

# Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении

В.И. Подзолков, А.И. Тарзиманова✉, А.Е. Брагина, Р.Г. Гатаулин, К.А. Оганесян, А.Е. Покровская, К.К. Осадчий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матриксных металлопротеиназ (ММП). В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза миокарда при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Обсуждается значение ММП в развитии фибрилляции предсердий (ФП).

**Цель.** Изучить влияние системы ММП на развитие ФП у больных с ожирением.

**Материалы и методы.** В исследование включены 105 пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>. В зависимости от наличия ФП больные разделены на 2 группы. Критерием включения пациентов в 1-ю группу было наличие у 55 больных с ожирением документированного пароксизма ФП. Группу сравнения (2-я группа) составили 50 пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма. При включении пациентов в исследование с целью оценки выраженности висцерального ожирения всем больным проводились общее клиническое обследование, эхокардиография. Для определения активности системы ММП пациентам выполнялся забор венозной крови.

**Результаты.** Достоверно более высокие значения ММП 9-го типа (ММП-9) выявлены у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП – 315,7±53,4 нг/мл, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма – 220,9±54,7 нг/мл ( $p=0,002$ ); значения тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа составили 185,3±42,2 и 119,2±42,6 нг/мл соответственно ( $p=0,007$ ). У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлены корреляционная зависимость умеренной силы между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия и прямая зависимость умеренной силы между соотношением объема талии к росту и плазменными значениями ММП-9. Высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладал показатель ММП-9 (AUC 0,92). При увеличении уровня ММП-9 более 295 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнозировать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.

**Заключение.** У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлено достоверное увеличение показателей системы ММП (ММП-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа) при сравнении с тучными больными без нарушений сердечного ритма ( $p<0,05$ ). При увеличении ММП-9 более 285 нг/мл у больных с ожирением можно прогнозировать появление ФП с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94%.

**Ключевые слова:** ожирение, фибрилляция предсердий, матриксные металлопротеиназы

**Для цитирования:** Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., Гатаулин Р.Г., Оганесян К.А., Покровская А.Е., Осадчий К.К. Значение матриксных металлопротеиназ в развитии фибрилляции предсердий при ожирении. Терапевтический архив. 2021;93(12):1451–1456. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201178

ORIGINAL ARTICLE

## The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity

Valerii I. Podzolkov, Aida I. Tarzimanova✉, Anna E. Bragina, Radik G. Gataulin, Karine A. Oganessian, Anna E. Pokrovskaya, Konstantin K. Osadchy

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** One of the trends in modern cardiology is the study of the matrix metalloproteinase (MMP) system. Currently, an increase in plasma concentrations of some MMPs and their tissue inhibitors is considered as one of the earliest biochemical markers of myocardial fibrosis in various diseases of the cardiovascular system. Discusses the importance of MMP in the development of atrial fibrillation (AF).

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Тарзиманова Аида Ильгизовна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2. Тел.: +7(499)245-45-32; e-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2, дир. клиники факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Брагина Анна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Гатаулин Радик Габдулович – аспирант каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-8782-0380

Оганесян Каринэ Арсеновна – зав. терапевтическим отделением университетской клинической больницы №4. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Покровская Анна Евгеньевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Осадчий Константин Константинович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2. ORCID: 0000-0001-8202-4492

✉Aida I. Tarzimanova. E-mail: tarzimanova@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9536-8307

Valerii I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Anna E. Bragina. ORCID: 0000-0002-2699-1610

Radik G. Gataulin. ORCID: 0000-0002-8782-0380

Karine A. Oganessian. ORCID: 0000-0003-3580-7229

Anna E. Pokrovskaya. ORCID: 0000-0002-8875-9032

Konstantin K. Osadchy. ORCID: 0000-0001-8202-4492

**Aim.** To study the effect of the MMP system on the development of AF in obese patients.

**Materials and methods.** The study included 105 patients with a body mass index of more than 30 kg/m<sup>2</sup>. Depending on the presence of AF, the patients were divided into 2 groups. The criterion for inclusion of patients in group 1 was the presence of documented AF paroxysm in 55 obese patients. The comparison group (group 2) consisted of 50 obese patients without heart rhythm disorders. When patients were included in the study, in order to assess the severity of visceral obesity, all patients underwent a general clinical examination, echocardiography. To determine the activity of the MMP system, venous blood was taken from patients.

**Results.** Significantly higher values of MMP-9 were detected in patients with obesity and paroxysmal AF – 315.7±53.4 ng/ml than in patients with obesity without heart rhythm disorders – 220.9±54.7 ng/ml ( $p=0.002$ ); the values of tissue inhibitor of metalloproteinase 1 were 185.3±42.2 and 119.2±42.6 ng/ml, respectively ( $p=0.007$ ). In patients with obesity and paroxysmal AF, a correlation of moderate strength between the level of MMP-9 and the volume of left atrium and a direct dependence of moderate strength between the ratio of waist volume to height and the plasma values of MMP-9 was revealed. The MMP-9 index (AUC 0.92) had a high diagnostic value for determining the probability of having a paroxysmal form of AF in obese patients. With an increase in the level of MMP-9 more than 295 ng/ml, it is possible to predict the presence of paroxysmal AF in obese patients with a sensitivity of 74.5% and a specificity of 94%.

**Conclusion.** In patients with obesity and paroxysmal AF, a significant increase in the parameters of the MMP system (MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase 1) was revealed when compared with obese patients without heart rhythm disorders ( $p<0.05$ ). With an increase in MMP-9 of more than 285 ng/ml in obese patients, the appearance of AF with a sensitivity of 74.5% and a specificity of 94% can be predicted.

**Keywords:** obesity, atrial fibrillation, matrix metalloproteinases

**For citation:** Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, Gataulin RG, Oganessian KA, Pokrovskaya AE, Osadchy KK. The importance of matrix metalloproteinases in the development of atrial fibrillation in obesity. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1451–1456. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201178

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее распространенных нарушений сердечного ритма. Возникновение ФП значительно повышает риск сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего ишемического инсульта [1].

Подавляющее большинство больных с ФП имеют «вторичную» форму аритмии, возникающую при наличии патологии сердца или заболеваний внутренних органов. В последние годы обсуждается роль ожирения как независимого фактора риска развития ФП. Описано несколько механизмов влияния избыточной массы тела на возникновение аритмий: повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; развитие устойчивой симпатикотонии; появление артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и инсулинорезистентности; системное воспаление и фиброз предсердной ткани [2, 3].

Одним из трендов современной кардиологии является изучение системы матричных металлопротеиназ (ММП). ММП участвуют в пролиферации, миграции и запрограммированной гибели клеток [4]. Фрагменты матричных белков создают биологически активные молекулы – матрикины, которые стимулируют образование соединительной ткани в разных органах и тканях. Доказано, что некоторые типы ММП в избыточном количестве продуцируются при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности [5–8]. В настоящее время повышение плазменных концентраций некоторых ММП и их тканевых ингибиторов рассматривают как один из наиболее ранних биохимических маркеров фиброза миокарда при разных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Маркерами фиброза предсердной ткани считают повышение плазменных концентраций ММП 9-го типа (ММП-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ 1-го типа (ТИМП-1) – фермента, замедляющего деградацию коллагена металлопротеиназами.

Обсуждается значение ММП-9 и ТИМП-1 в развитии ФП. В исследовании J. Lewkowicz и соавт. увеличение уровня ММП-9 наблюдалось у пациентов с персистирующей формой ФП и повышалось вероятность рецидива ФП после кардиоверсии. Авторы выявили корреляционную зависимость между уровнем ММП-9 и толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) [9]. В работе I. Abe и соавт. при гистологическом исследовании миокарда предсердий обнаружена взаимосвязь между фиброзом предсердной ткани и увеличением плазменных концентраций ММП-2 и ММП-9 у пациентов с ФП [10]. Значение ММП-9 как пре-

диктора раннего рецидива ФП после радиочастотной катетерной абляции доказана в работе G. Wu и соавт. [11].

Изучению активности системы ММП у пациентов с ожирением посвящено небольшое количество клинических исследований, до настоящего времени является предметом дискуссии вопрос о механизмах влияния ожирения на развитие ФП. Таким образом, роль системы ММП в развитии ФП у больных с ожирением малоизучена и требует дальнейшего исследования.

**Цель исследования** – изучить влияние системы ММП на развитие ФП у больных с ожирением.

### Материалы и методы

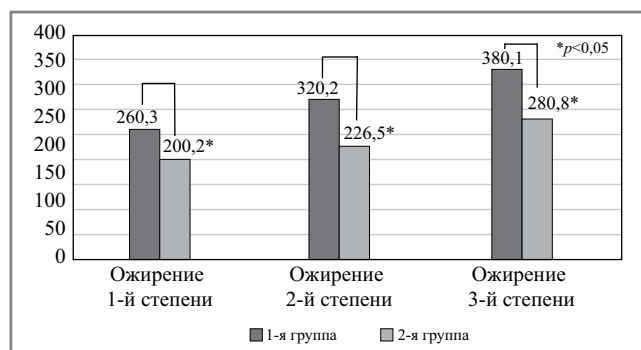
В исследование включены 105 пациентов с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> в возрасте от 36 до 74 лет (средний возраст 62,4±1,3 года). В зависимости от наличия ФП больные разделены на 2 группы.

Критерием включения пациентов в 1-ю группу было наличие у 55 больных с ожирением документированного пароксизма ФП, подтвержденного при электрокардиографическом исследовании или ЭКГ-мониторировании по Холтеру. Группу сравнения (2-я группа) составили 50 пациентов с ожирением без нарушений сердечного ритма.

Критерии исключения: стенокардия напряжения I–IV функционального класса; инфаркт миокарда или мозговой инсульт в анамнезе; острый коронарный синдром; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; воспалительные заболевания сердца; пороки сердца; тяжелая патология почек, печени, легких; анемии; онкологические заболевания; беременность; психические заболевания. Все больные подписывали письменное информированное согласие пациента. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №10-19 от 17.07.2019). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**.

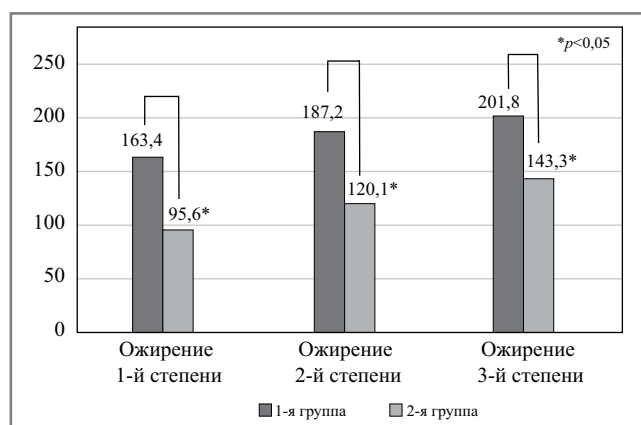
Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, распространенности ожирения, АГ, сахарного диабета, курения.

В группе больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП оценены длительность последнего пароксизма аритмии, риск тромбозомболических осложнений и кровотечений. Длительность существования пароксизмальной формы ФП у больных 1-й группы составила в среднем 2,8±1,2 года. Частота возникновения пароксизмов ФП – от 0,5 до 4 эпизодов в месяц. Продолжительность последнего пароксизма – 6,3±1,5 ч.



**Рис. 1.** Значения ММП-9 при разной степени ожирения у пациентов 1 и 2-й группы.

**Fig. 1.** Values of matrix metalloproteinase type 9 with different degrees of obesity in patients of groups 1 and 2.



**Рис. 2.** Значения ТИМП-1 при разной степени ожирения у пациентов 1 и 2-й группы.

**Fig. 2.** Values of tissue inhibitor of type 1 metalloproteinase at different degrees of obesity in patients of groups 1 and 2.

Одним из наиболее важных показателей прогноза у больных с ФП являются оценка риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений (шкала CHA2DS2-VASc) и оценка риска развития кровотечений (шкала HAS-BLED). У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП среднее значение баллов по шкале CHA2DS2-VASc составило  $2,5 \pm 1,0$ , по шкале HAS-BLED –  $1,4 \pm 0,5$ .

Для определения активности системы ММП всем больным, включенным в исследование, выполнялся забор венозной крови. Исследование концентрации ММП-9 и ТИМП-1 в плазме крови проводилось в парных постановках стандартным непрямым иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном фотометре Anthos-2020 (Anthos Labtec, Австрия) с использованием реактивов ThermoFisher Scientific и R&D Systems (США).

Сократительную функцию сердца оценивали с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) на аппарате Siemens (Германия) датчиком с частотой 3,74 МГц. Использовались стандартные позиции из парастернального доступа.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью программы Statistica 8.0 с использованием стандартных статистических методов обработки информации. Цифровые результаты описывались с помощью средней арифметической ( $M$ ) и ее среднеквадратического отклонения ( $\pm\sigma$ ). Статистический анализ проводился с использованием параметрического критерия Стьюдента, корреляционный

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных

**Table 1.** Clinical characteristics of patients

|                       | 1-я группа<br>( $n=55$ ),<br>абс. (%) | 2-я группа<br>( $n=50$ ),<br>абс. (%) | $p$  |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|------|
| Средний возраст, лет  | $59,1 \pm 1,6$                        | $55,53 \pm 1,4$                       | 0,12 |
| Женщины               | 29 (53)                               | 28 (56)                               | 0,23 |
| Мужчины               | 26 (47)                               | 22 (44)                               | 0,21 |
| Ожирение              | 55 (100)                              | 50 (100)                              |      |
| 1-я степень           | 13 (23)                               | 19 (38)                               | 0,03 |
| 2-я степень           | 25 (46)                               | 17 (34)                               | 0,02 |
| 3-я степень           | 17 (31)                               | 14 (28)                               | 0,09 |
| АГ                    | 52 (95)                               | 35 (70)                               | 0,03 |
| 1-я степень           | 15 (27)                               | 13 (26)                               | 0,13 |
| 2-я степень           | 18 (32)                               | 12 (24)                               | 0,03 |
| 3-я степень           | 19 (35)                               | 10 (20)                               | 0,04 |
| Длительность АГ, годы | $9,2 \pm 1,2$                         | $8,7 \pm 1,3$                         | 0,16 |
| Сахарный диабет       | 20 (36)                               | 14 (28)                               | 0,02 |
| Курение               | 9 (16)                                | 8 (16)                                | 0,12 |

**Таблица 2.** Плазменные концентрации ММП-9 и ТИМП-1 у больных 1 и 2-й группы

**Table 2.** The plasma concentration of matrix metalloproteinase type 9 and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 in patients 1 and group 2

| Показатель, нг/мл | 1-я группа       | 2-я группа       | $p$   |
|-------------------|------------------|------------------|-------|
| ММП-9             | $315,7 \pm 53,4$ | $220,9 \pm 54,7$ | 0,002 |
| ТИМП-1            | $185,3 \pm 42,2$ | $119,2 \pm 42,6$ | 0,007 |

анализ – корреляционного критерия Пирсона ( $r$ ). Влияние количественных показателей на развитие ФП оценивалось методом линейной регрессии Кокса. Достоверными считали результат статистических исследований при вероятности ошибки  $p < 0,05$ , что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях.

## Результаты

Достоверно более высокие значения ММП-9 выявлены у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП –  $315,7 \pm 53,4$  нг/мл, чем у больных с ожирением без нарушений сердечного ритма –  $220,9 \pm 54,7$  нг/мл ( $p=0,002$ ); значения ТИМП-1 составили  $185,3 \pm 42,2$  и  $119,2 \pm 42,6$  нг/мл соответственно ( $p=0,007$ ); табл. 2.

Для оценки влияния ожирения на плазменные концентрации маркеров фиброза нами проанализированы изменения показателей ММП-9 и ТИМП-1 при разной степени ожирения. Плазменные концентрации ММП-9 увеличивались пропорционально повышению степени ожирения. Обнаружены достоверно более высокие значения показателя у больных 1-й группы, чем у пациентов 2-й группы. Уровень ТИМП-1 также возрастал с увеличением степени ожирения, средние значения ТИМП-1 были достоверно выше в 1-й группе, чем во 2-й группе (рис. 1, 2).

При проведении ЭхоКГ у всех пациентов выявлены нормальные значения фракции выброса ЛЖ, конечного

**Таблица 3. Показатели ЭхоКГ у больных 1 и 2-й группы**  
**Table 3. Echocardiography indices in patients of groups 1 and 2**

| Показатель                                 | 1-я группа  | 2-я группа | <i>p</i> |
|--|-------------|------------|----------|
| Фракция выброса ЛЖ, %                      | 59,6±6,24   | 58,7±6,64  | 0,19     |
| Конечный диастолический объем ЛЖ, мл       | 113,7±11,87 | 114,1±9,85 | 0,15     |
| Конечный систолический объем ЛЖ, мл        | 3,3±0,6     | 3,2±0,9    | 0,12     |
| Толщина задней стенки ЛЖ, см               | 1,3±0,1     | 1,1±0,1    | 0,04     |
| ТМЖП, см                                   | 1,3±0,1     | 1,1±0,1    | 0,04     |
| Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup> | 143,3±12,8  | 124,4±13,6 | 0,03     |
| Объем ЛП, мл                               | 71,5±3,2    | 58,9±3,3   | 0,002    |
| Е/А  | 0,8±0,23    | 1,01±0,19  | 0,04     |

Примечание. ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки.

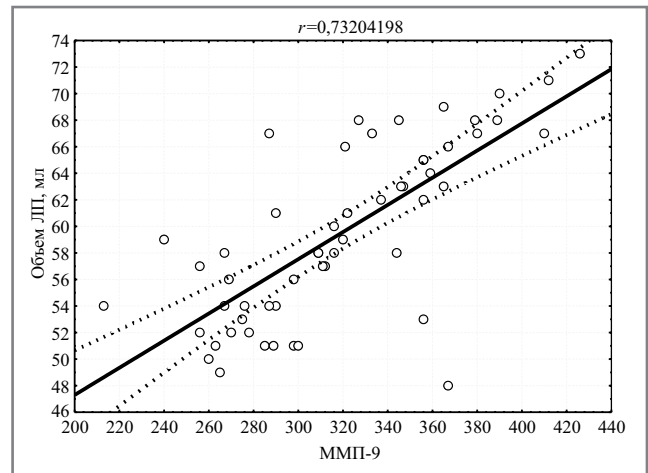
диастолического и конечного систолического объема ЛЖ. Индекс массы миокарда ЛЖ составил 143,3±12,8 г/м<sup>2</sup> в 1-й группе и был достоверно больше, чем во 2-й группе, – 124,4±13,6 г/м<sup>2</sup> (*p*=0,03). Увеличение индекса массы миокарда ЛЖ характеризует большую степень гипертрофии ЛЖ у пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП, чем в группе сравнения. Гипертрофия ЛЖ диагностирована у 35 (63%) пациентов 1-й группы и встречалась достоверно чаще, чем у больных 2-й группы, – 22 (44%, *p*=0,004); табл. 3.

Для изучения взаимосвязи между плазменными концентрациями биохимических маркеров фиброза и показателями ЭхоКГ нами проведен корреляционный анализ. У больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлена корреляционная зависимость умеренной силы между уровнем ММП-9 и объемом левого предсердия – ЛП (рис. 3). Выявленная зависимость доказывает тесную взаимосвязь между биохимическими маркерами фиброза и структурными изменениями миокарда, возникающими при ожирении. Увеличение объема ЛП в 1-й группе сопровождается появлением фиброза предсердной ткани, что приводит к формированию аритмогенного субстрата в миокарде.

Также у пациентов 1-й группы выявлена прямая зависимость умеренной силы между соотношением объема талии к росту и плазменными значениями ММП-9, что свидетельствует о влиянии висцерального ожирения на появление фиброза миокарда (рис. 4).

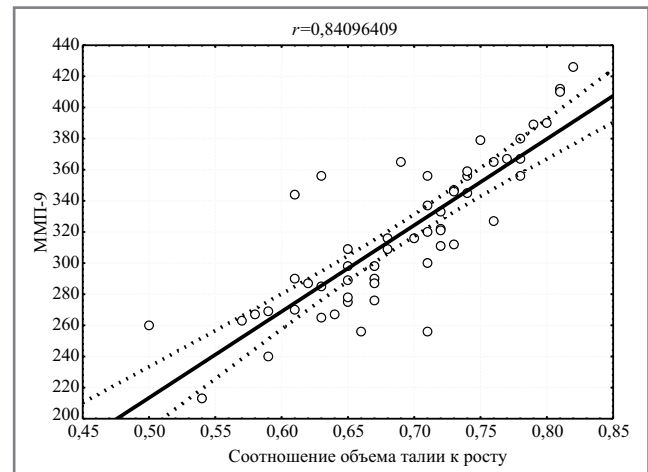
У больных с ожирением оценена значимость уровня ММП-9 в развитии ФП. При проведении многофакторного анализа увеличение плазменных значений ММП-9 обладало статистически значимым влиянием на наличие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением: отношение шансов составило 2,1 (доверительный интервал 1,8–2,6).

Для определения пограничных значений ММП-9 выполнен ROC-анализ и построен график ROC-кривой. Высокой диагностической ценностью для определения вероятности наличия пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением обладал показатель ММП-9 (AUC 0,92). При увеличении уровня ММП-9 более 295 нг/мл можно с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94% прогнози-



**Рис. 3. Корреляционная связь между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП.**

**Fig. 3. The correlation between the plasma concentration of matrix metalloproteinase type 9 and volume of the left of the atrium I in patients with obesity and paroxysmal atrial fibrillation.**



**Рис. 4. Корреляционная связь между соотношением объема талии к росту и уровнем ММП-9 у больных 1-й группы.**

**Fig. 4. Correlation between the waist-to-height ratio and the level of matrix metalloproteinase type 9 in group 1 patients.**

ровать наличие пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением (табл. 4; рис. 5).

### Обсуждение

В настоящее время доказано, что повышение активности системы ММП является одним из надежных маркеров фиброза миокарда при АГ, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности и коррелирует с более высокой смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [4–8, 12].

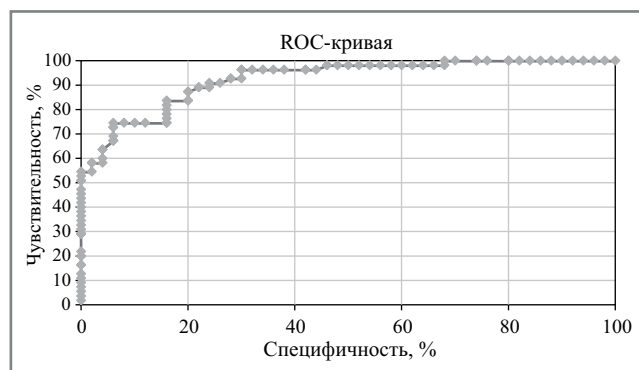
В нашей работе обнаружено увеличение плазменных концентраций ММП-9 и ТИМП-1 у больных с ожирением и пароксизмальной формой ФП при сравнении с пациентами с ожирением без нарушений сердечного ритма. Значения ММП-9 и ТИМП-1 повышались пропорционально увеличению степени ожирения как в 1-й, так и во 2-й группе.

Известно, что чрезмерное повышение ММП-9 и дефицит ТИМП-1 приводят к деградации межклеточного



**Таблица 4. Результаты ROC-анализа уровня ММП-9 в плазме крови у больных 1-й группы****Table 4. Results of ROC-analysis of the level of matrix metalloproteinase type 9 in blood plasma in patients of group 1**

| Показатель                          | AUC  | Пороговое значение | Чувствительность, % | Специфичность, % | p      |
|-------------------------------------|------|--------------------|---------------------|------------------|--------|
| Уровень ММП-9 в плазме крови, нг/мл | 0,72 | 285                | 74,5                | 94               | 0,0001 |

**Рис. 5. ROC-кривая уровня ММП-9 в плазме крови для прогнозирования наличия пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением.****Fig. 5. ROC-curve of the level of matrix metalloproteinase type 9 in blood plasma for predicting paroxysmal atrial fibrillation in obese patients.**

матрикса, развитию выраженной дилатации полости ЛЖ и быстрому прогрессированию систолической сердечной недостаточности [13].

У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП мы наблюдали повышение как ММП-9, так и ТИМП-1. Одновременное увеличение показателей системы ММП свидетельствует о более медленном темпе сердечно-сосудистого ремоделирования с развитием диастолической сердечной недостаточности.

У пациентов 1-й группы получена зависимость между антропометрическими показателями висцерального ожирения и ММП-9, что подтверждает гипотезу о влиянии висцерального ожирения на баланс системы ММП. Выявленная корреляционная зависимость между плазменной концентрацией ММП-9 и объемом ЛП свидетельствует о развитии фиброзных изменений миокарда предсердий у

пациентов с ожирением и предрасполагает к возникновению и поддержанию аритмии.

Увеличение плазменных значений ММП-9 в нашем исследовании обладало статистически значимым влиянием на развитие пароксизмальной формы ФП у пациентов с ожирением. К основным звеньям патогенеза в развитии ФП при ожирении можно отнести активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспаление, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и эндотелиальную дисфункцию [2, 3]. Значительное увеличение гуморальной активности висцеральной жировой ткани приводит к повышению уровня разных адипоцитокинов с развитием цитокинового дисбаланса, что в свою очередь стимулирует высокую активность металлопротеиназ и ремоделирование сердечно-сосудистой системы [14, 15]. Таким образом, увеличение фиброза миокарда – инициирующий фактор появления ФП при ожирении.

### Заключение

У пациентов с ожирением и пароксизмальной формой ФП выявлено достоверное увеличение показателей системы ММП (ММП-9 и ТИМП-1) при сравнении с тучными больными без нарушений сердечного ритма ( $p < 0,05$ ). Повышение ММП-9 у больных 1-й группы взаимосвязано с увеличением объема ЛП ( $r = 0,73$ ).

Высокий уровень ММП-9 является интегральным маркером развития пароксизмальной формы ФП у больных с ожирением (отношение шансов 2,1, доверительный интервал 1,8–2,6). При увеличении ММП-9 более 285 нг/мл у больных с ожирением можно прогнозировать появление ФП с чувствительностью 74,5% и специфичностью 94%.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛП – левое предсердие  
ММП – матриксные металлопротеиназы

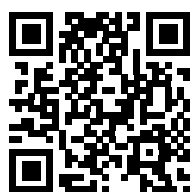
ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9-го типа  
ТИМП-1 – тканевый ингибитор металлопротеиназ 1-го типа  
ФП – фибрилляция предсердий  
ЭхоКГ – эхокардиография

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021;42(5):373-498. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612
- Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* 2013;10(1):90e100. DOI:10.1016/j.hrthm.2012.08.043
- Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, et al. Obesity and atrial fibrillation: A comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. *J Cardiol.* 2015;66(5):361-9. DOI:10.1016/j.jjcc.2015.04.002
- Murphy G, Nagase H. Localizing matrix metalloproteinase activities in the pericellular environment. *FEBS J.* 2011;278(1):2-15. DOI:10.1111/j.1742-4658.2010.07918.x
- Thorp EB. Contrasting inflammation resolution during atherosclerosis and post myocardial infarction at the level of monocyte/macrophage phagocytic clearance. *Front Immunol.* 2012;3:39. DOI:10.3389/fimmu.2012.00039
- Hsu TW, Kuo KL, Hung SC, et al. Progression of kidney disease in non-diabetic patients with coronary artery disease: predictive role

- of circulating matrix metalloproteinase-2, -3, and -9. *PLoS One*. 2013;8(7):e70132. DOI:10.1371/journal.pone.0070132
7. Nascimento Dda C, Durigan Rde C, Tibana RA, et al. The response of matrix metalloproteinase-9 and -2 to exercise. *Sports Med*. 2015;45(2):269-78. DOI:10.1007/s40279-014-0265-8
  8. Heo SH, Cho CH, Kim HO, et al. Plaque rupture is a determinant of vascular events in carotid artery atherosclerotic disease: involvement of matrix metalloproteinases 2 and 9. *J Clin Neurol*. 2011;7(2):69-76. DOI:10.3988/jcn.2011.7.2.69
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteases as a pharmacological target in cardiovascular diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(14):2583-9.
  13. Fox CS, Gona P, Hoffmann U, et al. Pericardial fat, intrathoracic fat, and measures of left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2009;119(12):1586-91. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.828970
  14. Gaborit B, Venteclef N, Ancel P, et al. Human epicardial adipose tissue has a specific transcriptomic signature depending on its anatomical periatrial, periventricular, or pericoronary location. *Cardiovas Res*. 2015;108:62-73. DOI:10.1093/cvr/cvv208
  15. Venteclef N, Guglielmi V, Balse E, et al. Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipofibrokinases. *Eur Heart J*. 2015;36(13):795-805a. DOI:10.1093/eurheartj/ehf099

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.07.2021



OMNIDOCTOR.RU