

Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi A. V., Kushnirenko V. I. The role of the structural fibrosis markers in the left atrial remodeling in patients with paroxymal atrial fibrillation. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(2):337-344. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.377040>  
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4331>  
<https://pbn.nauka.gov.pl/sedno-webapp/works/808095>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).  
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 02.02.2017. Revised 03.02.2017. Accepted: 05.02.2017.

## THE ROLE OF THE STRUCTURAL FIBROSIS MARKERS IN THE LEFT ATRIAL REMODELLING IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

A. I. Gozhenko<sup>1</sup>, E. M. Levchenko<sup>2</sup>, A. V. Goriachyi<sup>2</sup>,  
V. I. Kushnirenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine

<sup>2</sup>Odessa Regional Clinical Hospital

### Abstract

In a study the indicators of cardiac fibrosis at patients with paroxysmal form of atrial fibrillation were investigated. The study group consisted of patients with paroxysmal atrial fibrillation in combination with hypertension and without it. Signs of the left atrium dilation have been identified in comparison to healthy patients. At the same time smaller changes were observed in patients with atrial fibrillation without hypertension. Whereas in the group of patients with arterial hypertension signs of dilatation of the left atrium were most significant. In the study of correlations with indicators of fibrosis echocardiographic parameters found that significant associations observed mainly in index PICP with the parameters of the left atrium. The increase in size of the left atrium PICP associated with increasing concentrations of TIMP-1 and MMP-9.

**Key words:** atrial fibrillation, hypertension, myocardial fibrosis markers.

**РОЛЬ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА В СТРУКТУРНОМ РЕМОДЕЛИРОВАНИИ  
ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ**

**А. И. Гоженко<sup>1</sup>, Е. М. Левченко<sup>2</sup>, А. В. Горячий<sup>2</sup>,  
В. И. Кушниренко<sup>2</sup>**

**<sup>1</sup>Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта**

**<sup>2</sup>Одесская Областная клиническая больница**

**Реферат**

В исследовании были изучены показатели кардиального фиброза у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. В исследуемую группу вошли пациенты с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий в сочетании с артериальной гипертензией и без нее. Были выявлены признаки дилатации левого предсердия в сравнении с практически здоровыми пациентами. При этом меньшие изменения наблюдались в группе пациентов с фибрилляцией предсердий без артериальной гипертензии. Тогда как в группе пациентов с артериальной гипертензией признаки дилатации левого предсердия, были наиболее выражены. При изучении корреляций показателей фиброза с эхокардиографическими параметрами установлено, что значимые связи наблюдаются в основном у показателя PISA с параметрами левого предсердия. При этом увеличение размеров левого предсердия ассоциировано с увеличением концентраций PISA, ТИМП-1 и ММП-9.

**Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, маркеры фиброза миокарда.**

# РОЛЬ МАРКЕРІВ ФІБРОЗУ В СТРУКТУРНОМУ РЕМОДЕЛЮВАННІ ЛІВОГО ПЕРЕДСЕРДЯ У ПАЦІЄНТІВ З ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

А. І. Гоженко<sup>1</sup>, О. М. Левченко<sup>2</sup>, О. В. Горячий<sup>2</sup>,  
В. І. Кушніренко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Український науково-дослідницький інститут медицини транспорту

<sup>2</sup>Одеська Обласна клінічна лікарня

## Реферат

У дослідження були вивчені показники кардіального фіброзу у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь. В основну групу увійшли пацієнти з ізольованою формою фібриляції передсердь та у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Були виявлені ознаки дилатації лівого передсердя у порівнянні з практично здоровими пацієнтами. При цьому менші зміни спостерігалися в групі пацієнтів з фібриляцією передсердь без артеріальної гіпертензії. Тоді як в групі пацієнтів з артеріальною гіпертензією ознаки дилатації лівого передсердя, були найбільш виражені. При вивченні кореляцій показників фіброзу з ехокардіографічними параметрами встановлено, що значний зв'язок спостерігається в основному у показника PISA з параметрами лівого передсердя. При цьому збільшення розмірів лівого передсердя асоціюється зі збільшенням концентрацій PISA, TIMP-1 і MMP-9.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, артеріальна гіпертонія, маркери фіброзу міокарда.

## Вступ

За останнє десятиліття, фібриляція передсердь (ФП) залишається найбільш поширеним порушенням серцевого ритму (ПСР) в клінічній практиці, поширеність якого набуває характеру епідемії і продовжує неухильно зростати (1). За даними Фрамінгемського дослідження, поширеність ФП в загальній популяції становить від 1 до 2% і збільшується з віком, складаючи 0,5% у віці 40-50 років і 5-15% у віці 80 років [2].

В даний час, більшість досліджень спрямовані на прогнозування ризику ускладнень фібриляції передсердь, тоді як питання первинної і вторинної профілактики ФП залишаються невирішеними [3, 7, 9]. Можливо, краще розуміння патофізіологічних

механізмів аритмії підвищить ефективність прогнозування виникнення і рецидивування ФП.

Одним з основних методів вивчення структурної зміни міокарда є передсердна біопсія. Однак через свою інвазивність та високий відсоток ускладнень, можливості її проведення в клінічній практиці досить обмежені. Таким чином, для стратифікації ризиків виникнення і підтримки аритмії, перевага віддається неінвазивним, атравматичним методам дослідження. Одним з яких є оцінка ступеня структурного ремоделювання лівого передсердя за допомогою сироваткових маркерів фіброзу. За даними літератури в якості можливих маркерів фіброзу при різних серцево-судинних захворюваннях обговорюються продукти синтезу і розпаду колагену [4, 6], а також матриксні металлопротеїнази та їх тканинні інгібітори [10].

Вищенаведені дані визначили мету даного дослідження.

**Мета роботи:** вивчити сироваткові показники фіброзу та їх зв'язок із структурно-функціональним станом міокарду, у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь.

#### **Матеріали і методи дослідження**

У дослідження було включено 52 пацієнта. Основну групу (I) склали - 27 пацієнтів, з них підгрупу Ia - 12 пацієнтів з «ідіопатичною» пароксизмальною ФП і підгрупу Ib - 13 пацієнтів з ФП на фоні АГ. Контрольну групу (II) склали - 25 пацієнтів, з них підгрупа IIa (з ізольованою АГ) - 14 пацієнтів, підгрупа IIb (практично здорові) - 11 пацієнтів. До групи Ia включалися пацієнти з документованою ФП, але без ознак ІХС, серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, тиреотоксикозу. Середній вік пацієнтів основної групи -  $55,6 \pm 5,7$  років (11 (41%) - жінок, 16 (59%) - чоловіків). Середній вік пацієнтів контрольної групи -  $55,6 \pm 5,7$  років (10 (40%) - жінок, 15 (60%) - чоловіків). Обидві групи були порівняні з гендерного розподілу (критерій Фішера,  $p = 0,54$ ) і віком (U-критерій,  $p = 0,15$ ).

Критерії виключення: вік старше 75 років, активний міокардит, активний ендокардит, хірургічно некоригована вроджена або набута вада серця, значущі стенози коронарних артерій, трансмуральний інфаркт міокарда в анамнезі, ішемічна кардіоміопатія, первинна гіпертрофічна або дилатаційна кардіоміопатія, тиреотоксикоз, гостра соматична патологія.

Всім пацієнтам було проведено комплексне лабораторно-клінічне обстеження. Крім обов'язкових методів дослідження (ЕКГ, рентгенографії органів грудної клітини, перикардіальної ЕХО-КГ) були використані: 12-канальне добове моніторування ЕКГ за

Холтером, через стравохідне ехокардіографічне дослідження (ЧСЕХО-КГ), внутрішньосерцеве ехокардіографічне дослідження (ВСЕКГ), а також спіральна комп'ютерна томографія з ангиографією ЛВ (СКТ з АГ ЛВ), електрофізіологічне дослідження а також визначення сироваткових маркерів кардіального фіброзу.

Як показники кардіофіброза використовували кількісне визначення матриксної металопротеїнази - 9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїназ - 1 (ТІМП-1) і С-кінцевого пропептида проколлагена I типу (P1CP) в сироватці крові. Забір крові проводився в стерильних умовах за стандартними методиками.

Виконували ЕхоКГ на апараті "Kontron Medical Sigma 5000S" (Франція), з використанням датчика з частотою 3,5 мГц.

Рівень ММП-9, ТІМП-1, P1CP в крові вимірювали, використовуючи ензимні імунологічні тест-системи. Визначення P1CP проводилося з використанням діагностичного набору «Metra P1CP EIA Kit» (Quidel Corporation, США) методом імуноферментного аналізу. Для оцінки рівня ММП-9 застосовували набір реагентів «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрія). Рівень ТІМП-1 визначали за допомогою набору реагентів «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрія).

Статистично результати опрацьовували за допомогою пакету програм «Statistica 6.0» (пакет StatSoft Inc, США). Усі дані наведені у вигляді середнє значення (M), стандартного відхилення ( $\pm \sigma$ ), медіани і міжквартильного інтервалу (Me). Для виявлення існуючих відмінностей по порядковим ознаками використовували непараметричний критерій Манна - Уїтні. Для аналізу спрямованості та сили зв'язку між певними показниками використовували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів Спірмена. Відмінності вважають вірогідними при значеннях  $p < 0,05$ . Дизайн дослідження представлений відкритим контрольованим дослідженням.

### **Результати та їх обговорення**

Дані проведених ехокардіографічних досліджень показали наявність ознак дилатації ЛП в досліджуваній групі у порівнянні з контрольною. Так, медіально-латеральний розмір склав (4,2 см), верхньо-нижній (5,4 см).

У пацієнтів підгрупи Ib ознаки дилатації ЛП були більш виражені в порівнянні з підгрупою Ia. Так, в підгрупі Ia більшість лінійних розмірів свідчили про незначну дилатацію ЛП (передньо-задній розмір 4,3 см і медіально-латеральний 4,4 см), а обсяг ЛП (53,7 мл) і його індекс до ППТ (26,8 мл/м<sup>2</sup>) вкладалися в норму. Параметри ЛП у пацієнтів підгрупи Ib свідчили про помірну, а за деякими показниками, навіть виражену дилатацію ЛП: передньо-задній розмір ЛП 4,7 (4,2; 5,5) см, медіально-

латеральний 5,1 (4,4; 5,6) см, верхньо-нижній 5,4 (5,0; 6,2) см, об'єм ЛП - 69,1 мл, а індекс обсягу ЛП до ППТ - 33,4 мл/м<sup>2</sup>. Більш виражені ознаки ремоделювання ЛП при ФП на тлі АГ підтверджують той факт, що артеріальна гіпертензія сприяє виникненню і підтримці ФП саме через передсердне ремоделювання (88).

Проведено кореляційний аналіз між показниками ехокардіограми та маркерами фіброзу (P1СР) у пацієнтів з фібриляцією передсердь. Результати аналізу представлені в таблиці 1.

Таблиця 1

Кореляція між параметрами ехокардіограми та показниками фіброзу.

Показник	P1СР	
	r	p
Верхньо-нижній розмір ЛП	0,45	0,002
Індекс передньо-заднього розміру ЛП	0,14	0,35
Об'єм ЛП	0,31	0,03
Індекс об'єму ЛП до ППТ	0,31	0,04
КСР	0,33	0,03
КСО	0,35	0,01
ФВ	-0,32	0,03
КДР МШП	0,41	0,009
КДР ЗСЛШ	0,44	0,002
ММЛШ	0,42	0,004
ІММЛШ	0,35	0,02

Примітка: враховувався коефіцієнт кореляції r-Спірмана.

У пацієнтів з ФП виявлено кореляцію рівня P1СР з параметрами ЛП: пряма залежність середньої сили з верхньо-нижнім розміром ЛП ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,002$ ), з об'ємом ЛП ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,03$ ) та індексом обсягу ЛП до ППТ ( $r = 0,31$ ,  $p = 0,04$ ), з показниками, що відображають гіпертрофію ЛШ: прямий зв'язок середньої сили з КДР МШП ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,009$ ), КДР ЗСЛШ ( $r = 0,44$ ,  $p = 0,002$ ), ММЛШ ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,004$ ) і ІММЛШ ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,02$ ), крім того, спостерігався зворотний зв'язок середньої сили з ФВ ЛШ ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,03$ ). Також простежується зворотний зв'язок середньої сили між ТІМП-1 і індексом розміру ЛП ( $r = -0,32$ ,  $p = 0,02$ ). Взаємозв'язку рівня ММП-9 з параметрами ехокардіограми в даній групі не виявлено.

Проведено аналіз взаємозв'язку показників фіброзу і ехокардіографічних параметрів в підгрупах пацієнтів з ФП по етіології. У групі з «ідіопатичною» ФП кореляції маркерів фіброзу з параметрами ЛП не спостерігалось, але зберігалась зворотня залежність середньої сили між концентрацією РІСР і ФВ ЛШ ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,007$ ). У пацієнтів з ФП на тлі АГ зберігається взаємозв'язок рівня РІСР з верхньо-нижнім розміром ЛП ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,01$ ), а також з розміром правого передсердя ( $r = 0,37$ ,  $p = 0,04$ ). При вивченні залежності параметрів ехокардіограми з показниками фіброзу і запалення у хворих з АГ без ПСР простежувався прямий взаємозв'язок середньої сили РІСР з індексом передньо-заднього розміру ЛП до ППТ ( $r = 0,43$ ,  $p = 0,01$ ) і індексом обсягу ЛП до ППТ ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,004$ ), в залежності між показниками ГЛШ і рівнем РІСР не спостерігалось. При об'єднанні в групу всіх пацієнтів з АГ (з ФП і без ПСР) зберігався значний, але слабкий зв'язок РІСР з розмірами ЛП ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,03$  для верхньо-нижнього розміру ЛП і  $r = 0,3$ ,  $p = 0,02$  для індексу обсягу ЛП до ППТ).

Таким чином, при вивченні кореляції показників фіброзу з ехокардіографічними параметрами встановлено, що значимі зв'язки спостерігаються в основному у показника РІСР з параметрами лівого передсердя. При цьому збільшення розмірів ЛП асоційоване зі збільшенням концентрацій РІСР.

Таким чином, пароксизмальна ФП асоційована з підвищенням рівня РІСР і зниженням концентрації ТІМП-1. Концентрація ММП-9 не залежить від форми ФП. Можливо, на концентрацію металопротеїназ та їх тканинні інгібітори впливають інші чинники, що вимагає проведення подальших досліджень.

### **Висновки**

1. ФП супроводжується структурним ремоделюванням лівого передсердя. При поєднанні ФП з АГ структурне ремоделювання міокарда лівого передсердя має більш виражений характер у порівнянні з ізольованою ФП.
2. З наявністю і прогресуванням предсердного ремоделювання пов'язані сироваткові маркери фіброзу зокрема підвищення рівня С-термінального пропептид проколлагена.

### **Список використаних джерел**

1. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol* 1998; 274: R577 – R595.
2. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther* 2010; 127: 295 – 314.

3. Wu CK, Lee JK, Chiang FT, Yang CH, Huang SW, Hwang JJ, et al. Plasma levels of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 are associated with diastolic heart failure through downregulation of sarco-plasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase. *Crit Care Med* 2011; 39: 984– 992.
4. Fan D, Takawale A, Lee J, et al. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.
5. Georgescu SP, Aronovitz MJ, Iovanna JL, et al. Decreased metalloprotease 9 induction, cardiac fibrosis, and higher autophagy after pressure overload in mice lacking the transcriptional regulator p8. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301: C1046–C1056.
6. Wolk R., Cobbe S., Hicks M., Kane K. Functional, structural, and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. *Pharmacol. Ther.* 1999; 84 (2): 207—31.
7. Gedikli O, Dogan A, Altuntas I, et al. Inflammatory markers according to types of atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2007; 120:193–7. [PubMed: 17240468]
8. Veidal SS, Nielsen MJ, Leeming DJ, et al. Phosphodiesterase inhibition mediates matrix metalloproteinase activity and the level of collagen degradation fragments in a liver fibrosis ex vivo rat model. *BMC Res Notes* 2012; 5: 686.
9. Macias B., Fatela-Cantillo D., Jiménez L. et al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. *Med. Clin. (Barc).* 2012; 138 (4): 139—44.
10. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation.* 1997; 96 (4): 1180—4.