

Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий

Полянская Е. А., Козиолова Н. А.

Цель. Определить дополнительные диагностические критерии предсердной кардиомиопатии (ПК) I класса у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведено одномоментное нерандомизированное клиническое исследование. В течение 12 мес. было последовательно включено 170 стабильных пациентов в возрасте до 60 лет, из числа которых были отобраны 99 больных. Критерием включения в первую группу было наличие изолированной ФП при увеличении индексированного объема левого предсердия (ИОЛП) или правого предсердия по данным эхокардиографии без сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, артериальной гипертензии и диагностических критериев хронической сердечной недостаточности (ХСН). Критерием включения во вторую группу было наличие ФП в сочетании с ХСН. Критерием включения в третью группу было наличие диагностических критериев ХСН (N-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) >125 нг/мл) у больных с синусовым ритмом.

У всех больных определяли концентрацию NT-proBNP, растворимого стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (sST2), а также креатинин и цистатин С с расчетом скорости клубочковой фильтрации, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1), нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин (NGAL), проводили неинвазивную ангиографию.

Результаты. NT-proBNP, TIMP-1, NGAL как диагностические методы определения ПК I класса у больных с изолированной формой ФП при построении ROC-кривой показали неудовлетворительную клиническую значимость. У пациентов с ПК и ФП вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН выявлено наличие прямой средней степени взаимосвязи между sST2 и ИОЛП ($r=0,470$, $p=0,012$) и прямой сильной корреляции между sST2 и NT-proBNP ($r=0,726$, $p=0,004$). Путем построения ROC-кривой для всех имеющихся значений показателя sST2 с шагом 1 нг/мл было получено его диагностическое значение в диапазоне $\geq 5,0$ нг/мл, но < 16 нг/мл (AUC=0,98).

Заключение. Концентрация sST2 в крови в диапазоне от 5 до 16 нг/мл может быть рассмотрена как дополнительный диагностический критерий ПК I класса у больных с изолированной формой ФП с чувствительностью — 98%, специфичностью — 80%.

Ключевые слова: предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Полянская Е. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): nakoziolova@mail.ru

ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ИФА — иммуноферментный анализ, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПК — предсердная кардиомиопатия, СПВао — скорость пульсовой волны на аорте, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NGAL — нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 25.12.2020

Рецензия получена 14.01.2021

Принята к публикации 18.01.2021



Для цитирования: Полянская Е. А., Козиолова Н. А. Поиск дополнительных диагностических критериев предсердной кардиомиопатии у больных с изолированной формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4258. doi:10.15829/1560-4071-2021-4258

Additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with lone atrial fibrillation

Polyanskaya E. A., Koziołova N. A.

Aim. To determine additional diagnostic criteria for class I atrial cardiomyopathy (ACM) in patients with lone atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This cross sectional non-randomized clinical study included 170 stable patients <60 years of age, of which 99 patients were selected. The inclusion criteria in the first group were the presence of lone AF with increased left atrial (LAVI) or right atrial volume index according to echocardiography without cardiovascular and pulmonary diseases, hypertension, and diagnostic criteria for heart failure (HF). The inclusion criterion in the second group was combination of AF and HF. The inclusion criterion in the third group was diagnostic criteria for HF (N-terminal pro-brain natriuretic peptide >125 ng/ml) in patients with sinus rhythm. In all patients, the concentration of NT-proBNP, a soluble stimulating growth factor 2 (sST2), as well as creatinine and cystatin C with calculation of the glomerular filtration rate, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 (TIMP1), and neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) was determined. Non-invasive angiography was performed.

Results. According to ROC analysis, NT-proBNP, TIMP-1, NGAL as markers of class I ACM in patients with lone AF, showed unsatisfactory clinical significance. In patients with ACM and AF, regardless of the presence/ absence of HF, direct moderate relationship between sST2 and LAVI ($r=0,470$, $p=0,012$) and direct strong correlation between sST2 and NT-proBNP ($r=0,726$, $p=0,004$). Using ROC curve, for all available sST2 values, its diagnostic significance was obtained in the range from 5 to 16 ng/ml (AUC=0,98).

Conclusion. The blood concentration of sST2 in the range from 5 to 16 ng/ml can be considered as an additional diagnostic criterion for class I ACM in patients with lone AF with a sensitivity of 98% and a specificity of 80%.

Key words: atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, soluble stimulating growth factor 2.

Relationships and Activities: none.

E. A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 25.12.2020 Revision Received: 14.01.2021 Accepted: 18.01.2021

For citation: Polyanskaya E. A., Koziolova N. A. Additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with lone atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4258. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4258

В 2016г был опубликован Европейский консенсус экспертов по предсердной кардиомиопатии (ПК), который впервые сфокусировал внимание специалистов на проблеме изменений в предсердиях на ранних этапах сердечно-сосудистого континуума, прежде всего, как предиктора неблагоприятного прогноза [1]. При отсутствии хронической сердечной недостаточности (ХСН), определенной как функциональная, структурная, биохимическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), в миокарде предсердий могут определяться любые структурные, гистологические нарушения, а также изменения архитектоники и электрофизиологии, которые рассматриваются, согласно Консенсусу, как ПК. В зависимости от гистологических изменений предсердий и этиологического фактора ПК подразделяется на 4 класса. У больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП) или сахарным диабетом выделяют ПК I класса. Критерии изолированной формы ФП впервые были представлены Кореску SL, et al. (1987), которые включали возраст младше 60 лет, отсутствие артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, связанных с изменениями желудочков сердца.

Данный клинический аспект представляет большой терапевтический и прогностический интерес в отношении больных с ФП, в связи с чем понятие ПК было включено в Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП в 2020г [2].

Отмечается, что диагноз ПК должен быть основан на наличии у пациента структурных, морфологических, функциональных и электрофизиологических изменений предсердий [1, 2]. В последних Европейских рекомендациях по ФП в качестве основного диагностического параметра среди рутинных методов обследования предложено изменение геометрии предсердий (размеры, объем, площадь) [2].

Среди более ранних биомаркеров в качестве потенциальных диагностических инструментов ПК рассматриваются маркеры системы коллагенолиза (тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1), матриксные металлопротеиназы 1 и 9) и миокардиального стресса — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [1]. Однако эти же лабораторные показатели могут быть диагностическими критериями ХСН, сопровождающейся изменениями желудочков. Так, Goudis CA, et al. (2015) продемонстрировали, что у пациентов с персистирующей ФП аналогич-

ные изменения со стороны коллагенового матрикса предсердий наблюдались как при наличии дилатации и структурных изменений желудочков, так и в их отсутствие [3].

Исследования новых маркеров ПК на сегодняшний день крайне малочисленны, но поиск их является актуальной задачей. Так, в качестве раннего маркера предсердного фиброза у пациентов с ФП предлагаются растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2), и галектин-3, которые также рассматриваются как критерии наличия ХСН [4]. Ряд исследований *in vitro* демонстрирует высокую корреляцию sST2 с предсердным натрийуретическим пептидом, что определяет его аффинность к предсердиям и потенциальную диагностическую ценность в отношении ПК [5].

Таким образом, определение новых биомаркеров ПК у больных ФП, которые будут предшествовать структурным и морфологическим изменениям в предсердиях, позволит выявлять данную патологию на ранних этапах с целью предупреждения формирования ХСН и развития сердечно-сосудистых осложнений.

Цель настоящего исследования — определить дополнительные диагностические критерии ПК I класса у больных с изолированной пароксизмальной и персистирующей формой ФП.

Материал и методы

Проведено одномоментное нерандомизированное клиническое исследование.

В условиях кардиологического отделения многопрофильного лечебно-профилактического учреждения в течение 12 мес. было последовательно включено 170 стабильных пациентов в возрасте до 60 лет, из числа которых были отобраны 99 больных, разделенных на 3 равные группы в соответствии с критериями включения для определенной группы с целью выявления статистически значимых различий между ними, которые могли бы повлиять на концентрацию определяемых в исследовании биомаркеров как потенциальных диагностических критериев ПК I типа. Критерием включения в первую группу было наличие изолированной пароксизмальной или персистирующей формы ФП при увеличении индексированного объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным эхокардиографии, без сердечно-сосудистых, бронхолегочных заболеваний, артериальной гипертензии и диагностических крите-

риев ХСН (NT-proBNP <125 пг/мл вне пароксизма). Критерием включения во вторую группу было наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП в сочетании с ХСН (NT-proBNP >400 пг/мл вне пароксизма). Критерием включения в третью группу было наличие диагностических критериев ХСН (NT-proBNP >125 пг/мл) у больных с синусовым ритмом и отсутствие документированной ФП в анамнезе.

В качестве критериев исключения из исследования определены были следующие: наличие острых сердечно-сосудистых событий давностью <3 мес., имплантация искусственного водителя ритма, выполнение радиочастотной абляции в анамнезе; патология клапанов и их протезирование; острый миокардит, инфекционный эндокардит, гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатии и рестриктивные поражения миокарда, тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

В предыдущей работе нами было установлено, что концентрации sST2 для диагностики ХСН у больных с ФП и сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ является более ранним и точным критерием, чем NT-proBNP [6]. В качестве диагностической была определена концентрация sST2 в крови 16 нг/мл и более. Для определения диагностической ценности sST2 в отношении ПК у больных с изолированной пароксизмальной или персистирующей формой без ХСН больные, включенные в исследование (n=99), были разделены вновь на 3 группы с теми же критериями включения и исключения, но в качестве диагностического критерия ХСН рассматривался показатель sST2 >16 нг/мл.

Для диагностики ХСН и ее функционального класса рассчитывали баллы шкалы оценки клинического состояния в модификации В. Ю. Мареева, выполняли тест 6-минутной ходьбы, проводили эхокардиографию, определяли концентрацию NT-proBNP и sST2 в сыворотке крови.

Эхокардиография выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского общества по эхокардиографии. Сохраненной ФВ ЛЖ считали 50% и более, рассчитанную по методу Simpson. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Определяли также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Критериями гипертрофии ЛЖ считали ИММЛЖ >115 г/м² у мужчин и >95 г/м² у женщин, либо >50 г/м^{2,7}

у мужчин и >47 г/м^{2,7} у женщин. В качестве диагностического критерия структурных изменений предсердий использовали ИОЛП >22 мл/м² и ИОПП >21 мл/м² в соответствии с рекомендациями Европейского общества по эхокардиографии (2006).

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов “Biomedica Group” (Австрия). Концентрация NT-proBNP в сыворотке >125,0 пг/мл рассматривалась как диагностический критерий ХСН при отсутствии ФП, при наличии ФП — >400 пг/мл.

Концентрация sST2 определялась в сыворотке крови с использованием реактива “Critical Diagnostics” (США) методом ИФА. Референсные значения sST2 составляли 1,75–3,43 нг/мл.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли сывороточный креатинин с расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-EPICre (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом ИФА с применением реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPICys). Референсные значения цистатина С составили 1043,1±107,5 нг/мл.

Для оценки нарушения функции канальцев почек определяли концентрацию нейтрофил-желатиназа ассоциированного липокаина (NGAL) в плазме крови методом ИФА с применением реактива “BioVendor” (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсными значениями NGAL считали 0,9–4,5 нг/мл.

Для оценки состояния коллагенового матрикса и выраженности процессов коллагенообразования в тканях выполнено определение концентрации TIMP-1 в сыворотке крови методом ИФА с помощью реактива “Aviscera Bioscience” (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111–138 нг/мл.

Функциональное состояние артериальной стенки оценивалось при проведении неинвазивной артериографии на приборе ARTERIOGraph™24 (Венгрия) с определением следующих показателей: скорость распространения пульсовой волны в аорте (СПВао), индекс аугментации в аорте, центральное артериальное давление.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для всех признаков не было определено наличие согласия с нормальным распределением. Поэтому количественные признаки были представлены в виде

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика групп (n=99)

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, NT-proBNP <125 пг/мл), n=33	Вторая группа (ФП+ХСН, NT-proBNP >400 пг/мл), n=33	Третья группа (ХСН без ФП, NT-proBNP >125 пг/мл), n=33	P _{mg}
Возраст, лет	57,0 [48,0; 60,0]	54,0 [46,0; 60,0]	59,0 [51,0; 60,0]	0,119
Женщины, абс./%	19/57,6	19/57,6	22/66,7	0,781
Мужчины, абс./%	14/42,4	14/42,4	11/33,3	0,832
ИМТ, кг/м ²	30,0 [27,6; 31,9]	29,1 [27,6; 31,2]	28,5 [26,5; 31,6]	0,341
ЧСС вне пароксизма при ФП, уд./мин	67,5 [60,0; 79,0]	72,3 [58,0; 84,0]	64,0 [56,0; 70,0]	0,467
САД, мм рт.ст.	123 [104; 135]	134 [126; 142]	139 [128; 159]	0,128
ДАД, мм рт.ст.	79 [76; 84]	85 [81; 89]	82 [74; 92]	0,964
ШОКС, баллы	-	5,8 [5,2; 7,0]	6,2 [5,5; 6,8]	0,394
ТШХ, м	-	256 [202; 378]	288 [217; 389]	0,281
ФК ХСН	-	2,4 [2,2; 2,8]	2,4 [2,1; 2,8]	0,934
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, балл	0,8 [0,0; 1,3]	2,8 [2,0; 4,3]	-	<0,001
Шкала HASBLED, балл	0,5 [0,0; 1,6]	1,6 [1,5; 3,2]	-	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,7 [4,4; 5,6]	4,7 [4,5; 5,5]	4,1 [4,4; 5,5]	0,368
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,3; 3,4]	3,0 [2,3; 3,2]	2,4 [1,7; 3,4]	0,172
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,0]	5,8 [5,1; 6,1]	5,4 [4,7; 6,4]	0,211
ГБ, абс./%	0/0	30/90,9	33/100	<0,001
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс./%	0/0	5/15,2	12/36,4	0,005
КШ, абс./%	0/0	2/6,1	5/15,2	0,088
Инсульт в анамнезе, абс./%	0/0	2/6,1	2/6,1	0,353
ХОБЛ, абс./%	0/0	3/9,1	5/15,2	0,076
БА, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,590
СД, абс./%	0/0	4/12,1	5/15,2	0,077
ЖНР, абс./%	2/6,1	4/12,1	7/21,1	0,186
Антиагреганты, абс./%	11/33,3	14/42,4	20/60,6	0,077
Антикоагулянты, абс./%	7/21,2	16/48,8	1/3,0	0,002
иАПФ/АРА, абс./%	0/0	33/100	33/100	<0,001
БАБ, абс./%	17/51,5	11/33,3	13/39,4	0,315
Статины, абс./%	4/12,1	5/15,2	9/27,3	0,241
АМКР, абс./%	0/0	1/3,0	4/12,1	0,065
Антагонисты кальция, абс./%	4/12,1	5/15,2	5/15,2	0,921
Петлевые диуретики, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,162
Антиаритмики, абс./%	8/24,2	8/24,2	2/6,1	0,089
Сердечные гликозиды, абс./%	0/0	1/3,0	0/0	0,368
Сахароснижающие препараты, абс./%	0/0	3/9,1	5/15,2	0,076
Инсулин, абс./%	0/0	2/6,1	1/3,0	0,357
Ингаляционные ГКС, абс./%	0/0	1/3,0	3/9,1	0,164

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БА — бронхиальная астма, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ГКС — глюкокортикостероиды, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое P.

медианных значений с интерквартильным размахом (нижний 25%, верхний 75%). Для качественных показателей определено абсолютное и процентное значение. При сравнении количественных показателей трех групп использовался критерий Крускал-Уоллиса. При сравнении качественных показателей применялся критерий χ^2 . Критическое значение уров-

ня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. При попарном сравнении групп применялись критерий Манна-Уитни и χ^2 , при этом критическое значение уровня статистической значимости принималось <0,017. Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэф-

Таблица 2

**Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней
по группам обследуемых с учетом концентрации NT-proBNP в крови (n=99)**

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, NT-proBNP <125 пг/мл), n=33	Вторая группа (ФП+ХСН, NT-proBNP >400 пг/мл), n=33	Третья группа (ХСН без ФП, NT-proBNP >125 пг/мл), n=33	P _{mg}
NT-proBNP, пг/мл	78,6 [11,8; 93,9]	222,4 [167,4; 597,1]	324,5 [258,8; 653,3]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,0 [54,0; 65,0]	57,0 [50,0; 61,0]	61,0 [57,0; 66,0]	0,101
ИММЛЖ, г/м ²	115,0 [98,0; 146,0]	118,0 [100,0; 150,0]	120,0 [105,0; 137,0]	0,964
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	48,8 [42,3; 68,8]	53,2 [47,4; 74,3]	59,4 [49,0; 78,4]	0,658
ИОЛП, мл/м ²	60,0 [57,0; 65,0]	61,0 [58,0; 64,0]	42,0 [38,0; 57,0]	<0,001
ИОПП, мл/м ²	15,2 [12,3; 19,6]	16,7 [11,9; 20,0]	18,7 [14,6; 20,8]	0,459
Е/А	0,9 [0,7; 1,0]	1,0 [0,7; 1,3]	1,0 [1,0; 1,3]	0,016
septale e', м/с	7,0 [6,0; 8,0]	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,5; 8,0]	0,377
laterale e', м/с	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 11,0]	7,0 [7,0; 8,0]	0,003
Е/е' среднее	14,0 [9,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	9,0 [8,0; 15,0]	0,163
Креатинин, мкмоль/л	88,5 [70,8; 106,0]	94,0 [76,7; 99,9]	79,2 [68,0; 92,9]	0,175
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	74,0 [49,5; 88,8]	70,6 [52,0; 89,4]	70,1 [58,4; 76,4]	0,952
Цистатин С, нг/мл	2447,0 [1482,0; 2900,0]	2201,0 [1817,0; 3027,0]	2260,0 [1402,0; 3271,0]	0,524
СКФцис, мл/мин/1,73 м ²	34,0 [30,0; 48,0]	30,0 [30,0; 33,0]	30,0 [29,0; 32,0]	0,484
ТИМР-1, нг/мл	170,0 [157,0; 178,0]	170,0 [157,0; 178,0]	148,0 [131,0; 158,0]	<0,001
NGAL, нг/мл	10,0 [7,0; 11,0]	11,0 [7,0; 29,0]	8,0 [6,0; 11,0]	0,012
ЦАД в аорте, мм рт.ст.	127,5 [107,0; 137,0]	129,0 [113,0; 137,0]	136,5 [119,5; 151,0]	0,381
СПВ в аорте, м/с	10,9 [8,5; 11,7]	10,4 [8,1; 11,5]	7,1 [6,6; 7,6]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, СКФцис — скорость клубочковой фильтрации при расчете по цистатину С, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное артериальное давление, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NGAL — нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ, P_{mg} — мультигрупповое P.

фициентов корреляции Спирмена. Для оценки тесноты связи между качественными признаками использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А.А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker.

Оценка операционных характеристик метода диагностики ПК I класса у больных с изолированной формой ФП осуществлялась с помощью метода построения ROC-кривой и расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5.

Проведение исследования регулировалось стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Клинико-anamnestическая характеристика групп больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. В первой группе согласно критери-

ям включения не было зарегистрировано гипертонической болезни и инфаркта миокарда в анамнезе, что привело к статистически значимым различиям между группами (p<0,001 и p=0,005, соответственно). Риск инсульта и кровотечений был статистически значимо выше во второй группе, чем в первой (p<0,001 для обоих показателей). Также между группами выявлены статистически значимые различия по частоте применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или антагонистов рецепторов к ангиотензину II и антикоагулянтов, которые больные постоянно принимали до включения в исследование (p<0,001 и p=0,002, соответственно). При проведении корреляционного анализа ни один из этих показателей не продемонстрировал статистически значимой взаимосвязи с биомаркерами, рассматриваемыми в качестве потенциальных дополнительных диагностических критериев ПК I класса при изолированной форме ФП (NT-proBNP, TIMP-1, NGAL, sST2).

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации NT-proBNP представлены в таблице 2.

Таблица 3

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации sST2 в крови (n=99)

Показатель	Первая группа (изолированная ФП без ХСН, sST2 <16 нг/мл), n=29	Вторая группа (ФП + ХСН, sST2 >16 нг/мл), n=37	Третья группа (ХСН без ФП, sST2 >16 нг/мл), n=33	P _{mg}
ST2, нг/мл	5,8 [5,0; 8,8]	21,8 [16,5; 33,3]	18,3 [14,2; 23,3]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	40,6 [34,0; 93,9]	192,5 [178,6; 319,0]	127,7 [38,1; 321,4]	0,004
ФВ ЛЖ, %	60,0 [52,0; 64,0]	59,0 [50,0; 63,0]	62,0 [57,0; 66,0]	0,125
ИММЛЖ, г/м ²	112,0 [90,0; 130,0]	120,0 [98,0; 154,0]	121,0 [103,0; 134,0]	0,719
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	46,5 [32,4; 56,3]	50,1 [46,4; 73,0]	58,2 [47,4; 77,8]	0,341
ИОЛП, мл/м ²	61,0 [58,0; 64,0]	60,0 [54,0; 63,0]	43,0 [40,0; 57,0]	<0,001
ИОПП, мл/м ²	13,8 [12,0; 18,2]	15,9 [11,8; 21,0]	18,2 [13,3; 21,4]	0,378
Е/А	1,0 [0,7; 1,0]	1,0 [0,7; 1,0]	1,0 [0,8; 1,1]	0,329
septale e' м/с	7,0 [6,0; 7,0]	7,0 [5,0; 8,0]	6,0 [5,0; 7,0]	0,198
laterale e' м/с	8,0 [7,0; 9,0]	8,0 [7,5; 10,0]	7,0 [7,0; 9,0]	0,051
Е/е' среднее	14,5 [10,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	9,0 [7,0; 15,0]	0,005
Креатинин, мкмоль/л	92,0 [70,8; 99,8]	88,5 [70,9; 99,9]	84,0 [72,6; 98,9]	0,879
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	73,0 [46,1; 89,4]	74,0 [52,0; 86,2]	64,9 [56,4; 82,2]	0,989
Цистатин С, нг/мл	2109,0 [1553,0; 2751,0]	2232,0 [1708,0; 2716,0]	1963,0 [1314,0; 3003,0]	0,711
СКФцис, мл/мин/1,73 м ²	30,0 [28,0; 40,0]	30,0 [29,0; 33,0]	30,0 [25,0; 50,0]	0,726
TIMP-1, нг/мл	170,0 [163,0; 178,0]	168,0 [156,0; 178,0]	149,0 [136,0; 158,0]	<0,001
NGAL, нг/мл	7,0 [7,0; 11,0]	11,0 [10,0; 18,0]	10,0 [7,0; 14,0]	0,009
ЦАД в аорте, мм рт.ст.	129,0 [107,0; 137,0]	136,0 [118,0; 143,0]	132,5 [1115,0; 144,0]	0,675
СПВ в аорте, м/с	10,6 [8,4; 11,5]	11,0 [7,9; 11,5]	7,4 [7,1; 8,7]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, СКФцис — скорость клубочковой фильтрации при расчете по цистатину С, СПВ — скорость пульсовой волны, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАД — центральное артериальное давление, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, Е — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, NGAL — нейтрофил-желатиназа ассоциированный липокалин, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, P_{mg} — мультигрупповое P, sST2 — растворимый стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ.

У 78,8% больных в исследовании была выявлена сохраненная ФВ ЛЖ, у остальных — промежуточная.

Статистически значимые различия между группами касались параметров геометрии левого предсердия (ЛП) и диастолической функции ЛЖ (ИОЛП, Е/А, laterale e') при отсутствии различий в структурных (ИММЛЖ) и функциональных (ФВ ЛЖ) характеристиках ЛЖ.

Выявлены также статистически значимые различия между группами по концентрации NT-proBNP, TIMP-1, NGAL, СПВао.

При проведении корреляционного анализа у больных первой группы с ПК I класса были получены следующие данные: выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи между ИОЛП и NT-proBNP (r=0,44; p=0,023), TIMP-1 (r=0,61; p=0,012), NGAL (r=0,63; p=0,008). Статистически значимой взаимосвязи между ИОЛП и СПВао не было найдено.

Для NT-proBNP, NGAL, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик этих биомаркеров для диагностики ПК I класса у больных

с изолированной формой ФП. Все 3 биомаркера как диагностические критерии показали неудовлетворительную клиническую значимость: AUC составила 0,45, 039, 044, соответственно.

В когорте пациентов с ФП вне зависимости от наличия или отсутствия ХСН (первая и вторая группы) была выявлена прямая средней силы корреляция между sST2 и ИОЛП (r=0,470, p=0,012) и высокой силы корреляция sST2 с NT-proBNP (r=0,726, p=0,004).

Данный корреляционный анализ подтвердил возможность использования sST2 как для диагностики смешанной кардиомиопатии у больных ФП и ХСН, так и для диагностики ПК I класса у больных с изолированной формой ФП.

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых с учетом концентрации sST2 в крови представлены в таблице 3.

Выявлено статистически значимое различие ИОЛП и Е/е' при отсутствии значимых различий по структурным и функциональным параметрам ЛЖ (ИММЛЖ, ФВ ЛЖ). Также выявлены статистически значимые различия по уровням sST2, NT-proBNP, TIMP-1,

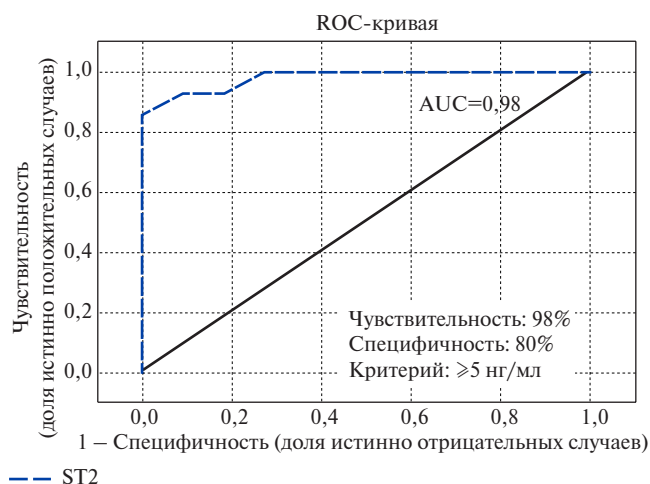


Рис. 1. ROC-кривая для sST2 >5 нг/мл <16 нг/мл в сравнении с ИОЛП как диагностического критерия ПК I класса у больных изолированной формой ФП ($n=33$).

Сокращения: AUC — area under curve, ROC — receiver operating characteristic, ST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

NGAL. В первой группе корреляционный анализ продемонстрировал наличие прямой средней силы взаимосвязи только для sST2 с ИОЛП ($r=0,470$, $p=0,012$).

Путем построения ROC-кривой для всех имеющих значения sST2 до 16 нг/мл (диагностический критерий ХСН) с шагом 1 нг/мл был получен порог отсечения 5,0 нг/мл (AUC=0,98) (рис. 1). Следовательно, значение sST2 в диапазоне от 5,0 до 16 нг/мл для верификации ПК I типа у больных с изолированной формой ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 98%, специфичность — 80%.

Обсуждение

Европейские рекомендации по диагностике и лечению ФП 2020г предлагают единственный на сегодня объективный критерий ПК — изменение размеров ЛП [2]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с данной диагностической характеристикой, и наибольшие структурные изменения, оцененные по ИОЛП без изменений функций ЛЖ, были выявлены в группе ПК I класса у больных с изолированной формой ФП вне зависимости от диагностического критерия ХСН (NT-proBNP или sST2).

Также в нашей работе отмечается, что при увеличении NT-proBNP в любых группах обследуемых предсердные изменения не изолированы от дисфункции ЛЖ, прежде всего, по показателям транзитного потока, отражающим диастолическую функцию ЛЖ. Следовательно, ценность NT-proBNP как биомаркера ПК без ХСН может быть сомнительна, что и было показано в нашем исследовании.

При увеличении sST2 в любых группах больных, включенных в исследование, изменения предсердий носят более изолированный характер и не связаны со структурными и функциональными изменениями ЛЖ. Это может быть объяснено различием механизмов повышения концентраций NT-proBNP и sST2 при дисфункции ЛЖ: sST2 более реактивен в отношении изменяющегося состояния миокарда, чем NT-proBNP. Так, Villacorta H и Maisel A (2016) в своей работе указывают, что у пациентов с рецидивами декомпенсации ХСН (с острой сердечной недостаточностью и ХСН, как указано в выводах) sST2 в динамике дает более репрезентативную характеристику текущего состояния миокарда, чем NT-proBNP, который отражает тотальный уровень миокардиального стресса [7]. Вероятно, тот же механизм можно проецировать на предсердия больных с пароксизмами ФП без ХСН: sST2 может быть более чувствителен к эпизодам ФП.

Существуют также данные научных исследований, которые позволяют еще более аргументированно предполагать роль sST2 как маркера ПК, в т.ч. при изолированной ФП. Так, в исследовании на животных при индуцированной ПК при гистологическом исследовании в кардиомиоцитах предсердий были определены повышенные концентрации sST2 наряду с натрийуретическими пептидами [8]. Необходимость определения sST2 у больных ФП была продемонстрирована в исследовании Okar S, et al. (2018), которые показали прогностическую значимость этого биомаркера для оценки риска рецидива ФП после абляции, выявив его преимущество даже перед такими достоверными факторами риска, как размер и конечный диастолический объем ЛП [9]. При этом авторы отметили, что каждое увеличение уровня sST2 на 10 единиц измерения удваивало риск рецидива ФП после абляции. В нашем исследовании мы установили, что значение sST2 в диапазоне 5-16 нг/мл может служить диагностическим критерием ПК I класса наряду с изменениями размера ЛП у больных с изолированной формой ФП, что, как предполагается, может внести негативный вклад в прогноз данной категории больных.

Авторы Европейского консенсуса указывают на маркеры фиброза (металлопротеиназы и их ингибиторы) как достоверные критерии ПК [1]. В нашем исследовании мы получили значительное преобладание TIMP-1 в группе больных с ПК на фоне изолированной ФП, однако клиническая значимость его по данным построения ROC-кривой была неудовлетворительной. Взаимосвязь NGAL с риском развития ПК, предполагается, может реализоваться за счет того, что данный биомаркер также участвует в формировании фиброза сердца и сосудов, образуя дисульфидную связь с матриксной металлопротеиназой 9, облегчает ее участие в увеличении синте-

за коллагена [10]. Другие исследователи подтвердили, что NGAL, продуцируемая иммунными клетками, играет ключевую роль в повреждении сердца при минералокортикоидном регулировании [11]. Однако в нашем исследовании клиническая значимость TIMP-1 и NGAL по данным построения ROC-кривой была неудовлетворительной. Вероятно, это объясняется тем, что группы пациентов были достаточно разнородны по преимущественной локализации фиброза в миокарде.

В работе определено наличие статистически значимых различий в СПВао между группами, и максимальное её значение отмечено в группе пациентов с ПК и изолированной формой ФП. Исследования последних лет представляют убедительные данные о том, что жесткость артериальной стенки взаимосвязана не только с наличием гипертрофии ЛЖ, но и структурно-функциональными изменениями предсердий [12]. Кроме этого, повышение жесткости артериальной стенки является независимым предиктором развития ФП, что свидетельствует о вкладе механизмов её увеличения, таких как эндотелиальная дисфункция, генетическая предрасположенность, в формирование ПК [13, 14]. В нашем исследовании мы не получили взаимосвязи между ИОЛП и СПВао

у больных с предсердной тахикардией. Мы предполагаем, что это связано с неточным выбором нами показателя, отражающего артериальную жесткость. Вероятно, кардио-лодыжечно-плечевой индекс, определяемый при объемной сфигмоплетизмографии, который не зависит от уровня артериального давления и других гемодинамических показателей, был бы более полезен для его оценки как фактора риска развития ПК.

Заключение

NT-proBNP, TIMP-1, NGAL как диагностические методы определения ПК I класса у больных с изолированной формой ФП при построении ROC-кривой показали неудовлетворительную клиническую значимость: AUC составил 0,45, 039, 044, соответственно. Концентрация sST2 в крови в диапазоне от 5 до 16 нг/мл может быть рассмотрена как дополнительный диагностический критерий ПК I класса у больных изолированной формой ФП с чувствительностью — 98%, специфичностью — 80%.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *Journal of Arrhythmia*. 2016;32(4):247-78. doi:10.1016/j.joa.2016.05.002.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Goudis CA, Kallergis EM, Kanoupakis EM, et al. Electrophysiological and Electroanatomical Mapping of the Right Atrium in Persistent Atrial Fibrillation: Relation to Collagen Turnover. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2015;38(9):1039-48. doi:10.1111/pace.12662.
- Oikonomou E, Zografos T, Papamikroulis G-A, et al. Biomarkers in Atrial Fibrillation and Heart Failure. *Curr Med Chem*. 2019;26(5):873-87. doi:10.2174/0929867324666170830100424.
- Beyhoff N, Lohr D, Foryst-Ludwig A, et al. Characterization of Myocardial Microstructure and Function in an Experimental Model of Isolated Subendocardial Damage. *Hypertension*. 2019;74(2):295-304. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12956.
- Polyanskaya EA, Koziolova NA, Mironova SV. Evaluation of ST2 as an early marker of heart failure with a preserved left ventricular ejection fraction in patients with persistent atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(1):3705. (In Russ.) Полянская Е.А., Козиолова Н.А., Миронова С.В. Оценка стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2, как раннего маркера хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(1):3705. doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3705.
- Villacorta H, Maisel A. Soluble ST2 Testing: A Promising Biomarker in the Management of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(2):145-52. doi:10.5935/abc.20150151.
- Li L-Y-F, Lou Q, Liu G-Z, et al. Sacubitril/valsartan attenuates atrial electrical and structural remodelling in a rabbit model of atrial fibrillation. *Eur J Pharmacol*. 2020;881:173120. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173120.
- Okar S, Kaypakli O, Sahin DY, Koc M. Fibrosis Marker Soluble ST2 Predicts Atrial Fibrillation Recurrence after Cryoballoon Catheter Ablation of Nonvalvular Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Korean Circ J*. 2018;48(10):920-9. doi:10.4070/kcj.2018.0047.
- Leopold JA. The Central Role of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Cardiovascular Fibrosis. *Hypertension*. 2015;66(1):20-2. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05479.
- Buonafina M, Martínez-Martínez E, Amador C, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;115:32-8. doi:10.1016/j.yjmcc.2017.12.011.
- Shaikh AY, Wang N, Yin X, et al. Relations of Arterial Stiffness and Brachial Flow-Mediated Dilatation With New-Onset Atrial Fibrillation: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2016;68(3):590-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07650.
- Hirsh BJ, Copeland-Halperin RS, Halperin JL. Fibrotic atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, and thromboembolism: mechanistic links and clinical inferences. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2239-51. doi:10.1016/j.jacc.2015.03.557.
- Zekavat SM, Roselli C, Hindy G, et al. Genetic Link Between Arterial Stiffness and Atrial Fibrillation. *Circ Genom Precis Med*. 2019;12(6):e002453. doi:10.1161/CIRCGEN.118.002453.