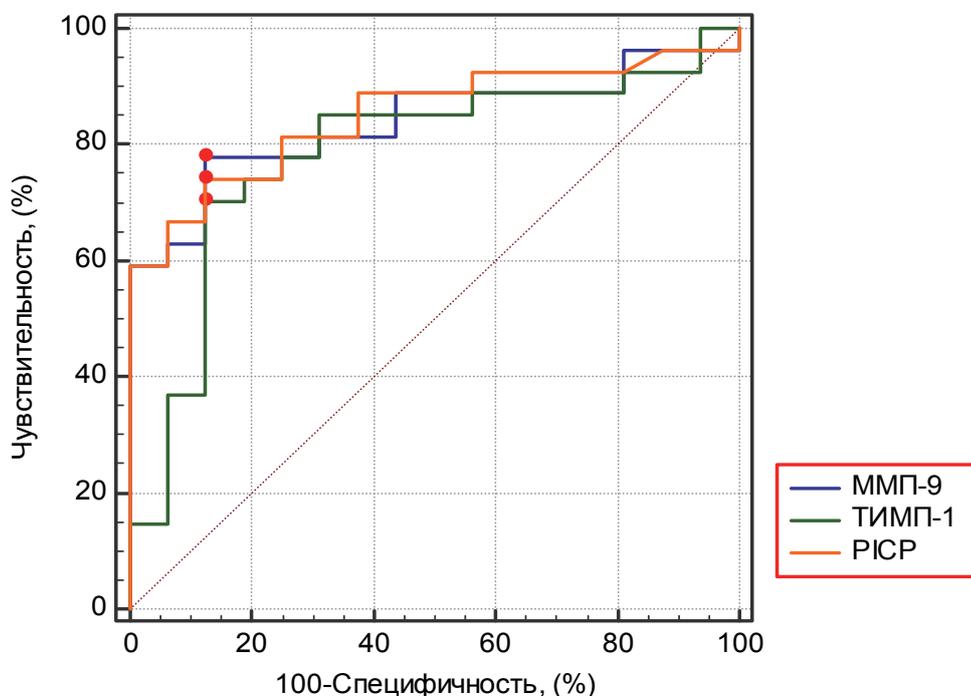


Рисунок 2 – Графики ROC-кривых по значениям ММП-9, ТИМП-1, РСР.

Для обеспечения возможности индивидуального применения полученных данных были определены пороговые значения концентраций ММП-9, ТИМП-1

и PISР в сыворотке крови, при которых достигается баланс чувствительности и специфичности. Риск трансформации феномена WPW в синдром увеличивается при концентрации ММП-9 свыше 80,3 нг/мл (Se=78%, Sp=87,5%), PISР – 140,8 нг/мл (Se=74%, Sp=87,5) и снижение уровня ТИМП-1 до 381,3 нг/мл (Se=70%, Sp=87,5%) и менее.

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и прогрессированием феномена WPW в синдром был использован метод множественной регрессии. Построение модели прогноза выполнено на всем массиве пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (n=43): 16 человек с феноменом WPW и 27 - с синдромом предэкзитации. При пошаговой оценке в модель были включены два показателя: ММП-9 и ТИМП-1. Коэффициент детерминации модели R^2 составил 0,57, F-критерий =20,1, p=0,0136 – построенная модель достоверна.

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 0,669 + 0,007 * X_1 - 0,002 * X_2,$$

где Y – зависимая переменная (наличие синдрома WPW);

0,669 – константный показатель;

X_1 – концентрация ММП-9 (нг/мл);

X_2 – концентрация ТИМП-1 (нг/мл).

Была проведена оценка шансов перехода феномена в синдром WPW для значимых предикторов – ММП-9 и ТИМП-1. Оценка шансов для увеличения ММП-9 на 1 нг/мл составляет 1,05, а для ТИМП-1 на каждые 10 нг/мл, риск перехода феномена WPW в синдром предэкзитации наоборот снижается на 0,89. Следовательно, наиболее ценными предикторами для прогнозирования риска развития синдрома WPW являются ММП-9 и ТИМП-1, что может быть обусловлено их тесным взаимодействием в процессе метаболизма. При этом риск трансформации феномена WPW в синдром возрастает с повышением уровня ММП-9 и снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови.

С помощью ROC-анализа была определена вероятность возникновения ФП при синдроме WPW. Построение модели прогноза развития ФП выполнено на 27 больных синдромом WPW: 13 пациентов с синдромом WPW клинически проявлялся пароксизмами ФП, а у 14 человек другими НЖТ (АВРТ, ТП). В качестве классифицируемой переменной было использовано наличие ФП, а в качестве независимых переменных – значение ММП-9. Площадь ROC-кривой, соответствующая значению ММП-9 составила 0,769 (p<0,0063) – «хорошая» прогностическая модель (рисунок 3). Риск развития ФП увеличивался при концентрации ММП-9 в плазме крови свыше 92 нг/мл (индекс Юдена 0,56; Se=92%, Sp= 64%).

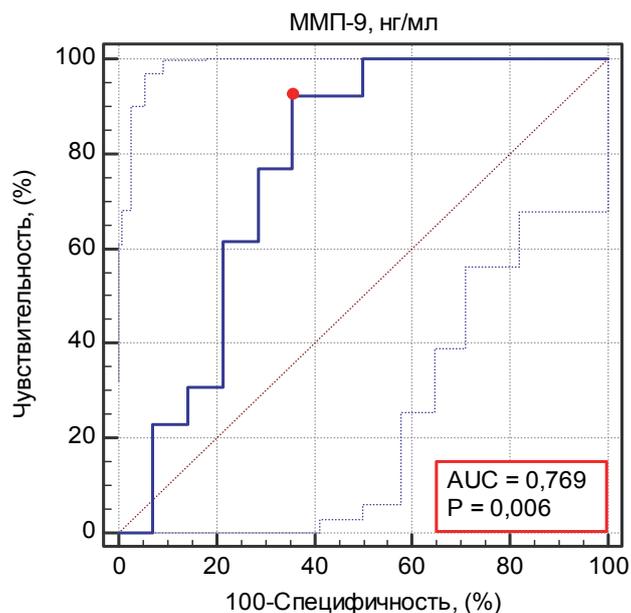


Рисунок 3 – График ROC-кривой по значению ММП-9.

В результате проведенного исследования была сформулирована гипотеза о возможном участии сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена в аритмогенезе при синдромах предэкзитации желудочков.

ВЫВОДЫ

1. Синдромы предэкзитации желудочков сопровождаются повышением концентраций ММП-9, P1CP и снижением ТИМП-1 в сыворотке крови. Синдром WPW характеризуется достоверно более выраженным дисбалансом серологических маркеров синтеза и деградации коллагена, чем феномен.

2. НЖТ при синдроме WPW сопровождаются возрастанием уровня ММП-9, P1CP и снижением ТИМП-1 в сыворотке крови. Количество НРС, в том числе НЖЭС, пробежек НЖТ, ФП зависело от концентрации ММП-9. ЭРП ДПП обратно коррелировал с показателями ММП-9 и P1CP.

3. Изменение геометрии ЛП и ПП при синдроме WPW ассоциировалось со снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови. Снижение ФВ и УО характеризовалось гиперэкспрессией ММП-9 и P1CP.

4. Максимальный дисбаланс серологических биомаркеров регистрируется при синдроме предэкзитации, клинически проявляющимся пароксизмами ФП и значимо превышает таковой при «идиопатической» ФП.

5. Повышение концентрации ММП-9 свыше 80,3 нг/мл, P1CP более 140,8 нг/мл и уменьшение ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл обладают предикторным значением для перехода феномена WPW в синдром и, как следствие, возникновения наджелудочковых тахикардий. Наибольшей прогностической значимостью трансформации феномена WPW в синдром обладают ММП-9 и ТИМП-1.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс клинико-лабораторного обследования пациентов с подозрением на синдромы предэкзитации желудочков необходимо включать оценку серологических биомаркеров синтеза и деградации колагена, а именно ММП-9, ТИМП-1 и P1СР в качестве предикторов перехода феномена WPW в синдром с развитием суправентрикулярных тахиаритмий, в том числе ФП.

2. Значение ММП-9 свыше 80,3 нг/мл, P1СР более 140,8 нг/мл и уровня ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл могут являться критериями повышенного риска трансформации феномена WPW в синдром.

3. Риск возникновения мерцательной аритмии увеличивается при концентрации ММП-9 в сыворотке крови, превышающей 92 нг/мл.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кривая, А.А. Синдром и феномен преждевременного возбуждения желудочков: влияние адаптола на вариабельность ритма сердца и аритмогенную готовность / О.Н. Сарапулова, Л.М. Василец, Н.С. Карпунина, А.В. Туев, В.В. Вустина, К.В. Треногина, А.А. Кривая // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011 – Т. 4, № 3 – С. 68-72.
2. Кривая, А.А. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец, Е.А. Ратанова, Н.Е. Григориади, Н.С. Карпунина, А.Ю. Петруша, А.А. Кривая, А.В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/108-9118>.
3. Кривая, А.А. Особенности показателей фиброза при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией / Е.А. Ратанова, Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, Н.С. Карпунина, А.В. Петруша, А.А. Кривая, А.В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/108-9123>.
4. Кривая, А.А. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии / Л.М. Василец, А.В. Агафонов, О.В. Хлынова, Е.А. Ратанова, Н.Е. Григориади, А.А. Кривая, К.В. Треногина // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 642-646.
5. Кривая, А.А. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: роль фиброза и ФНО-альфа в развитии аритмии / Л.М. Василец, О.А. Тарасова, А.В. Туев, Е.А. Ратанова, В.В. Вустина, К.В. Треногина, А.А. Кривая // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т. 29, № 3. – С. 61-66.
6. Кривая, А.А. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Р.Н. Гордийчук, Н.С. Карпунина, А.А. Кривая, В.М. Щербенев // Современные проблемы

науки и образования. – 2012. – № 6. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/106-7539>.

7. Кривая, А.А. Желудочковые нарушения ритма при артериальной гипертензии: роль биомаркеров воспаления в развитии аритмий / Л.М. Василец, А.В. Туев, Е.В. Аршин, А.В. Агафонов, Е.А. Ратанова, А.А. Кривая, К.В. Треногина, Н.Е. Григориади // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – № 10. – С. 12-17.
8. Krivaya, A.A. The comparative laboratory-instrumental analysis of patients having cardiovascular diseases: a new look at routine tests / N.E. Grigoriadi, N.S. Karpunina, L.M. Vasilez, A.V. Tuev, O.V. Chlynova, A.A. Krivaya, A.V. Petrusha // World Applied Sciences Journal. – 2013. – 26 (9). – P. 1214-1218.
9. Krivaya, A.A. New units in the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with CHD and hypertension / N.E. Grigoriadi, N.S. Karpunina, L.M. Vasilez, A.V. Tuev, O.V. Chlynova, A.A. Krivaya, A.V. Petrusha // Middle-East Journal of Scientific Research. - 2013. – 17 (11). – P. 1551-1554.
10. Кривая, А.А. Влияние Адаптола на вариабельность ритма и аритмогенную готовность у пациентов с синдромами преэкситации желудочков/ Л.М. Василец, А.В. Туев, К.В. Треногина, А.А. Кривая // Анналы аритмологии. Приложение. – 2011 – № 2 – С. 162.
11. Кривая, А.А. Особенности вариабельности ритма сердца у пациентов с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков, влияние Адаптола/ Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, А.А. Кривая, Е.А. Ратанова, К.В. Треногина // Материалы Всероссийского научно-образовательного форума Кардиология 2012. – 2012. – С. 45.
12. Кривая, А.А. Особенности временного анализа вариабельности ритма сердца у больных с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков/ Л.М. Василец, А.В. Туев, А.Ю. Вышенская, А.А. Кривая, К.В. Треногина // Материалы I Съезда терапевтов Приволжского Федерального округа России. – 2011. – С. 41.
13. Кривая, А.А. Вариабельность ритма и аритмогенная готовность у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков, влияние Адаптола/ Л.М. Василец, А.В. Туев, К.В. Треногина, А.А. Кривая // Материалы I Съезда терапевтов Приволжского Федерального округа России. – 2011. – С. 42.
14. Кривая, А.А. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков: особенности проводящей системы сердца, вариабельности ритма и морфологических показателей сердца / Л.М. Василец, А.В. Туев, Н.Е. Григориади, А.А. Кривая, Е.А. Ратанова, К.В. Треногина // Российский национальный конгресс кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии», Москва, 3-5 октября 2012 г. – С. 92.
15. Кривая, А.А. Особенности временного анализа вариабельности ритма сердца у больных с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков / Н.Е. Григориади, А.А. Кривая, Е.А. Ратанова, К.В. Треногина // Научная сессия ПГМА им. ак. Е.А.вагнера, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Я.С. Циммермана. – Пермь. – 2013 г. – С. 34-35.

16. Кривая, А.А. Сывороточные маркеры фиброза и воспаления при синдромах преэкситации желудочков / Л.М. Василец, А.В. Туев, А.А. Кривая, К.В. Треногина, Н.Е. Григориади, С.Э. Латышева // Сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург. – 27.02.14 – 1.03.2014. – С. 36.
17. Кривая, А.А. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов для развития фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Л.М. Василец, Н.Е. Григориади, Н.С. Карпунина, А.А. Кривая // Специальный выпуск №12 журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Материалы Московской Международного форума кардиологов. – Москва 26-28 марта 2013 г. – С.36-37.

Приоритетные справки

1. Кривая, А.А. Способ прогнозирования развития нарушений ритма сердца у пациентов с синдромами предэкситации желудочков / А.А. Кривая, Л.М. Василец, А.В. Туев, О.В. Хлынова // №2014137524 от 18.09.2014.

Список наиболее часто встречающихся в работе сокращений:

АВРТ	– атриовентрикулярная реципрокная тахикардия;
АГ	– артериальная гипертензия;
ВМК	– внеклеточный матрикс;
ВРС	– вариабельность ритма сердца;
ВСС	– внезапная сердечная смерть;
ДАВС	– дополнительное атриовентрикулярное соединение;
ДМ ЭКГ	– длительное мониторирование ЭКГ;
ДПП	– дополнительный путь проведения;
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия;
ИБС	– ишемическая болезнь сердца;
иФП	– идиопатическая фибрилляция предсердий;
ЛЖ	– левый желудочек;
ЛП	– левое предсердие;
МА	– мерцательная аритмия;
ММП-9	– матриксная металлопротеиназа-9;
НЖТ	– наджелудочковая тахикардия;
НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистолия;
НРС	– нарушения ритма сердца;
ПП	– правое предсердие;
ТВ	– точка Венкебаха;
ТИМП-1	– тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1;
ТП	– трепетание предсердий;
ФВ	– фракция выброса;
ФЖ	– фибрилляция желудочков;
ФП	– фибрилляция предсердий;
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность;
ЧСС	– частота сердечных сокращений;
ЭКГ	– электрокардиограмма;
ЭРП	– эффективный рефрактерный период;
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование;
Эхо-КГ	– эхокардиограмма;
AUC	– area under ROC curve;
РІСР	– терминальный пропептид проколлагена I типа;
WPW	– Wolff-Parkinson-Whaith синдром.

Подписано в печать 12.11.2014. Формат 60 × 90/16.
Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № 1602/2014.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии издательства
Пермского национального исследовательского политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33