

Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А.

УДК 616.12-008.313.2
DOI 10.25694/URMJ.2018.12.27

Маркеры фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и некоронарогенной патологией

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России.
Новосибирский Областной Кардиологический Клинический Диспансер, г. Новосибирск

Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Zenin S.A.

Role fibrosis markers to stratify risk of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and *ekstakardialnoy* pathology

Резюме

Цель исследования — изучить роль маркеров фиброза (галектина-3 и NT-proBNP) в стратификации риска фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертонией в сочетании с экстракардиальными заболеваниями. (ФП). Материалы и методы. В проспективном когортном исследовании наблюдались 140 мужчин 35-65 лет с АГ и ФП (пароксизмальная и персистирующая форма), из них 57 пациентов с АГ, ФП и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) и 83 пациента с АГ, ФП без сопутствующей патологии (контроль). Всем обследованным выполнены антропометрия, исследования липидного спектра, ЭхоКГ. Уровни галектина-3 и NT-proBNP в сыворотке крови оценивались методом иммуноферментного анализа. Результаты. Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП и ХОБЛ был выше - 36.02 нг/мл, чем в группе контроля - 19.23 нг/мл, $p=0.001$. Средний уровень NT-proBNP во всех исследуемой группе оказался достоверно выше и составил 123,8 пг/мл, $p<0.001$, по сравнению с группой контроля 67.99 пг/мл. Заключение. Маркеры фиброза галектин-3 и NT-proBNP в сыворотке крови у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких выше, чем у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонии

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких

Summary

The aim of the study was to study the role of fibrosis markers (galectin — 3 and NT-proBNP) in stratification of atrial fibrillation risk in patients with arterial hypertension in combination with extracardial diseases. Materials and methods. In a prospective cohort study, 140 men aged 35-65 years with hypertension and AF (paroxysmal and persistent form), 57 – AH, AF and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 83 patients with hypertension, AF without comorbidity (control) were observed. Serum galectin-3 and NT-proBNP levels were assessed by enzyme immunoassay. Anthropometry, lipid spectrum and Echocardiography studies were performed for all examined patients. Results. The level of galectin-3 in blood serum of patients with AF and COPD was higher-36.02 ng / ml. than in the control group-19.23 ng / ml, $p=0.001$. The average level of NT-proBNP in all the study group was significantly higher and amounted to 123.8 PG/ml, $p<0.001$, compared with the control group 67.99 PG / ml. Conclusion. Markers of fibrosis galectin-3 and NT-proBNP in serum of patients with atrial fibrillation and arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease are higher than in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension

Key words: atrial fibrillation, hypertension, hypothyroidism, chronic obstructive pulmonary disease

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) отнесена мировым медицинским сообществом к числу трех сердечно-сосудистых «эпидемий XXI века» наряду с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом. Наиболее часто ФП возникает при различных нозологи-

ях: артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН). В связи с большой распространенностью и социальной значимостью ФП продолжается изучение причин и механизмов развития данной аритмии. Механизмы аритмогенеза имеют некоторые закономерности

развития и взаимосвязаны с основной патологией сердца [1]. Повышенный интерес к изучению нейрогормональной активации и роли натрийуретических пептидов (НУП) в определении прогноза у больных СН позволил выявить, что высокие концентрации N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) ассоциируются с неблагоприятным годовым прогнозом у больных фибрилляцией предсердий не только за счет декомпенсированной СН, но и вследствие развития сердечно-сосудистых событий в течение всего последующего года наблюдения. Однако, при этом отмечена выраженная изменчивость NT-proBNP [2]. В связи с этим возрастает значимость изучения новых биомаркеров, лишенных этих недостатков и способных отражать другие патофизиологические процессы, такие как фиброз и ремоделирование миокарда сердца. К таким биомаркерам относится галектин-3, роль которого при фибрилляции предсердий активно изучается в настоящее время. Было показано, что галектин-3 — отличная мишень для лечения фиброза. В эксперименте с искусственно вызванным фиброзом печени, животных кормили специфическими ингибиторами галектина-3, что позволило не только остановить патологический процесс, но и обратить его вспять [3]. Несмотря на большое количество проведенных исследований в этой области, патогенез появления и прогрессирования ФП до конца не изучен [4]. В настоящее время общепризнано, что с течением времени ФП имеет тенденцию к прогрессированию от коротких и редких эпизодов аритмии до появления устойчивой постоянной формы ФП [5]. Пароксизмальная ФП сохраняется в течение нескольких десятилетий только у небольшой части пациентов. По оценкам ряда исследований частота перехода из персистирующей в постоянную форму ФП составляет от 20 до 30% в течение 1-3 лет наблюдений [6]. Число эпизодов аритмии может варьировать в широких пределах на протяжении месяцев или даже лет и взаимосвязано с тяжестью основного заболевания [7], однако предикторы прогрессирования аритмии при различных нозологиях не определены.

Цель исследования. Оценить особенности клинических, биохимических проявлений и изучить роль маркеров фиброза в стратификации риска фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией в сочетании с экстракардиальными заболеваниями.

Материалы и методы

В проспективном когортном исследовании наблюдались 253 мужчин 35-65 лет с АГ и ФП, в том числе 57 — АГ, ФП (пароксизмальная и персистирующая форма) и хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОБЛ) — 1-я группа; 63 — с АГ, ФП и сахарным диабетом 2-я группа, 53 — с АГ, ФП и абдоминальным ожирением (АО) — 3-я группа и 83 пациентов с АГ, ФП без сопутствующей патологии (контроль). Диагноз ФП установлен на основании документально зарегистрированных эпизодов этой аритмии по данным электрокардиографии (ЭКГ). Форма ФП определена согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсер-

дий (РКО/ВНОА/АССХ, 2012). Критериями исключения также стали ХБП, патология печени и легких с нарушением их функции, заболевания щитовидной железы, инсульты, ИБС. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ, СМЭКГ, ЭхоКГ. Протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). Уровень галектина-3 был определен в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью набора «Human Galectin-3 ELISA kit; eBioscience» (Bender MedSystems GmbH, Австрия), минимальная концентрация определения — 0,12 нг/мл. Определение концентрации NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест».

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка, Андерсона-Дарлинга, Крамерафон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро-Франция. Вследствие малого количества показателей, согласованных с нормальным распределением в исследуемых группах для сравнения использовались непараметрические критерии. Множественное сравнение групп проводилось критерием Краскелла Уоллиса. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Многофакторной логистической регрессией выявлялись значимые предикторы осложнений. Оптимальные модели многофакторных регрессий строились методами прямого и обратного шага. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0.05$, т.е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$. Нижняя граница доказательной мощности бралась равной 80%. Программный инструментальный. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com)

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы различались по возрасту, так средний возраст больных в группе ХОБЛ — $59 \pm 7,2$ лет, был достоверно выше, чем в группе контроля — $57 \pm 2,1$ лет ($p < 0.001^*$). При оценке липидного спектра достоверные различия были получены только в отношении ХС ЛПВП, значения которого были наибольшие в группе контроля (табл 1). Изучение содержания мозгового натрийуретического пептида и галектина-3, как маркеров отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией показало, что средний уровень NT-proBNP группе ХОБЛ выше и составил 123,8 пг/мл [42.92; 157.02], $p < 0.001$, по сравнению с группой контроля 67.99 пг/мл [33.5; 115.2. Несмотря на то, что средние значения укладываются в рекомендуемый референсный интервал у 19,1% из них он превышал референсные значения (150 пг/мл).

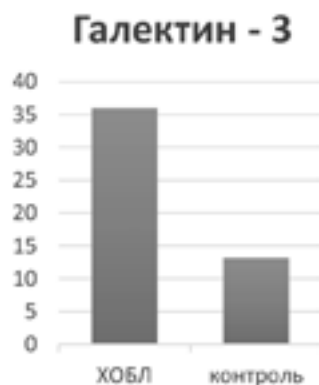


Рис 1. Уровень галектина-3 у пациентов с ХОБЛ

Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП был выше всего в группе ХОБЛ - 36.02 нг/мл [13.03; 65.31], чем в группе контроля - 19.23 нг/мл [4.97; 40.99], $p=0.001$ (рис1).

Таким образом, полученные данные подтверждают возможную роль галектина-3 как биологического маркера фиброза и ремоделирования миокарда у больных ФП с наличием АГ и ХОБЛ.

Вместе с оценкой биохимических показателей ремоделирования миокарда проводилась инструментальная оценка ремоделирования левого желудочка. Оказалось, что ИММЛЖ, в группе контроля был достоверно выше - 143 г/м² [125; 157], чем у больных с ХОБЛ - 118 г/м² [106.5; 131], $p<0.001$. Размеры ЛП во всех исследу-

Таблица 1.

переменные	группа контроль N = 83 МЕД [ИКИ]	группа АГ+ФП+ХОБЛ N = 57 МЕД [ИКИ]
Возраст	57 [52; 63]	61 [55; 64.5]
ОХ ммоль/л	5.02 [4.16; 6.04]	4.79 [3.85; 5.44]
ЛПНП ммоль/л	2.42 [2.13; 3.02]	2.57 [1.49; 3.11]
ТГ ммоль/л	1.4 [1.04; 1.85]	1.4 [1.08; 1.93]
ЛПВП ммоль/л	2.4 [1.22; 2.72]	1.48 [1.33; 1.68] *
Глюкоза, ммоль/л	5.89 [5.34; 6.27]	6.02 [5.47; 7.15]
Калий, ммоль/л	4 [3.8; 4.2]	4.3 [4.1; 4.43] *
Мочевина, ммоль/л	5.4 [4.6; 6.76]	5.72 [5.3; 7.39] *
Креатинин, мкмоль/л	101.7 [94.92; 117.29]	112.55 [105.09; 118.65] *
NTproBNP, пг/мл	67.99 [33.5; 115.2]	123.2 [43.55; 132.2] *
Галектин, нг/мл	14.05 [7.06; 14.76]	36.02 [13.03; 65.31] *
ИММЛЖ, г/м ²	143 [125; 157]	100 [95; 108.5]
САД, мм.рт.ст	154 [145; 165]	154 [144.5; 165]
ДАД, мм.рт.ст	83 [78; 88]	80 [74; 81]
ЧСС, уд в мин	75 [67; 78]	73 [64; 77]
ЛП, см	4.6 [4.4; 5]	4.7 [4.6; 5.1]
КДР, см	5.2 [5.0; 6.2]	5.8 [5.55; 6.35] *
ФВ ЛЖ, %	60 [55; 65]	57 [53.5; 62]

Примечание: ОХ-общий холестерин, ЛПНП – липопротеид низкой плотности, ЛПВП-липопротеид высокой плотности, ТГ- триацилглицериды, ЛП – левое предсердие, КДР- конечно-диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка символом ‘*’ обозначены статистически значимо различающиеся показатели

емых группах были сопоставимы. Конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР) достоверно выше - 5.8 [5.55; 6.35], чем в контрольной группе 5.2 см [4.6; 6.0], $p=0.042$ (табл 1)

В нашем исследовании, так же была проведена оценка стратификации риска прогрессирования фибрилляции предсердий у больных с АГ и ХОБЛ проводился расчет и сравнение бинарных показателей развившихся осложнений, в виде прогрессирования ХСН на фоне рецидива ФП и госпитализации в течении 12 месяцев по поводу рецидива ФП, с группой контроля. Статистически значимых отличий между группами обнаружено не было (табл 2).

Заключение

В настоящее время известно множество механизмов, являющихся причиной развития данного нарушения

ритма: гемодинамические, структурные, электрофизиологические и молекулярные [8]. Одна из самых часто встречающихся и устойчивых аритмий в современной популяции — фибрилляция предсердий, патогенез которой, безусловно, процесс многофакторный. АГ, сахарный диабет 2 типа, синдром обструктивного апноэ во сне — наиболее частые причины структурных и гемодинамических нарушений, способствующих развитию и прогрессированию ФП [9]. Фиброз миокарда, в том числе фиброз предсердий, вызывает гетерогенность миокарда и способствует формированию очагов re-entry и развитию ФП [10]. До последнего времени методы инструментальной диагностики не позволяли уточнить риск развития фиброза миокарда и оценить его выраженность. Из всех существующих современных визуализирующих методик обследования только с помощью МРТ можно идентифицировать фиброз миокарда. Благодаря этому методу

Таблица 2. Расчет и сравнение бинарных показателей между группами контроля и АГ+ФП+ХОБЛ

переменные	группа контроль N = 83 n, % [95% ДИ]	группа АГ+ФП+ХОБЛ N = 57 n, % [95% ДИ]	ОР [95% ДИ]	точный двусторонний критерий Фишера, р- уровень
Госпитализация в течение года	25, 47% [34%; 60%]	15, 58% [39%; 74%]	0.818 [0.53; 1.26]	0.474
ХСН +/-	48, 91% [80%; 96%]	24, 89% [72%; 96%]	1.019 [0.87; 1.19]	> 0.999

Примечание: символом '*' обозначены статистически значимо различающиеся показатели

установлено, что миокардиальный фиброз предсердий у больных с ФП выражен больше, чем у здоровых обследованных [11]. Однако использование данного метода в рутинной клинической практике практически невозможно из-за высокой стоимости. Исходя из этого, изучение молекулярных механизмов и взаимосвязанных патогенетических процессов развития фиброза ткани миокарда в перспективе может стать ключом к пониманию риска возникновения и прогрессирования ФП.

В настоящем исследовании более подробно изучена роль галектина-3 и NTproBNP — одних из главных маркеров фиброза сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных работах ранее было установлено, что галектин-3 способствует продукции активных веществ, который, в свою очередь, повышает синтез коллагена фибробластами и приводят к развитию фиброза миокарда [12].

В результате анализа полученных данных нами было установлено, что галектин-3, у больных с ХОБЛ в сочетании с ФП и АГ выше, чем у пациентов с ФП и АГ, без ХОБЛ. Мы полагаем, что галектин-3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярно-клеточном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий, что подтверждается в работе, опубликованной М.У. Yalcin с соавторами (2015) [13]. Была выявлена корреляционная связь между уров-

нем галектина-3 в сыворотке крови у больных с ФП и степенью выраженности фиброза миокарда левого предсердия, выявленная с помощью МРТ ($r = 0,696, p < 0,001$).

Следует подчеркнуть, что в нашем исследовании маркеры фиброза (NTproBNP, галектин-3) были выше у больных с АГ, ФП и ХОБЛ, чем у больных с ФП и АГ. Полученные данные позволяют предположить, что повышенный уровень NTproBNP и тесно взаимодействующий с ним галектин-3 являются не только маркерами фиброза миокарда, но и, возможно, служат предикторами возникновения ФП у больных с ХОБЛ. Определение уровней маркеров фиброза в клинической практике может быть использовано для уточнения риска развития данной аритмии у пациентов с ХОБЛ и в качестве потенциальной мишени для фармакологической терапии.

Примечания. Конфликт интересов: нет потенциального конфликта интересов в отношении данной статьи в сообщении. ■

Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А., ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Новосибирский Областной Кардиологический Клинический Диспансер. Автор, ответственный за переписку - Хидирова Людмила Даудовна, 630091, Новосибирск, Красный проспект дом 52, h_ludmila73@mail.ru, Тел 89231129218

Литература:

- Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. Clin. Cardiol. 2008; 31(2): 55-62.
- De Boer RA et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med. 2011; 43(1): 60-68.
- Jennifer EH et al. Galectin 3 and incident atrial fibrillation in the community. Am. Heart J. 2014; 167:729-734.
- Nattel S, Burstein B, Dobrev D. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. Circ Arrhythmia Electrophysiol. 2008; 1(1):62-73.
- Menezes AR, Lavie CJ, Di Nicolantonio JJ. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. Mayo Clin Proc. 2013; 88(4): 394-409.
- Akoum N, Marrouche N. Assessment and impact of cardiac fibrosis on atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep. 2014; 16(8): 518.
- Beinart R et al. Cardiac magnetic resonance T1 mapping of left atrial myocardium. Heart Rhythm. 2013; 10(9): 1325-1331.
- Weber KT et al. Aldosteronism in heart failure: a proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype. Search for biomarkers and potential drug targets. Curr Drug Targets. 2003; 4(6): 505-516.
- Earlings L.W., Sanders-van Wijk S., van Kraaij D.J. et al. Riskstratification with the use of serial N-terminal-pro-B-Type Natriuretic Peptide Measurements During admission and early after discharge in heart failure patients: post hoc analysis of the PRIMA Study // J. Cardiac. Fail. 2014. V. 20. P. 881–890. <https://DOI.org/10.1093/eurheartj/ehs104>

10. Troughton R.W., Frampton C.M., Brunner-La Rocca H.P. et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis // *Eur. Heart J.* 2014. V. 35. P. 1559–1567. DOI: 10.21037/jxym.2017.12.02
11. Lok D.J., Lok S.I., Bruggink-Andre de la Porte P.W. et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure // *Clin. Res. Cardiol.* 2013.102. P. 103–110. DOI: 10.1007/s10557-014-6520-2
12. Otzturk D., Celik O., Satilmis S. et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaque burden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus // *Coron. Artery Dis.* 2015. [Epub. ahead of print]. [http://dx.Doi.org/10.1097/MCA.0000000000000252](http://dx.doi.org/10.1097/MCA.0000000000000252)
13. Yalcin MU et al. The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2015;