

© В.В. БАЗЫЛЕВ, Р.Ю. УШАКОВ, С.С. ДУРМАНОВ, И.А. ЕВТЮШКИН, В.А. КАРНАХИН, 2023  
© АННАЛЫ АРИТМОЛОГИИ, 2023

УДК 616.12-008.318

DOI: 10.15275/annaritmol.2023.3.2

## ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 9 ТИПА В КРОВИ ИЗ КОРОНАРНОГО СИНУСА КАК НЕЗАВИСИМЫЙ ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА АРИТМИИ ПОСЛЕ РАДИОЧАСТОТНОЙ ИЗОЛЯЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

*Тип статьи: оригинальная статья*

*В.В. Базылев, Р.Ю. Ушаков, С.С. Дурманов, И.А. Евтюшкин, В.А. Карнахин*

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, ул. Стасова, 6, Пенза, 440071, Российская Федерация

Базылев Владлен Владленович, доктор мед. наук, гл. врач; orcid.org/0000-0001-6089-9722

Ушаков Роман Юрьевич, врач-кардиолог; orcid.org/0000-0002-9406-8537, e-mail: ushakov\_raman@mail.ru

Дурманов Сергей Семенович, канд. мед. наук, заведующий отделением; orcid.org/0000-0002-4973-510X

Евтюшкин Игорь Александрович, заведующий лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики; orcid.org/0000-0001-7405-2813

Карнахин Вадим Александрович, канд. мед. наук, врач – сердечно-сосудистый хирург;

orcid.org/0000-0002-1815-7116

**Цель.** Изучение взаимосвязи между уровнем матриксных металлопротеиназ (ММП) 9 типа в крови, взятой из коронарного синуса, и эффективностью радиочастотной абляции (РЧА) устьев легочных вен у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Исследование одноцентровое проспективное. Всего был отобран 101 пациент с пароксизмальной формой ФП, которые соответствовали критериям включения. Интраоперационно перед выполнением РЧА у всех больных осуществлялся забор крови из коронарного синуса для оценки уровня ММП-9. Далее всем пациентам выполнялась антральная изоляция устьев легочных вен по стандартной методике с достижением блока входа и выхода для каждой легочной вены с использованием навигационной системы CARTO 3. Содержание ММП-9 определялось тест-системой Bender MedSystems GmbH (Австрия). Наблюдение за пациентами происходило дистанционно, посредством телефонной связи. В случае наличия эпизодов нарушения ритма пациенту рекомендовалось предоставить ЭКГ/ХМ-ЭКГ с аритмией. По окончании периода наблюдения пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли больные с рецидивом ФП, во 2-ю – без рецидива. Выполнен сравнительный анализ групп.

**Результаты.** При однофакторном регрессионном анализе статистически значимые различия получены по следующим показателям: длительность анамнеза ФП ( $p=0,048$ ), уровень ММП-9 ( $p=0,001$ ), СОЭ ( $p=0,043$ ), АСТ ( $p=0,026$ ), ФВ ( $p=0,034$ ), фибриногена ( $p=0,015$ ), креатинина ( $p=0,041$ ). Полученные данные были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели с целью прогнозирования рецидива аритмии после РЧА. Согласно результатам, при увеличении ММП-9 в крови из коронарного синуса на 1 нг/мл шанс рецидива фибрилляции предсердий увеличивался на 0,9%. Каждый месяц анамнеза ФП увеличивал шанс рецидива на 1,4%. Влияние ММП-9 на частоту рецидивов ФП после РЧ-изоляции устьев легочных вен подтверждает оценка ROC-кривой: площадь под кривой составила 0,833, что указывает на выраженную взаимосвязь между концентрацией ММП-9 и рецидивом после РЧА. Для выявления наиболее значимых предикторов использовались нейронные сети. По результатам анализа важности предикторов многослойным перцептроном, уровень ММП-9 определяется как наиболее значимый фактор, влияющий на шанс рецидива после РЧА. Нормализованная важность ММП-9 как предиктора составляет 100%.

**Заключение.** В проведенной серии наблюдений повышение уровня ММП-9 в крови, взятой из коронарного синуса, выявлено у 78% пациентов. Повышение уровня ММП-9 на 1 нг/мл увеличивает риск рецидива ФП после РЧ-изоляции легочных вен на 0,9%. Каждый месяц анамнеза ФП увеличивает риск рецидива после РЧА на 1%. По результатам анализа важности предикторов многослойным перцептроном, в исследуемой группе больных ММП-9 определяется как наиболее значимый фактор рецидива фибрилляции предсердий после РЧА.

**Ключевые слова:** пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, радиочастотная абляция, коронарный синус, матриксная металлопротеиназа 9 типа, предсердный фиброз

## ELEVATED LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASE TYPE 9 IN BLOOD FROM THE CORONARY SINUS AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF ARRHYTHMIA RECURRENCE AFTER RADIOFREQUENCY ISOLATION OF PULMONARY VEINS

V.V. Bazylev, R.Yu. Ushakov, S.S. Durmanov, I.A. Evtyushkin, V.A. Karnakhin

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Penza, 440071, Russian Federation

Vladlen V. Bazylev, Dr. Med. Sci., Chief Physician; orcid.org/0000-0001-6089-9722

Roman Yu. Ushakov, Cardiologist; orcid.org/0000-0002-9406-8537, e-mail: ushakov\_raman@mail.ru

Sergey S. Durmanov, Cand. Med. Sci., Head of Department; orcid.org/0000-0002-4973-510X

Igor A. Evtyushkin, Head of Laboratory, Doctor of Clinical and Laboratory Diagnostics; orcid.org/0000-0001-7405-2813

Vadim A. Karnakhin, Cand. Med. Sci., Cardiovascular Surgeon; orcid.org/0000-0002-1815-7116

**Objective.** To study the effect of the level of matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) in the blood from the coronary sinus on the effectiveness of radiofrequency (RFA) isolation of the pulmonary vein in patients with paroxysmal atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** A single-center randomized prospective study. We selected 101 patients with paroxysmal AF who met the inclusion criteria. Before RFA, blood was taken from the coronary sinus to assess the level of MMP-9. Intraoperatively, before performing RFA, blood was taken from the coronary sinus in all patients to assess the level of MMP-9. After that, all patients underwent antral isolation of the pulmonary veins according to the standard technique with the achievement of the entry and exit block for each pulmonary vein using the CARTO 3 navigation system. The content of MMP-9 was determined by the test system Bender MedSystems GmbH (Austria). Patients were monitored remotely by telephone. In case of episodes of arrhythmia, the patient was advised to provide an ECG/HM-ECG with arrhythmia. At the end of the observation period, the patients were divided into two groups: in the 1st group, patients with AF recurrence, in the 2nd group, without relapse. The groups were compared with each other.

**Results.** In a univariate regression analysis, statistically significant differences were obtained for the following indicators: the duration of the anamnesis of AF ( $p=0.048$ ), MMP-9 ( $p=0.001$ ), ESR ( $p=0.043$ ), AST ( $p=0.026$ ), EF ( $p=0.034$ ), fibrinogen ( $p=0.015$ ), creatinine ( $p=0.041$ ). Based on the results, we built a multivariate logistic regression model to predict arrhythmia recurrence after RFA. As a result, with an increase in MMP-9 in the blood from the coronary sinus by 1 ng/ml, the chance of atrial fibrillation recurrence increased by 0.9%. Each month of history of AF increased the chance of recurrence by 1.4%. The influence of MMP-9 on the frequency of AF relapses after RFA of pulmonary vein ostia isolation is confirmed by the ROC curve, the area under the curve was 0.833, which indicates a pronounced relationship between MMP-9 concentration and relapse after RFA. We used neural networks to identify the most significant predictors. Based on the analysis of the importance of predictors by a multilayer perceptron, the level of MMP-9 is determined as the most significant factor influencing the chance of recurrence after RFA. The normalized importance of MMP-9 as a predictor is 100%.

**Conclusion.** In our series of observations, an increase in the level of MMP-9 in the blood of the coronary sinus was detected in 78% of patients. An increase in the level of MMP-9 by 1 ng/ml increases the risk of AF recurrence after RFA of pulmonary vein isolation by 0.9%. Each month of history of AF increases the risk of recurrence after RFA by 1%. As a result of the analysis of the importance of predictors by a multilayer perceptron, in the study group of patients, MMP-9 is determined as the most significant factor in the recurrence of atrial fibrillation after RFA.

**Keywords:** paroxysmal atrial fibrillation, radiofrequency ablation, coronary sinus, matrix metalloproteinase type 9, atrial fibrosis

### Введение

Одним из факторов сохранения фибрилляции предсердий (ФП) после успешной радиочастотной абляции (РЧА) служит прогрессирующее структурное и электрическое ремоделирование предсердий. Отличительной чертой структурного ремоделирования является фиброз [1]. Изучение роли предсердного фиброза в прогрессировании ФП способствовало повышенному исследовательскому интересу к семейству

матриксных металлопротеиназ (ММП). Многочисленные работы демонстрируют роль ММП и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в возникновении и прогрессировании ФП [2–4]. В недавних исследованиях было показано, что уровень ММП 9 типа (ММП-9) в периферической крови наряду с анамнезом аритмии и объемом/размером ЛП может быть независимым предиктором рецидива аритмии после РЧА ФП [5, 6]. Однако в ряде работ роль ММП-9 как маркера эффективности РЧА ФП не подтверди-

лась.<sup>1</sup> Во всех исследованиях роли ММП в развитии рецидива после РЧА оценивали их уровень в периферической крови, что не позволяет исключить влияния экстракардиальных факторов. Для увеличения специфичности может быть предпочтительна оценка уровня ММП-9 в крови из коронарных артерий либо из коронарного синуса (КС). Связь уровня ММП-9 в крови из КС с частотой рецидивов после РЧА никогда не оценивалась.

Целью нашего исследования являлось изучение взаимосвязи между уровнем ММП-9 в крови, взятой из коронарного синуса, и эффективностью РЧ-изоляции устьев легочных вен (УЛВ) у пациентов с пароксизмальной ФП.

### Материал и методы

Исследование одноцентровое проспективное. Для его проведения было получено соответствующее одобрение локального этического комитета (протокол заседания ЛЭК № 47 от 16.01.2020 г.). Из 492 пациентов, прооперированных в ФЦССХ по поводу фибрилляции предсердий в период с января по декабрь 2020 г., отобрали 101 пациента, которые удовлетворяли следующим критериям.

Критерии включения:

- 1) пароксизмальная форма ФП;
- 2) показания к РЧА определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава Российской Федерации по лечению фибрилляции предсердий от 2020 г. (пациенты с симптомными рецидивами на фоне приема антиаритмических препаратов (пропафенон, соталол, амиодарон, аллапинин, этацинин), а также в качестве первой линии терапии в зависимости от предпочтения пациента);
- 3) возможность забора крови из КС;
- 4) прием варфарина с целевыми значениями МНО (2,0–3,0) или пероральных антикоагулянтов;
- 5) отсутствие патологии со стороны клапанного аппарата сердца;
- 6) возможность проводить динамическое наблюдение;
- 7) возраст от 18 до 75 лет.

Критерии исключения:

- 1) персистирующая форма фибрилляции предсердий;

2) РЧА по поводу фибрилляции предсердий в анамнезе;

3) индекс массы тела (ИМТ) более 35 кг/м<sup>2</sup>;

4) обратимые причины ФП (нарушения электролитного баланса, заболевания щитовидной железы, дыхательная недостаточность на фоне хронической обструктивной болезни легких);

5) любые открытые кардиохирургические вмешательства в течение последних трех месяцев;

6) тромбоз ушка левого предсердия, подтвержденный данными чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ) или мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием ЛП;

7) септические состояния;

8) активный онкологический процесс;

9) аутоиммунное заболевание, требующее приема глюкокортикостероидов (системная красная волчанка, склеродермия, ревматоидный артрит и т. д.);

10) инфаркт миокарда в течение предыдущих трех месяцев;

11) наличие противопоказаний к антикоагулянтной терапии.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

При поступлении всем пациентам выполнялись стандартные лабораторные и инструментальные исследования. Для оценки сократительной способности и исключения тромбоза ушка левого предсердия проводилась трансэзофагеальная и чреспищеводная эхокардиография с использованием ультразвуковых диагностических систем (General Electric) Vivid 9, Vivid 7 Dimenshen, Vivid 7 Pro. Догоспитально всем пациентам выполняли амбулаторную коронароангиографию (КАГ). При наличии показаний 1-м этапом осуществлялась реваскуляризация коронарных артерий. Пациенты с ишемическими событиями в анамнезе, наличием стенозов коронарных артерий (>50%), по данным КАГ, относились к группе ИБС. Лабораторные исследования включали в себя общий анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмму, общий анализ мочи. Содержание ММП-9 в сыворотке крови из КС определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением тест-системы Bender MedSystems GmbH (Австрия). Нормальная концентрация ММП-9 для данных тест-систем составляет от 9,5 до 87,3 нг/мл. Принципы методики более

<sup>1</sup> Баталов Р.Е. Клинико-патогенетические подходы в интервенционном лечении фибрилляции предсердий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск; 2017.

Таблица 1

## Клинико-демографическая характеристика пациентов (n = 101)

| Показатель                   | Значение          |
|------------------------------|-------------------|
| Возраст, лет                 | 60,0 ± 7,5        |
| Мужской пол                  | 41 (40,6)         |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>       | 28,7 ± 3,8        |
| Артериальная гипертензия     | 90 (89,1)         |
| Сахарный диабет              | 15 (14,9)         |
| ИБС                          | 9 (8,9)           |
| Тиреотоксикоз в анамнезе     | 6 (5,9)           |
| Анамнез ФП, мес              | 70,6 [11; 94]     |
| ФВ, %                        | 60,4 ± 7,8        |
| Размер ЛП, мм                | 38,6 ± 5,4        |
| Объем ПП, мм <sup>3</sup>    | 50,1 ± 15,3       |
| Толщина ЗСЛЖ, мм             | 10,5 ± 1,5        |
| Толщина МЖП, мм              | 10,8 ± 1,9        |
| МПП-9                        | 125 [90; 250]     |
| Креатинин, мкмоль/л          | 89,6 ± 17,2       |
| АЛТ, Ед/л                    | 22,0 [16,9; 29,5] |
| АСТ, Ед/л                    | 25,0 [20,5; 32,5] |
| СОЭ, мм/ч                    | 11,5 ± 6,4        |
| Длительность наблюдения, мес | 13,7 ± 1,7        |
| Рецидив ФП                   | 41 (40,6)         |

Примечания. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ФП – фибрилляция предсердий; ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение;  $n$  (%) и  $Me$  – медианы [Q25%; Q75%].

подробно описаны ранее в работе наших коллег [7]. Для забора крови из КС перед проведением транссептальной пункции и РЧА интраоперационно выполняли пункцию бедренной вены, в полость правого предсердия вводили неуправляемый интродьюсер Preface Guiding Sheath (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) диаметром 8,5 F, через который в КС максимально дистально проводился аблационный электрод. По аблационному электроду в средние отделы КС продвигался интродьюсер. После чего выполняли забор 5 мл венозной крови из средних отделов КС. Далее под внутривенной седацией дексметомидином (дексдор) и фентанилом с использованием навигационной системы CARTO 3 (Biosense Webster Johnson & Johnson, USA) всем пациентам выполнялась антральная изоляция УЛВ по стандартной методике с достижением блока входа и выхода для каждой ле-

гочной вены; ход операции подробнее описан в нашей предыдущей работе [8].

В послеоперационном периоде в течение 3 ч проводились контроль гемодинамики и данных электрокардиографии с помощью прикроватных мониторов, ультразвуковое исследование полостей плевры и перикарда. При исключении геморрагических осложнений антикоагулянтная терапия в послеоперационном периоде возобновлялась и была продолжена в соответствии с рекомендациями ВНОА в зависимости от риска кардиоэмболических осложнений по шкале CHA2DS2VASc. На срок до 3 мес всем пациентам назначали двойную антиаритмическую терапию ( $\beta$ -адреноблокаторы, препараты IC или III класса), с возможностью отмены препаратов при отсутствии эпизодов фибрилляции предсердий. Через 3 и 6 мес после операции пациенты предоставляли данные холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ, а в случае рецидива – ЭКГ с нарушением ритма. Учитывая эпидемиологическую обстановку, наблюдение за пациентами происходило дистанционно, посредством телефонной связи. По окончании срока наблюдения проводился телефонный опрос, в случае наличия эпизодов нарушения ритма пациенту рекомендовалось предоставить ЭКГ/ХМ-ЭКГ с аритмией. Согласно консенсусному заявлению экспертов HRS/EHRA/ECAS 2017 г. о катетерной и хирургической аблации ФП, любая предсердная тахикардия, трепетание предсердий или эпизод ФП, длящийся более 30 с, рассматривались как ранний рецидив в течение первых 3 мес после РЧА и как поздний – в промежутке между 3 и 12 мес. У 3 пациентов с имплантированными ранее по поводу дисфункции синусного узла электрокардиостимуляторами эффективность аблации наряду с описанными выше методами оценивалась во время рутинного follow up. Повышенный уровень ММП-9 в крови из КС обнаружен в 79 (78%) случаях. Рецидив аритмии в течение 13,7±1,7 мес наблюдения произошел у 41 (40,6%) пациента. Больные с рецидивом ФП (n = 41; 40,6%) составили 1-ю группу, без него (n = 60; 59,4%) – 2-ю группу.

Все клинические данные пациентов были взяты из электронных историй болезни («Медиалог 7.10 B0119»). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программного обеспечения SPSS версии 22 (SPSS, Чикаго, Иллинойс, США). Средние величины представлены в виде  $M \pm SD$ . Статистическая значимость различий между сравниваем-

мыми группами определялась t-тестом для независимых групп и тестом Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между концентрацией ММП-9 и риском рецидива ФП после РЧА использовалась множественная логистическая регрессия, для определения важности предикторов – искусственные нейронные сети (много-слойный перцептрон). Данные представлены достигнутым уровнем значимости (p) и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Критический уровень значимости принят за  $p \leq 0,05$ .

### Результаты

Из возможных предикторов рецидива фибрилляции предсердий статистически значимые различия при однофакторном регрессионном анализе получены по следующим переменным: длительность анамнеза ФП, ФВ, ММП-9, СОЭ, АСТ, фибриноген, уровень креатинина.

Полученные данные были использованы для построения многофакторной логистической регрессионной модели с целью прогнозирования рецидива аритмии после РЧА. Анализ предикторов рецидива представлен в таблице 2. При увеличении ММП-9 в крови из коронарного синуса на 1 нг/мл шанс рецидива фибрилляции предсердий увеличивался на 0,9%. Каждый месяц анамнеза ФП увеличивал шанс рецидива на 1,4%.

Для определения качества регрессионной модели была построена ROC-кривая (рис. 1). Площадь под кривой составила 0,833, что указывает на выраженную взаимосвязь между концентрацией ММП-9 и рецидивом после РЧА.

Для выявления наиболее значимых предикторов использовались нейронные сети (рис. 2). По результатам анализа важности предикторов

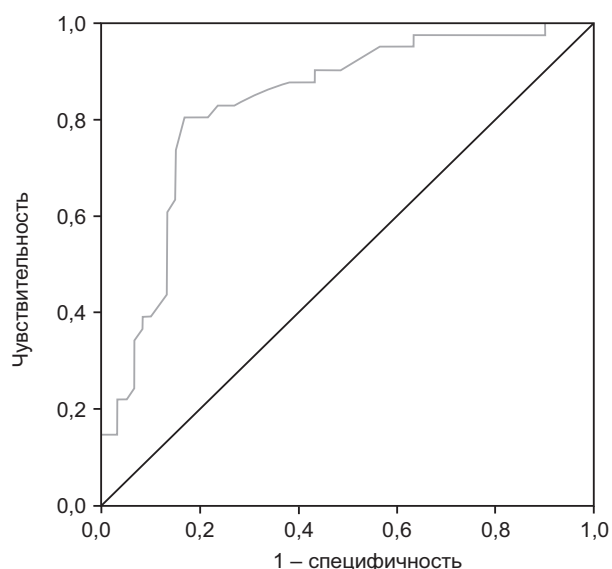


Рис. 1 ROC-кривая взаимосвязи между уровнем ММП-9 и рецидивом ФП, построенная с помощью нейронной сети

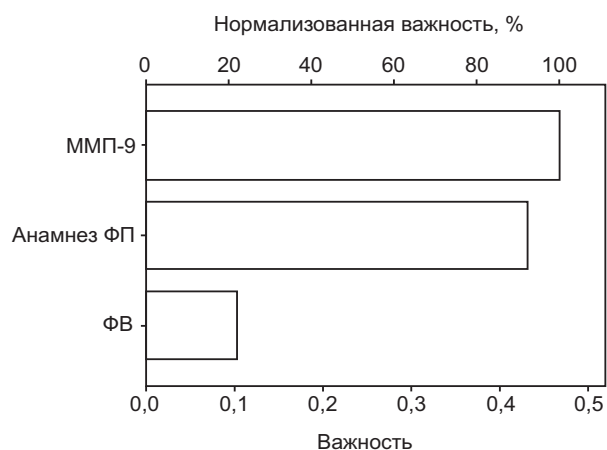


Рис. 2. Анализ важности предикторов с использованием нейронных сетей

Таблица 2

**Предикторы рецидива ФП после РЧ-изоляции УЛВ  
(унивариантная и многофакторная логистическая регрессия)**

| Показатель               | Унивариантная регрессия |       |             | Многофакторная регрессия |       |             |
|--------------------------|-------------------------|-------|-------------|--------------------------|-------|-------------|
|                          | P                       | ОШ    | 95% ДИ      | P                        | ОШ    | 95% ДИ      |
| Длительность анамнеза ФП | 0,048                   | 1,018 | 1,002–1,034 | 0,013                    | 1,014 | 1,003–1,026 |
| СОЭ                      | 0,043                   | 1,030 | 1,023–1,201 | 0,072                    | 1,095 | 0,992–1,209 |
| АСТ                      | 0,026                   | 1,013 | 1,011–1,018 | 0,121                    | 0,948 | 0,886–1,014 |
| Повышенный уровень ММП-9 | 0,001                   | 1,011 | 1,009–1,386 | 0,001                    | 1,009 | 1,004–1,333 |
| ФВ                       | 0,044                   | 0,944 | 0,892–0,999 | 0,121                    | 0,948 | 0,886–1,014 |
| Фибриноген               | 0,015                   | 2,463 | 1,337–4,501 | 0,433                    | 1,537 | 0,525–4,501 |
| Креатинин                | 0,041                   | 1,026 | 1,010–1,058 | 0,386                    | 1,014 | 0,983–1,046 |

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

многослойным перцептроном, уровень ММП-9 определяется как наиболее значимый фактор, влияющий на шанс рецидива после РЧА. Нормализованная важность ММП-9 как предиктора составляет 100%.

### Обсуждение

Известно, что ФП прогрессирует с усугублением фиброза и воспаления. Структурные изменения предсердий у больных с ФП выявляются как на уровне кардиомиоцитов, так и на уровне внеклеточного матрикса (ВКМ). Внеклеточный матрикс преимущественно включает коллаген I и III типов, эластин, фибронектин, глюкозаминогликаны. Ремоделирование ВКМ представляет собой неадекватную реакцию на изменения в структуре и функции сердца под действием экстракардиальных факторов или прогрессирования заболевания сердца [9]. Обмен ВКМ регулируется семейством матриксных металлопротеиназ. ММП-9 относится к желатиназам, разрушающим коллагены (IV, V, VII, X, XIV типов, денатурированный I типа), а также фибронектин, желатин, плазминоген, эластин и другие неколлагеновые субстанции. Кроме того, ММП-9 расщепляет базальные мембраны клеток и способна локализоваться внутри кардиомиоцитов, непосредственно повреждая сократительный аппарат путем расщепления миозина. ММП-9 принимает участие во многих физиологических процессах — эмбриогенезе, ангиогенезе, морфогенезе, репродукции, инволюции и ремоделировании тканей. Активность ММП-9 регулируется на трех уровнях: экспрессия генов, активация синтезированной про-ММП-9 в активный фермент под действием активаторов и ингибиторов. Активаторами служат другие ММП, стероидные и тиреоидные гормоны, цитокины, факторы роста, химические агенты и др. Ингибирование происходит за счет  $\alpha$ 2-макроглобулина и тканевых ингибиторов металлопротеиназ, блокирующих разрушение ВКМ. Нарушение баланса между активностью ММП-9 и ТИМП-1 лежит в основе многих патологических процессов: атеросклероза, гипертонии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, рака легких, желудка, поджелудочной железы, гингивита, периодонтита и т. д. [10]. В случае дисбаланса системы ММП-9/ТИМП-1 нарушается равновесие между деградацией и отложением коллагена, избыток последнего в ВКМ вызывает патологическое ремоделирование предсердий с исходом в их дилатацию. Фиброзные

изменения в предсердиях приводят к развитию электрической диссоциации между мышечными волокнами, что способствует возникновению и сохранению ФП. Поэтому логично предположить, что повышенный уровень ММП-9 связан с индукцией и поддержанием ФП [5, 11, 12].

Так, R.R. Huxley et al. было опубликовано крупнейшее на сегодняшний день исследование показателей обмена ВКМ. Авторы ретроспективно оценили ММП-9, ММП-1, ММП-2, ТИМП-1, ТИМП-2 в крови пациентов, участвовавших в исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Средняя продолжительность наблюдения составила 11,8 года (SD = 4,9). Всего в исследование вошли 1080 пациентов, из них у 580 за период наблюдения развилась ФП, 500 составили контрольную группу. В моделях, скорректированных только по возрасту, расе и полу, несколько маркеров фиброза были линейно связаны с повышенным риском возникновения ФП (ММП-9, ММП-1, ТИМП-1). Но только связь между ММП-9 и развитием ФП оставалась значимой после включения ковариат в модель без каких-либо признаков расовых или половых различий. Прирост стандартного отклонения в ММП-9 увеличивал частоту ФП на 27% (95% ДИ от 7 до 50%). В результате исследования были получены первые проспективные данные возможной связи ММП-9 с риском возникновения ФП [2]. В 2014 г. M. Li et al. впервые отметили, что уровень ММП-9 растет по мере прогрессирования фибрилляции. Периферические уровни ММП-9 в трех группах с ФП были значительно выше, чем в контрольной группе с синусовым ритмом:  $168,72 \pm 25,970$ ,  $201,36 \pm 31,26$  и  $253,20 \pm 22,99$  нг/мл для пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП соответственно против  $76,80 \pm 14,90$  нг/мл для контрольной группы. По мнению авторов, постепенное повышение уровня ММП-9 усугубляет интерстициальный фиброз, а по мере прогрессирования фиброза ухудшается течение фибрилляции предсердий [3]. Схожие результаты были получены в исследовании 2017 г. Так, уровень периферической ММП-9 был выше в группах больных с ФП, чем в группе с синусовым ритмом, а также значимо различался в группах с пароксизмальной, персистирующей, длительно персистирующей и постоянной формами ФП ( $170,5 \pm 24,2$ ,  $202,7 \pm 28,4$ ,  $230,8 \pm 21,1$  и  $252,6 \pm 24,5$  нг/мл соответственно) [6].

Прогностическая ценность ММП-9 в отношении эффективности РЧА фибрилляции пред-

сердий в настоящее время обсуждается. В ряде работ продемонстрировано, что базовый уровень ММП-9 в периферической крови был выше у пациентов с рецидивом ФП после РЧА [5, 6]. G. Wu et al. на примере 58 пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий, перенесших катетерную абляцию, изучали связь ММП-9 с рецидивом аритмии. Уровень ММП-9 в сыворотке определяли методом иммуноферментного анализа до проведения абляции. При среднем периоде наблюдения  $12,1 \pm 7,2$  мес у 21 (36,2%) пациента развился рецидив аритмии. Исходный уровень ММП-9 был выше у больных с рецидивом, чем в группе без рецидива ( $305,77 \pm 88,90$  против  $234,41 \pm 93,36$  нг/мл соответственно,  $p=0,006$ ). Многофакторный анализ показал, что уровень матриксной металлопротеиназы 9 типа был независимым предиктором рецидива аритмии наряду с анамнезом ФП и диаметром ЛП. В свою очередь, в исследовании Р.Е. Баталова уровень ММП-9 в периферической крови до РЧА у пациентов с фибрилляцией предсердий не отличался от уровня ММП-9 в группе здоровых добровольцев.<sup>2</sup>

Стоит отметить, что металлопротеиназы синтезируются и активируются локально и повышенная концентрация в сыворотке периферической крови еще не свидетельствует о патологическом воздействии на внеклеточный матрикс сердца. Куда более информативными являются методики исследования ММП-9 в ткани ушка правого или левого предсердия. В нескольких исследованиях на примере больных с митральными пороками было установлено, что высокий уровень ММП-9 был ассоциирован с большей массой предсердного фиброза, а также частотой развития ФП [13–15]. Уникальная методика, позволяющая объективно оценить гистологическую, биохимическую, функциональную картину предсердия, имеет ряд серьезных ограничений (высокая стоимость, высокий риск осложнений) и применима только у ограниченной когорты пациентов.

Другим способом получения локальной картины обмена внеклеточного матрикса является забор крови из коронарных артерий, что достаточно легко осуществимо при выполнении коронароангиографии. Ряд исследований свидетельствует об экспрессии ММП-9 атеросклеротическими бляшками, что является основным механизмом повышения их уровня в крови ко-

ронарных артерий [16, 17]. Забор крови из коронарных артерий перед проведением РЧА нами не рассматривался в связи с необходимостью дополнительной пункции бедренной или лучевой артерии для катетеризации коронарных артерий, что стандартно не выполняется во время процедуры РЧА устьев легочных вен и может быть связано с увеличением числа сосудистых осложнений. КАГ пациентам, как правило, выполнялась за несколько недель или месяцев до проведения РЧА, а идея исследования заключалась в оценке ММП-9 непосредственно перед абляцией.

У всех пациентов во время проведения РЧА осуществляется катетеризация коронарного синуса, и с точки зрения интервенционного аритмолога является рутинной манипуляцией. В связи с этим интраоперационный забор крови из коронарного синуса для оценки уровня ММП-9 у больных с ФП представляется наиболее предпочтительным. Изучая литературу по данному вопросу, нам не встретились исследования, оценивающие уровень ММП-9 в крови, взятой из КС, при ФП. Сообщается о положительной связи ММП-9 в крови из КС с конечным диастолическим объемом и отрицательной связи с ФВ у больных после перенесенного инфаркта миокарда [7]. Мы предположили, что изучение концентрации ММП-9 в крови из КС непосредственно перед РЧА позволит оценить активность фиброзного процесса предсердия в настоящий момент, прогнозировать успех операции и персонализированно выбрать терапевтическую тактику, режим наблюдения.

Из выбранных нами показателей в качестве предиктора рецидива аритмии статистически значимыми оказались только длительность анамнеза аритмии и уровень ММП-9 в крови из КС. В результате построения многофакторной логистической регрессионной модели влияющими на отдаленный результат оказались уровень ММП-9 и длительность аритмического анамнеза. Отсутствие среди значимых предикторов таких традиционных факторов, как объем левого предсердия, ИМТ, возраст, может быть обусловлено тщательным отбором пациентов для проведения РЧА в нашем центре.

Существуют ранние (в течение первых 3 мес после РЧА), поздние (после 3 мес) и, согласно некоторым авторам, очень поздние (более 5 лет после РЧА) рецидивы. Ранний рецидив, по мнению многих авторов, может быть следствием самой процедуры РЧА и обусловлен локальным воспалением, дисбалансом симпатиче-

<sup>2</sup> Баталов Р.Е. То же.

ских и парасимпатических влияний [18]. Механизмом позднего рецидива, по данным литературы, является «реконнекция» легочных вен, то есть восстановление электропроводимости между легочной веной и тканью предсердия [19, 20]. Рецидивы в отдаленном периоде, спустя несколько лет, как правило, не связаны с «реконнекцией» и зачастую обусловлены ухудшением состояния предсердной ткани (прогрессирование электрической болезни предсердий, интерстициального предсердного фиброза) [21]. Связь ММП-9 с рецидивом ФП после РЧА может быть обусловлена несколькими механизмами.

Вероятно, влияние на эффективность РЧА можно объяснить не только исходно более выраженными структурными изменениями предсердий, прогрессирующим ремоделированием (что характерно, скорее, для более поздних рецидивов), но и влиянием металлопротеиназ на перманентность изоляции путем активного участия в процессе постаблационного заживления. Заживление ран в целом представляет собой сложный, длительный процесс, характеризующийся последовательными фазами воспаления, миграции и пролиферации клеток, что сопровождается синтезом и ремоделированием ВКМ и, наконец, образованием рубца на основе коллагена [22]. Во время этого процесса ММП выполняют множество функций, но в первую очередь участвуют в регуляции оборота ВКМ [23]. На основании полученных результатов можно предположить, что специфическая модуляция процессов восстановления после аблации может, например, привести к более однородному рубцовому образованию, связанному с более стойкой изоляцией легочных вен. С другой стороны, модификация процесса репарации может даже противодействовать эффективности РЧА ФП и снижать вероятность успеха, поскольку основная цель аблации, а именно повреждение и замещение клеток фиброзной тканью в местах аблации, также может быть неблагоприятно затронута. О клинических испытаниях по применению тканевых ингибиторов ММП для лечения ФП не сообщалось.

### Ограничение исследования

На момент закупки реагентов и проведения исследований биологического материала (в образцах сыворотки, ЭДТА-плазмы крови) методом иммуноферментного анализа на матриксные металлопротеазы возможно было приобрести лишь набор реагентов для определения

ММП-9. Остальные наборы реагентов для определения матриксных металлопротеаз, а также наборы для определения тканевых ингибиторов металлопротеаз были недоступны для закупки, так как они не были предназначены «для использования в медицинских целях» (то есть изделие не предназначено для диагностики *in vitro*, а только для научных исследований). Исследование проводилось в период пандемии COVID-19, ввиду чего наблюдение за пациентами осуществлялось дистанционно. В ряде случаев из-за большой загруженности бригад скорой медицинской помощи и лечебных учреждений первичного звена вовремя зафиксировать нарушение ритма не удавалось.

### Заключение

В нашей серии наблюдений увеличение уровня ММП-9 в крови из КС выявлено у 78% пациентов. Повышение уровня ММП-9 на 1 нг/мл увеличивает риск рецидива ФП после РЧ-изоляции легочных вен на 0,9%. Каждый месяц анамнеза ФП увеличивает риск рецидива после РЧА на 1%. По результатам анализа важности предикторов многослойным перцептроном, в исследуемой группе больных ММП-9 определяется как наиболее значимый фактор рецидива фибрилляции предсердий после РЧА.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Библиографический список/References

1. Anyukhovskiy E.P., Sosunov E.A., Chandra P. et al. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc. Res.* 2005; 66: 353–63.
2. Huxley R.R., Lopez F.L., MacLehose R.F. et al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the atherosclerosis risk in communities study. *PLoS ONE.* 2013; 8 (3): e59052. DOI: 10.1371/journal.pone.0059052
3. Li M., Yang G., Xie B. et al. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. *J. Int. Med. Res.* 2014; 42 (1): 224–30. DOI: 10.1177/0300060513488514
4. Nezami Z., Holm H., Ohlsson M. et al. The impact of myocardial fibrosis biomarkers in a heart failure population with atrial fibrillation – the HARVEST-Malmö study. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9: 982871. DOI: 10.3389/fcvm.2022.982871
5. Wu G., Wang S., Cheng M. et al. The serum matrix metalloproteinase-9 level is an independent predictor of recurrence after ablation of persistent atrial fibrillation. *Clinics (Sao Paulo).* 2016; 71 (5): 251–6. DOI: 10.6061/clinics/2016(05)02
6. Goryachiy A.V., Gozhenko A.I., Levchenko E.M. et al. Matrix metalloproteinase-9 as an independent predictor of recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation. *J. Educ. Health Sport.* 2017; 7 (5): 1041–53. DOI: 10.5281/zenodo.1472854
7. Базылев В.В., Карнахин В.А., Евтюшкин И.А. и др. Связь ремоделирования левого желудочка и уровня матричной



- металлопротеиназы-9 у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018; 11 (5): 15–21. DOI: 10.17116/kardio20181105115
- Bazylev V.V., Karnakhin V.A., Evtushkin I.A. et al. Left ventricular remodeling and the level of matrix metalloproteinase-9 in patients with coronary artery disease. *The Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018; 11 (5): 15–21 (in Russ.). DOI: 10.17116/kardio20181105115
8. Козлов А.В., Дурманов С.С., Базылев В.В. «Завершенные» и «незавершенные» линии аблации при радиочастотной изоляции устьев легочных вен – есть ли разница в частоте восстановления проведения возбуждения и клинической эффективности? *Вестник аритмологии*. 2020; 27 (1): 55–62. DOI: 10.35336/VA-2020-1-55-62  
Kozlov A.V., Durmanov S.S., Bazylev V.V. «Complete» and «incomplete» ablation lines for radiofrequency isolation of the pulmonary veins – is there a difference in reconnection and clinical efficacy? *Journal of Arrhythmology*. 2020; 27 (1): 55–62 (in Russ.). DOI: 10.35336/VA-2020-1-55-62
  9. Zhang W., Zhong M., Yang G.R. et al. Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme. *Cardiovasc. Pathol.* 2008; 17: 399–409.
  10. Козлов А.В., Глумсков А.Б., Дурманов С.С. и др. Активность матриксной металлопротеиназы 9-го типа в крови коронарного синуса у пациентов с сердечной недостаточностью и показаниями для кардиоресинхронизирующей терапии. В кн.: Вестник аритмологии. Сборник тезисов XIV Международного конгресса. 2020: 77.  
Kozlov A.V., Glumskov A.B., Durmanov S.S. et al. Matrix metalloproteinase type 9 activity in coronary sinus blood in patients with heart failure and indications for cardioresynchronization therapy. In: *Bulletin of Arrhythmology. Collection of abstracts of the XIV International Congress*. 2020: 77 (in Russ.).
  11. Abe I., Teshima Y., Kondo H. Association of fibrotic remodeling and cytokines/chemokines content in epicardial adipose tissue with atrial myocardial fibrosis in patients with atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018; 15 (11): 1717–27. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.06.025
  12. Lewkowicz J., Knapp M., Tankiewicz-Kwedlo A. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2015; 64 (4): 285–91. DOI: 10.1016/j.ancard.2014.12.004
  13. Zhu H., Zhang W., Guo C.H. et al. Effects of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 of metalloproteinase expression on atrial structural remodeling during chronic atrial fibrillation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005; 85 (1): 45–8. PMID: 15808077.
  14. Wang W., Wu P.S., Yang X.L. Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010; 30 (5): 1160–2. PMID: 20501421.
  15. Shuguo Yuan, Wan Li, Liangqiu Tang et al. MMP-9 in myocardial fibrosis and structural remodeling in rheumatic heart disease patients with atrial fibrillation: a single-center prospective case-control study. Available at: Research Square. 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-140322/v1
  16. Galis Z.S., Sukhova G.K., Lark M.W. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J. Clin. Invest.* 1994; 94: 2493–503. DOI: 10.1172/JCI117619
  17. Kaartinen M., van der Wal A.C., van der Loos C.M. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 606–12. PMID: 9741500.
  18. Bertaglia E., Stabile G., Senatore G. et al. Predictive value of early atrial tachyarrhythmias recurrence after circumferential anatomical pulmonary vein ablation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28: 366–71.
  19. Verma A., Kilicaslan F., Pisano E. et al. Response of atrial fibrillation to pulmonary vein antrum isolation is directly related to resumption and delay of pulmonary vein conduction. *Circulation*. 2005; 112: 627–35.
  20. Козлов А.В., Дурманов С.С. Роль различных стратегий катетерного лечения фибрилляции предсердий в улучшении клинических исходов. *Креативная кардиология*. 2017; 11 (4): 348–60. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-348-360  
Kozlov A.V., Durmanov S.S. Different strategies of catheter ablation of atrial fibrillation for improving clinical outcomes. *Creative Cardiology*. 2017; 11 (4): 348–60 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-4-348-360
  21. Hsieh M.H., Tai C., Lee S. et al. The different mechanisms between late and very late recurrences of atrial fibrillation in patients undergoing a repeated catheter ablation. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 231–5.
  22. Gharaee-Kermani M., Phan S.H. Role of cytokines and cytokine therapy in wound healing and fibrotic diseases. *Curr. Pharm. Des.* 2001; 7: 1083–103.
  23. Creemers E.E., Cleutjens J.P., Smits J.F. et al. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circ. Res.* 2001; 89: 201–10.

Поступила 02.08.2023

Принята к печати 06.09.2023