

Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий

Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А.

Цель. Определить дополнительные диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа и пароксизмальной/персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. Среди 243 больных ФП была выделена когорта из 80 больных с СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от индексированного объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным эхокардиографии: в первую группу было включено 49 пациентов с увеличением ИОЛП, во вторую — 31 больной без изменений ИОЛП и ИОПП. Критериями включения были наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, СД 2 типа, возраст до 65 лет. Критериями невключения в исследование были следующие: курение в настоящее время и давностью <1 года, наличие сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, хронической сердечной недостаточности, 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, болезни накопления, тяжелые заболевания печени; нарушения функции щитовидной железы; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания; злоупотребление алкоголем, деменция и психические заболевания.

Результаты. Группы статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта и кровотечений при использовании антикоагулянтов, клиническим и лабораторным показателям, структуре медикаментозной терапии. Статистически значимые различия между группами были обнаружены по следующим показателям: ИОЛП (согласно дизайну исследования), среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1). Для MR-proANP, СКФ, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения их клинической значимости и операционных характеристик показателей. СКФ как диагностический критерий показала неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC (площадь под кривой) составила 0,38. Значение MR-proANP в диапазоне от 62,3 до 85 пмоль/л и TIMP-1 156 нг/мл и выше позволяет верифицировать предсердную кардиомиопатию у больных СД 2 типа и ФП при AUC 0,83 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,73; 0,92) и 0,90 (95% ДИ 0,83; 0,98), соответственно.

Заключение. Концентрация MR-proANP в крови в диапазоне от 62,3 до 85 пмоль/л для диагностики предсердной кардиомиопатии у больных СД 2 ти-

па и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода — 96,8%, специфичность — 75,5%, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше — 90,3% и 87,8%, соответственно.

Ключевые слова: предсердная кардиомиопатия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа.

Отношения и деятельность: нет.

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

Полянская Е. А. — доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-3694-3647, Веклич А. С. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-8769-7335, 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

ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, НУП — натрийуретические пептиды, ПКМП — предсердная кардиомиопатия, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, AUC — Area Under Curve (площадь под кривой), MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ROC — receiver operating characteristic, TIMP-1 — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ 1 типа.

Рукопись получена 22.02.2021

Рецензия получена 04.03.2021

Принята к публикации 09.03.2021



Для цитирования: Полянская Е. А., Веклич А. С., Козиолова Н. А. Новые диагностические критерии предсердной кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа и фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4359. doi:10.15829/1560-4071-2021-4359

Novel diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation

Poljanskaya E. A., Veklich A. S., Koziołova N. A.

Aim. To determine additional diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes (T2D) and paroxysmal/persistent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. This cross-sectional screening clinical study included 80 patients with AF and T2D, who were divided into 2 groups depending on the left (LAVI) or right atrial volume index (RAVI) according to echocardiography: the first group included 49 patients with increased LAVI, while the second — 31 patients without changes in LAVI and RAVI. Inclusion criteria were presence of paroxysmal or persistent AF, T2D, age up to 65 years. There were following exclusion criteria: current smoking and less than 1 year old, the presence of cardiovascular

and pulmonary diseases, heart failure, implanted artificial pacemaker, prior radiofrequency ablation; valvular heart disease and prosthetics; acute myocarditis, infective endocarditis, hypertrophic, dilated, and restrictive cardiomyopathies, storage diseases, severe liver diseases; thyroid disorders; cancer; acute inflammatory and infectious diseases; alcohol abuse, dementia and mental illness.

Results. The groups did not differ significantly in terms of sex, age, cardiovascular risk factors, risk of stroke and bleeding when using anticoagulants, clinical and laboratory parameters, and the structure of drug therapy. The following parameters significant differ between the groups: LAVI (according to study design), mid-

regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), glomerular filtration rate (GFR) calculated by creatinine, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1). For MR-proANP, GFR, TIMP-1, ROC curves were created in order to determine its clinical significance and operational characteristics of parameters. GFR, as a diagnostic criterion, showed unsatisfactory clinical significance when constructing the ROC curve: AUC (area under the curve) was 0,38. The MR-proANP of 62,3-85 pmol/L and TIMP-1 of 156 ng/ml and higher allows verification of atrial cardiomyopathy in patients with T2D and AF at AUC of 0,83 (95% confidence interval (CI), 0,73; 0,92) and 0,90 (95% CI, 0,83; 0,98), respectively.

Conclusion. The blood MR-proANP concentration of 62,3-85 pmol/L is diagnostic for atrial cardiomyopathy in patients with T2D and AF with the sensitivity and specificity of 96,8% and 75,5%, respectively, while TIMP-1 values of 156 ng/ml and above had the sensitivity and specificity of 90,3% and 87,8%, respectively.

Keywords: atrial cardiomyopathy, atrial fibrillation, type 2 diabetes.

Relationships and Activities: none.

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

Polyanskaya E. A. ORCID: 0000-0002-3694-3647, Veklich A. S. ORCID: 0000-0002-8769-7335, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 22.02.2021 **Revision Received:** 04.03.2021 **Accepted:** 09.03.2021

For citation: Polyanskaya E. A., Veklich A. S., Koziolova N. A. Novel diagnostic criteria for atrial cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4359. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4359

В 2016г предсердная кардиомиопатия (ПКМП) впервые представлена как любой комплекс структурных, морфологических, сократительных или электрофизиологических изменений предсердий, способных вызвать клинически значимые проявления согласно Европейскому консенсусу экспертов [1]. Выделение данной патологии было вызвано с тем, что появились данные о неблагоприятном прогнозе при ее развитии как в отношении хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и цереброваскулярных событий, особенно, в молодом возрасте при наличии генетических заболеваний [2]. Ряд авторов предполагают, что диагностика патологии сердечно-сосудистой системы на этапе развития ПКМП поможет рано увидеть проблему, что требует поиска лечебных вмешательств, способных предотвратить дальнейшее ее прогрессирование и неблагоприятные исходы [3, 4].

Эксперты Европейского консенсуса выделяют 4 класса ПКМП в зависимости от гистологических изменений предсердий и этиологического фактора. У больных с изолированной формой фибрилляции предсердий (ФП), сахарным диабетом (СД), генетически обусловленными аномалиями, преимущественно связанными с образованием и выделением предсердных натрийуретических пептидов (НУП), выделяют ПКМП первого класса [5, 6]. Согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов (2020), термин “изолированная ФП” не включен в современную классификацию и не рекомендуется использовать в клинической практике [7]. Эксперты предполагают, что в настоящее время причины развития ФП в большинстве случаев известны и взаимосвязаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или коморбидной патологией. В то же время в этих же рекомендациях понятие ПКМП получило свое дальнейшее развитие и обсуждение. Отмечается, что диагноз ПКМП на современном этапе следует верифицировать на основании изменений геометрии предсердий (размеры, объем, площадь).

Кроме визуализирующих методик предсердий, таких как спекл-трекинг при выполнении эхокар-

диографии (ЭхоКГ), компьютерной и магнитно-резонансной томографии, в качестве потенциальных диагностических инструментов ПКМП изучались маркеры воспаления (С-реактивный протеин, цитокины), миокардиального стресса, молекулы адгезии и факторы коагуляции, а также показатели системы коллагенолиза, но преимущественно отдельно у лиц с ФП или СД [8]. НУП изучались преимущественно в диагностике ХСН, хотя теоретически их роль в выявлении ПКМП может быть приоритетной [9]. Для верификации ПКМП многие исследователи считают, что надо изучать одновременно несколько биомаркеров, ссылаясь на многофакторный патогенез ее формирования [10].

Таким образом, определение новых биомаркеров ПКМП у больных СД 2 типа и ФП, которые, вероятно, будут предшествовать структурным изменениям в предсердиях, позволит выявлять данную патологию на ранних этапах с целью профилактики цереброваскулярных и сердечно-сосудистых осложнений.

Цель настоящего исследования — определить дополнительные диагностические критерии ПКМП у больных СД 2 типа и пароксизмальной/персистирующей формой ФП.

Материал и методы

Проведено одномоментное скрининговое клиническое исследование. В течение 24 мес. в исследование было последовательно включено 243 больных, госпитализированных в кардиологический стационар по поводу пароксизма ФП. После стабилизации состояния среди них была выделена когорта из 80 больных с СД 2 типа, которые были разделены на 2 группы в зависимости от индексированного объема левого или правого предсердия (ИОЛП и ИОПП) по данным ЭхоКГ: в первую группу было включено 49 пациентов с увеличением ИОЛП без увеличения ИОПП, во вторую — 31 больной без изменений ИОЛП и ИОПП. Критериями включения были наличие пароксизмальной или персистирующей формы ФП, СД 2 типа, возраст до 65 лет. Критериями не включения в исследование были следующие: куре-

ние в настоящее время и давностью <1 года, наличие сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний, ХСН (N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >400 пг/мл и/или среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида (MR-proANP) >85 пкмоль/л), 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, болезни накопления, 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.

ФП верифицировали по записи 12-канальной электрокардиограммы в реальном времени. СД 2 типа определялся в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (1999-2013гг).

ЭхоКГ выполнялась с помощью ультразвукового сканера Samsung Accuvix A30 (Южная Корея) в соответствии с рекомендациями Американского и Европейского общества по эхокардиографии. Сохраненной фракции выброса (ФВ) левого желудочка (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. Определялся 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. Увеличение предсердий определялось при ИОЛП >22 мл/м² и ИОПП >21 мл/м² в соответствии с рекомендациями Европейского общества по эхокардиографии (2006).

Концентрация NT-proBNP и MR-proANP в сыворотке крови определялась после восстановления ритма методом иммуноферментного анализа на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с использованием реактивов "Biomedica Group" (Австрия). Концентрация NT-proBNP в сыворотке >400 пг/мл, а MR-proANP >85 пкмоль/л рассматривались как диагностические критерии ХСН у больных ФП [11].

Для оценки состояния коллагенового матрикса определялась концентрация тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ 1 типа (TIMP-1) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью реактива "Aviscera Bioscience" (США) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США). Референсные значения TIMP-1 составляли 111-138 нг/мл.

Статистическая обработка проводилась с помощью программ STATISTICA 12.0 и online-калькулятора Easy ROC_web-tool for ROC curve analysis (ver. 1.3.1). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равными 0,05. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Все количественные признаки не соответствовали закону нормального распределения и были представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей (Me [25;75]). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления признака, частота проявления признака в процентах (%). При распределении показателей, отличных от нормального, статистическая обработка была проведена с использованием для количественных показателей — критерия Манна-Уитни; для качественных показателей — критерия χ^2 с поправкой Йейтса или критерия Фишера при $n \leq 5$.

Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker. За критический уровень достоверности нулевых гипотез при исследовании взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$.

Определение точки отсечения, соответствующей оптимальному значению дополнительных критериев для диагностики ПКМП у больных с СД 2 типа и ФП, осуществлялось с помощью метода построения ROC-кривой (receiver operating characteristic), с учетом индекса Юдена и с определением операционных характеристик, расчетом количественного показателя AUC (Area Under Curve) >0,5 при $p < 0,05$.

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

Результаты

Клинико-анамнестическая характеристика групп больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Группы статистически значимо не отличались по полу, возрасту, факторам сердечно-сосудистого риска, риску инсульта и кровотечений при использовании антикоагулянтов, клиническим и лабораторным показателям, структуре медикаментозной терапии.

Структурно-функциональные изменения сердца и органов-мишеней по группам обследуемых представлены в таблице 2.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика показателей по группам обследуемых (n=80)

Показатель	Первая группа (СД2+ФП+ИОЛП, n=49)	Вторая группа (СД2+ФП, n=31)	P
Возраст, лет	58,2 [46,4; 61,8]	56,9 [43,7; 61,0]	0,238
Женщины, абс./%	30/61,2	19/61,3	0,819
Мужчины, абс./%	19/38,8	12/38,7	0,819
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,9; 34,7]	30,2 [27,21; 33,8]	0,341
ЧСС вне пароксизма при ФП, уд./мин	73,8 [64,5; 79,2]	72,7 [62,6; 80,1]	0,261
САД, мм рт.ст.	131 [116; 145]	130 [111; 142]	0,592
ДАД, мм рт.ст.	86 [80; 92]	84 [79; 89]	0,620
Шкала CHA ₂ DS ₂ VASc, балл	2,1 [1,2; 3,1]	2,0 [1,5; 3,0]	0,874
Шкала HASBLED, балл	1,5 [1,1; 2,7]	1,7 [1,4; 2,6]	0,832
ОХС, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,2]	5,5 [4,2; 5,9]	0,774
ХС ЛНП, ммоль/л	3,4 [2,4; 3,8]	3,2 [2,2; 3,6]	0,673
ТГ, ммоль/л	2,1 [1,6; 2,5]	2,2 [1,5; 2,6]	0,659
ХС ЛВП, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,4]	1,2 [0,9; 1,4]	0,831
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	8,5 [6,5; 9,4]	8,1 [6,2; 9,7]	0,173
Гликированный гемоглобин, %	7,8 [6,8; 8,0]	7,6 [6,7; 8,0]	0,369
ГБ, абс./%	47/95,9	28/90,3	0,594
ЖНР, абс./%	9/18,4	6/19,4	0,855
Антиагреганты, абс./%	5/10,2	4/12,9	0,993
Антикоагулянты, абс./%	36/73,5	21/67,7	0,766
иАПФ/АРА, абс./%	44/89,8	25/80,6	0,410
БАБ, абс./%	35/71,4	15/48,4	0,067
Статины, абс./%	21/42,9	13/41,9	0,881
Антагонисты кальция, абс./%	11/22,4	8/25,8	0,941
Антиаритмики постоянно, абс./%	5/10,2	1/3,2	0,473
Сахароснижающие препараты, абс./%	44/89,8	30/96,8	0,473
Метформин, абс./%	32/65,3	24/77,4	0,368
Препараты сульфонилмочевины, абс./%	17/34,7	11/35,5	0,867
ИДДП-4, абс./%	5/10,2	2/6,4	0,863
ИНГКТ-2, абс./%	8/16,3	4/12,9	0,924
Инсулин, абс./%	5/10,2	3/9,7	0,760

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов к ангиотензину II, БАБ — бета-адреноблокаторы, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖНР — желудочковые нарушения ритма, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИДДП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4, ИМТ — индекс массы тела, ИНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ФП — фибрилляция предсердий, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ЧСС — частота сердечных сокращений.

У всех больных в исследовании была выявлена сохраненная ФВ ЛЖ. У 51% больных в первой группе и 45,2% пациентов во второй группе была обнаружена диастолическая дисфункция ЛЖ ($p=0,779$). Гипертрофия ЛЖ была выявлена у 40,8% больных в первой группе и у 25,8% пациентов во второй группе ($p=0,259$).

Статистически значимые различия между группами были обнаружены по следующим показателям: ИОЛП (согласно дизайну исследования), MR-proANP, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину, TIMP-1.

При проведении корреляционного анализа были получены следующие данные: выявлены прямые и обратные средней и высокой степени зависимости

статистически значимые взаимосвязи между ИОЛП и MR-proANP ($r=0,56$; $p=0,002$), TIMP-1 ($r=0,43$; $p=0,018$), СКФ ($r=-0,37$; $p=0,012$).

Для MR-proANP, СКФ, TIMP-1 были построены ROC-кривые с целью определения клинической значимости и операционных характеристик этих биомаркеров для диагностики ПКМП у больных СД 2 типа и ФП. СКФ как диагностический критерий показала неудовлетворительную клиническую значимость при построении ROC-кривой: AUC составила 0,38.

При построении ROC-кривой для всех имеющих значения MR-proANP до 85 пкмоль/л (диагностический критерий ХСН) была получена точка отсечения 62,3 пкмоль/л. AUC составила 0,83 (95%

Таблица 2

**Структурно-функциональные изменения сердца
и органов-мишеней по группам обследуемых (n=80)**

Показатель	Первая группа (СД2+ФП+ИОЛП, n=49)	Вторая группа (СД2+ФП, n=31)	P
NT-proBNP, пг/мл	96,7 [14,6; 112,7]	88,5 [16,4; 102,9]	0,089
MR-proANP, пкмоль/л	78,5 [43,7; 80,1]	56,7 [28,7; 61,4]	0,008
ФВ ЛЖ, %	60,8 [53,1; 65,7]	59,2 [52,9; 64,9]	0,384
ИММЛЖ, г/м ²	105,6 [94,2; 128,4]	100,4 [89,7; 126,9]	0,103
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	40,9 [34,5; 56,0]	41,0 [37,7; 52,3]	0,286
ИОЛП, мл/м ²	34,5 [24,6; 48,2]	19,4 [14,0; 20,4]	<0,001
ИОПП, мл/м ²	15,9 [12,3; 20,2]	16,8 [13,9; 20,4]	0,098
E/A	1,1 [0,8; 1,2]	1,0 [0,7; 1,2]	0,748
septale e', м/с	8,0 [6,0; 9,0]	7,0 [5,0; 8,0]	0,176
laterale e', м/с	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	0,105
E/e' среднее	14,0 [9,0; 16,0]	14,0 [9,0; 15,0]	0,673
Креатинин, мкмоль/л	91,6 [77,8; 109,2]	87,3 [71,7; 101,4]	0,093
СКФкре, мл/мин/1,73 м ²	59,4 [45,7; 84,1]	64,3 [52,0; 89,4]	0,039
TIMP-1, нг/мл	179,0 [148,0; 205,6]	142,2 [126,4; 187,1]	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, СД — сахарный диабет, СКФкре — скорость клубочковой фильтрации при расчете по креатинину, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, А — максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, E — максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, e' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, TIMP-1 — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ.

доверительный интервал (ДИ) 0,73; 0,92), стандартная ошибка AUC — 0,05 (p<0,001). Следовательно, значение MR-proANP в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л для верификации ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 96,8% (95% ДИ 83,3; 99,9), специфичность — 75,5% (95% ДИ 61,1; 86,7). ROC-анализ для TIMP-1 показал оптимальную точку отсечения 156 нг/мл. AUC составила 0,90 (95% ДИ 0,83; 0,98), стандартная ошибка AUC — 0,04 (p<0,001). Следовательно, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше для верификации ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода диагностики — 90,3% (95% ДИ 74,2; 98,0), специфичность — 87,8% (95% ДИ 75,2; 95,4) (рис. 1).

Обсуждение

В нашей работе NT-proBNP как показатель миокардиального стресса в желудочках сердца был ниже значений, соответствующих ХСН согласно дизайну исследования; показатели, отражающие диастолическую дисфункцию ЛЖ, ИММЛЖ, не отличались статистически значимо между группами. Следовательно, ценность этих показателей как маркеров ПКМП у больных СД 2 типа и ФП без ХСН сомнительна. Ряд российских авторов также продемонстрировали, что показатель NT-proBNP, в отличие от фактора дифференцировки роста-15, не связан с фиброзом левого предсердия и его перестройкой [12]. По данным Buttner P, et al. (2018) у 241 больного с ФП, подвергшихся катетерной абляции, N-терминальный фраг-

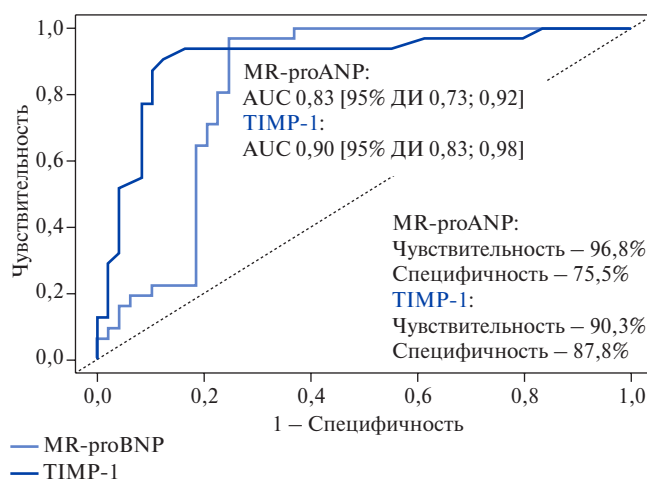


Рис. 1. ROC-кривые для MR-proANP и TIMP-1 в сравнении с ИОЛП как диагностическими критериями ПКМП у больных СД 2 типа и ФП (n=80).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, AUC — Area Under Curve, MR-proANP — среднерегионарный фрагмент предсердного натрийуретического пептида, TIMP-1 — тканевый ингибитор матричных металлопротеиназ 1 типа.

мент предсердного натрийуретического пептида, но не NT-proBNP, был связан с пароксизмальной и персистирующей формами ФП как с увеличением диаметра ЛП, так и при нормальном его размере (средние значения 15, 20, 19, и 27 нг/мл, соответственно, P=0,004) [13]. Это объясняется различной локализацией образования НУП: при растяжении миокарда предсердий вырабатываются НУП типа А, при растяжении желудочков — НУП типа В.

Однако имеются и противоположные данные. Так, в работе Stanciu AE, et al. (2018) было показано, что концентрация NT-proBNP нарастает по мере увеличения диаметра левого предсердия как при пароксизмальной, так и при персистирующей форме ФП [14]. Эти противоречия связаны с тем, что более ранними проявлениями ПКМП без изменений размеров и объемов предсердий могут быть электрофизиологические предсердные нарушения, выявляемые при вольтажном картировании в виде зон низкого вольтажа, которые отражают наличие полей периваскулярного фиброза без растяжения миокардиальных волокон и, соответственно, без увеличения концентрации НУП в крови [15]. Но даже в диапазоне нормальных значений, как и в нашем исследовании, предсердные НУП являются статистически значимыми предикторами фиброза предсердий, определяемого при вольтажном картировании [16].

В нашем исследовании мы получили значительное преобладание TIMP-1 в группе больных с ПКМП у больных СД 2 типа и ФП. Хорошо известно, что и СД 2 типа, и ФП вносят негативный вклад в формирование фиброза миокарда [17]. Но у больных со структурным ремоделированием левого предсердия мы получили более высокие цифры TIMP-1, который является интегральным показателем коллагенообразования в тканях. Аналогичные данные были получены в исследовании Fragão-Marques M, et al. (2020), в котором было найдено, что у больных ФП и аортальным стенозом значительно повышен TIMP-1 ($p=0,004$) в сравнении с больными с сину-

совым ритмом [18]. В большом наблюдательном исследовании ($n=674$) было подтверждено, что TIMP-1, как и матриксные металлопротеиназы, являются независимыми факторами увеличения ИОЛП [19].

Ограничениями исследования являются малая выборка больных ($n=80$), оценка предикторного значения дополнительных критериев ПКМП у больных СД и ФП каждого в отдельности, не проводился многофакторный анализ биомаркеров и показателей инструментальных методов, таких как спекл-трекинг предсердий при выполнении ЭхоКГ, вольтажное картирование, в диагностике предсердного ремоделирования.

Перспективным направлением работы следует считать изучение формирования ПКМП не только первого класса, но и при ХСН, клапанной патологии, амилоидозе и других заболеваниях.

Заключение

MR-proANP и TIMP-1 как диагностические методы определения ПКМП у больных СД 2 типа и ФП при построении ROC-кривой показали высокую клиническую значимость. Концентрация MR-proANP в крови в диапазоне от 62,3 до 85 пкмоль/л для диагностики ПКМП у больных СД 2 типа и ФП позволяет обеспечить чувствительность метода — 96,8%, специфичность — 75,5%, значение TIMP-1 156 нг/мл и выше — 90,3% и 87,8%, соответственно.

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.
- Darlington A, McCauley MD. Atrial Cardiomyopathy: An Unexplored Limb of Virchow's Triad for AF Stroke Prophylaxis. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:11. doi:10.3389/fcvm.2020.00011.
- Suthahar N, Meijers WC, Silljé HHW, de Boer RA. From Inflammation to Fibrosis-Molecular and Cellular Mechanisms of Myocardial Tissue Remodelling and Perspectives on Differential Treatment Opportunities. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):235-50. doi:10.1007/s11897-017-0343-y.
- Rivner H, Mitrani RD, Goldberger JJ. Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2020;9(2):61-70. doi:10.15420/aer.2020.13.
- Tuleta I, Frangogiannis NG. Diabetic fibrosis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2021;1867(4):166044. doi:10.1016/j.bbdis.2020.166044.
- Moghtadai M, Polina I, Rose RA. Electrophysiological effects of natriuretic peptides in the heart are mediated by multiple receptor subtypes. *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):37-49. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.001.
- 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.
- Parahuleva MS, Kockskaemper J, Heger J, et al. Structural, Pro-Inflammatory and Calcium Handling Remodeling Underlies Spontaneous Onset of Paroxysmal Atrial Fibrillation in JDP2-Overexpressing Mice. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9095. doi:10.3390/ijms21239095.
- Khan S, Rasool ST. Current use of cardiac biomarkers in various heart conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020. doi:10.2174/1871530320999200831171748.
- Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci*. 2019;4(5):640-54. doi:10.1016/j.jacbts.2019.05.005.
- Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology* practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehfj.1494.
- Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologia*. 2020;60(9):22-9. (In Russ.) Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(9):22-9. doi:10.18087/cardio.2020.9.n1144.
- Büttner P, Schumacher K, Dinov B, et al. Role of NT-proANP and NT-proBNP in patients with atrial fibrillation: Association with atrial fibrillation progression phenotypes. *Heart Rhythm*. 2018;15(8):1132-7. doi:10.1016/j.hrthm.2018.03.021.
- Stanciu AE, Vatesescu RG, Stanciu MM, et al. The role of pro-fibrotic biomarkers in paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Cytokine*. 2018;103:63-8. doi:10.1016/j.cyt.2017.12.026.
- Wang XH, Li Z, Mao JL, et al. Low voltage areas in paroxysmal atrial fibrillation: The prevalence, risk factors and impact on the effectiveness of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2018;269:139-44. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.076.
- Seewöster T, Büttner P, Zeynalova S, et al. Are the atrial natriuretic peptides a missing link predicting low-voltage areas in atrial fibrillation? Introducing the novel biomarker-based atrial fibrillation substrate prediction (ANP) score. *Clin Cardiol*. 2020;43(7):762-8. doi:10.1002/clc.23378.
- Tadic M, Cuspidi C. Left atrial function in diabetes: does it help? *Acta Diabetol*. 2021;58(2):131-7. doi:10.1007/s00592-020-01557-x.
- Fragão-Marques M, Miranda I, Martins D, et al. Atrial matrix remodeling in atrial fibrillation patients with aortic stenosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):468. doi:10.1186/s12872-020-01754-0.
- Linssen PBC, Brunner-La Rocca HP, Schalkwijk CG, et al. Serum Matrix Metalloproteinases and Left Atrial Remodeling-The Hoorn Study. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4944. doi:10.3390/ijms21144944.