

Н.Е. Григориади^{1*}, Л.М. Василец², А.В. Туев², А.В. Петруша², Е.А. Ратанова²

¹ МУЗ «Пермская краевая клиническая больница», отделение кардиологии, г. Пермь

² ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера», кафедра госпитальной терапии № 1, г. Пермь

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ФОРМЫ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В ХРОНИЧЕСКУЮ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Резюме

Оценена прогностическая значимость маркёров фиброза в отношении риска перехода персистирующей ФП в хроническую форму. Выявлено, что показатели ремоделирования ЛП обладают предикторной ценностью в отношении риска прогрессирования ФП. Риск перехода аритмии в хроническую форму увеличивается при концентрации С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) свыше 133 нг/мл (Se 70–73% и Sp 62–75%), при концентрации тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 менее 490 нг/мл (Se 67–78%, Sp 69–75%) и при индексе объёма ЛП к ППТ свыше 32–34 мл/м² (Se 80%, Sp 77–83%). Для пациентов с ФП на фоне АГ риск перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную возникает при уровне PICP свыше 151 нг/мл (возрастает в 1,01 раза при каждом последующем увеличении концентрации на 1 нг/мл) и значении индекса объёма ЛП к ППТ свыше 38 мл/м² (возрастает в 1,5 раза при каждом последующем увеличении на 1 мл/м²).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, кардиальный фиброз, матриксная металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор металлопротеиназ-1, С-концевой пропептид проколлагена I типа, прогнозирование.

Abstract

To evaluate the prognostic significance of markers of fibrosis in the risk of transition persistent atrial fibrillation in chronic form. It was revealed that the performance of remodeling of the left atrium (the level of PICP, TIMP-1, and the index of the PL to the BSA) have predictive value in the risk of progression of AF. The risk of transition to a chronic form of arrhythmia increases as the concentration of PICP over 133 ng/ml (Se 70–73% and Sp 62–75%), at a concentration of TIMP-1 less than 490 ng/ml (Se 67–78%, Sp 69–75%) and index of LP to PPT than 32–34 ml/m² (Se 80%, Sp 77–83%). For patients with AF against hypertension risk relapsing forms of transition to permanent AF occurs when the level of PICP over 151 ng/ml (1.01 fold increases in each of the subsequent increase in the concentration of 1 ng/ml) and the value of the index volume ma LP PPT to over 38 ml/m² (by 1.5 times for each subsequent increase of 1 ml/m²).

Key words: atrial fibrillation, arterial hypertension, cardiac fibrosis, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1, C-terminal propeptide of procollagen type I, prediction.

ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, АГ — артериальная гипертония, ММП — матриксная металлопротеиназа, ТИМП — тканевый ингибитор металлопротеиназ, PICP — С-концевой пропептид проколлагена.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что ФП остаётся самой частой клинически значимой аритмией и важной медико-социальной проблемой, т.к. ассоциирована с пятикратным увеличением риска развития инсульта и двукратным увеличением риска общей смерти [4, 6]. Надо отметить, что большинство исследований направлены на прогнозирование риска осложнений ФП [2, 8], а вопросы первичной и вторичной профилактики ФП остаются нерешёнными [9, 10]. Поэтому актуальным на сегодняшний день является поиск предикторов возникновения, рецидивирования и хронизации аритмии с целью своевременного воздействия на возможные факторы риска и выбора определённой терапевтической стратегии для конкретного больного.

В литературе имеются отдельные публикации, посвящённые оценке основных факторов, определяющих стратегический выбор врача при рецидивирующей ФП в пользу контроля частоты или контроля над ритмом [1, 5]. В доступной литературе имеются данные о прогностической значимости индекса объёма ЛП к ППТ ($30,8 \pm 6,2$ мл/м²) в отношении успешной кардиоверсии у пациентов с рецидивирующей ФП [3].

Для маркёров фиброза (PICP, ММП-2, ТИМП-2) в качестве предикторов рецидива ФП и для отбора пациентов, нуждающихся в проведении радиочастотной абляции, прогностическая значимость не определена [7].

* Контакты. E-mail: grigoriadinata@mail.ru. Телефон: (342) 298-85-55

Цель работы: оценить прогностическую значимость маркёров кардиального фиброза в отношении риска перехода персистирующей ФП в хроническую форму.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 57 пациентов. В основную группу вошли 45 человек с ФП различной этиологии (15 человек с «идиопатической» ФП и 30 человек с ФП на фоне АГ), в группу сравнения — 12 практически здоровых. В группу с «идиопатической» ФП включались пациенты с документированной ФП, но без признаков АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета, тиреотоксикоза. Среди больных с ФП 35 пациентов имели персистирующую форму, 10 — хроническую. Средний возраст пациентов основной группы составил $54,5 \pm 5,6$ года, среди них 19 женщин (42%) и 26 мужчин (58%). У пациентов группы сравнения средний возраст составил $52,2 \pm 6,7$ года. Группы были сопоставимы по гендерному распределению (критерий Фишера, $p = 0,56$) и возрасту (U-критерий, $p = 0,16$).

Критериями исключения из исследования стали: возраст старше 70 лет; заболевания печени, хроническая болезнь почек, пневмофиброз и тяжёлая хроническая obstructивная болезнь лёгких, злокачественные опухоли, диффузные заболевания соединительной ткани; пациенты с установленным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором; ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии клапанные пороки сердца; острый миокардит; перикардит; нарушение функции щитовидной железы; больные с недостаточностью кровообращения более II функционального класса NYHA (IIA стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935) и фракцией выброса левого желудочка менее 45%; сахарный диабет; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

Всем больным проводилось общеклиническое обследование, эхокардиография с расширенной оценкой параметров ЛП, холтеровского мониторинга ЭКГ с оценкой variability сердечного ритма, длительное мониторирование АД, а также определение сывороточных маркёров кардиального фиброза. В качестве показателей кардиофиброза использовали количественное определение ММП-9, ТИМП-1 и РСР I типа в сыворотке крови. Забор крови проводился в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались, плазма замораживалась при температуре -20°C . Хранение плазмы при температурном режиме $-20-70^{\circ}\text{C}$ продолжалось не более 6 месяцев.

Уровни ММП-9, ТИМП-1, РСР в крови измеряли, используя энзимные иммунологические тест-системы. Определение РСР проводилось с использованием ди-

агностического набора «Metra CIPС EIA Kit» (Quidel Corporation, США) методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня ММП-9 применяли набор реагентов «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия). Уровень ТИМП-1 определяли с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия).

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного размаха Me [25; 75]. Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмана для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием. Далее была построена модель прогноза перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Построение модели прогноза перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную выполнено на основной группе из 45 пациентов с ФП: 30 — ФП на фоне АГ, 15 — «идиопатическая» ФП. Среди них у 10 пациентов наблюдалась перманентная ФП и у 35 человек — рецидивирующая форма ФП.

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и формой ФП был использован метод множественной регрессии. В многофакторный регрессионный анализ были включены следующие показатели: РСР, ТИМП-1, индекс объёма ЛП к ППТ и длительность аритмии. При этом значимая предикторная ценность определялась только для РСР, ТИМП-1, индекса объёма ЛП к ППТ ($F = 12,3$, $p < 0,001$), данные представлены в *табл. 1*.

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 0,757 + 0,001 * X_1 - 0,0006 * X_2 + 0,01 * X_3,$$

где: Y — зависимая переменная (форма ФП — рецидивирующая или перманентная), 0,757 — константный показатель, X_1 — концентрация РСР (нг/мл), X_2 — концентрация ТИМП-1, нг/мл, X_3 — индекс объёма ЛП к ППТ, мл/м².

Проведённый анализ множественной регрессии показывает, что ценными предикторами для прогнозирования перехода рецидивирующей ФП в перманентную форму являются РСР (предсказанные значения $0,90707 + 0,0240 * \text{РСР}$, корреляция $r = 0,70042$),

Таблица 1. Предикторная значимость показателей в отношении формы ФП

Показатель	БЕТА	Ст. ошибка БЕТА	В	t	ρ
Свободный член			0,757	3,32	0,002
ТИМП-1	-0,285	0,111	-0,0006	-2,56	0,01
РІСР	0,329	0,117	0,001	2,79	0,008
Индекс объёма ЛП к ППТ	0,467	0,117	0,01	3,96	0,0003
Стаж ФП	0,07	0,111	0,004	0,67	0,5

ТИМП-1 (предсказанные значения $1,7054 - 0,0009 \cdot$ ТИМП-1, корреляция $r = -0,5212$) и индекс объёма ЛП к ППТ (предсказанные значения $0,44035 + 0,02411 \cdot$ ИО ЛП к ППТ, корреляция $r = 0,80967$). При этом риск перехода ФП в перманентную форму возрастает с повышением концентрации РІСР, снижением концентрации ТИМП-1 и увеличением индекса объёма ЛП к ППТ.

Для возможности практического использования данных показателей в качестве предикторов хронизации аритмии необходимо оценить их диагностическую эффективность и определить конкретные пороговые значения.

С этой целью был проведён ROC-анализ и построены графики ROC-кривых. ROC-кривая графически отображает зависимость количества верно классифицированных истинно положительных результатов от количества ложноотрицательных, а также позволяет визуально оценить эффективность модели. Так, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели, и наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует полной неразличимости двух изучаемых классов. В данном случае для по-

строения графика мы использовали в качестве классифицируемой переменной форму ФП у пациентов основной группы (рецидивирующая или перманентная), а в качестве независимых переменных — значения РІСР, ТИМП-1 и индекса объёма ЛП к ППТ. Каждая ROC-кривая строится для каждого показателя в отдельности (рис. 1).

Оценку графических моделей, а также сравнение ROC-кривых между собой проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC), данные которой представлены в табл. 2. Согласно оценочной шкале, все описываемые ROC-кривые имеют AUC в интервале от 0,8 до 0,9 (0,818 для РІСР, 0,812 для ТИМП-1 и 0,844 для индекса объёма ЛП к ППТ, со значимым отличием от AUC = 0,5, $\rho = 0,0001$, $\rho = 0,02$ и $\rho = 0,0004$), что позволяет отнести их в категорию «очень хороших» моделей для прогнозирования перехода ФП из рецидивирующей в перманентную форму.

При сравнении ROC-кривых по значениям AUC не выявлено статистически значимых отличий ($\rho = 0,84$ для AUC РІСР и индекса объёма ЛП к ППТ, $\rho = 0,96$ для AUC РІСР и ТИМП-1, $\rho = 0,76$ для AUC ТИМП-1 и индекса объёма ЛП к ППТ), что говорит об их в равной степени значимой предикторной ценности (табл. 3).

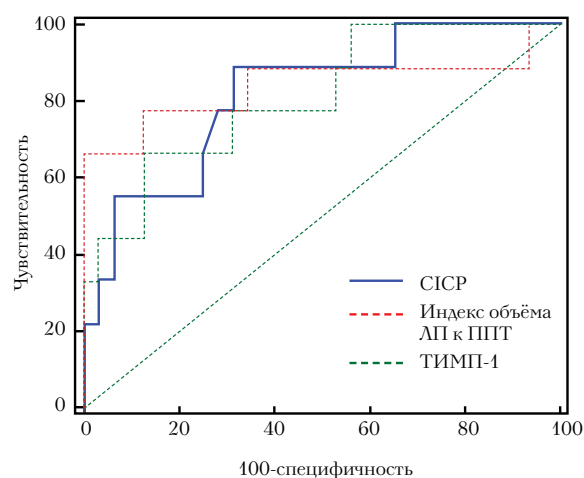


Рисунок 1. График ROC-кривой по значению РІСР, ТИМП-1 и индекса объёма ЛП к ППТ у пациентов с рецидивирующей и перманентной формами ФП

Для обеспечения возможности применения полученных данных в практической работе были определены пороговые значения РІСР, ТИМП-1 и индекса объёма ЛП к ППТ, при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемого показателя. Установлено, что в диапазоне значений РІСР от 128,4 до 133,2 нг/мл чувствительность 67–78% приближается к специфичности 72–75%. Пороговым значе-

Таблица 2. Шкала оценки качества модели по значению площади под ROC-кривой

Интервал для значений площади под ROC-кривой	Качество модели
0.9–1.0	Отличное
0.8–0.9	Очень хорошее
0.7–0.8	Хорошее
0.6–0.7	Среднее
0.5–0.6	Неудовлетворительное

Таблица 3. Характеристика ROC-кривых для P1СР, ТИМП-1 и индекса объёма ЛП

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от площади $\rho = 0,5$
P1СР	0,818	0,0812	0,666–0,921	0,0001
ТИМП-1	0,812	0,0837	0,696–0,938	0,0002
Индекс объёма ЛП к ППТ	0,844	0,106	0,660–0,917	0,0001

нием для ТИМП-1 является 467–490 нг/мл, когда чувствительность составляет 67–78%, а специфичность 69–75%. Точка разделения для индекса объёма ЛП к ППТ находится в пределах 32–34 мл/м² (чувствительность 80%, специфичность 77–83%).

Таким образом, P1СР, ТИМП-1 и индекс объёма ЛП к ППТ обладают предикторной ценностью в отношении предсказания перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную. Риск перехода аритмии в хроническую форму увеличивается при концентрации P1СР свыше 128–133 нг/мл (Se 70–73% и Sp 62–75%), при концентрации ТИМП-1 менее 490 нг/мл (Se 67–78%, Sp 69–75%) и при индексе объёма ЛП к ППТ свыше 32–34 мл/м² (Se 80%, Sp 77–83%).

Поскольку изучаемая нами зависимая переменная является бинарной (т.е. может иметь только 2 исхода — рецидивирующая или хроническая ФП), то для оценки вероятности наступления события для конкретного больного (в нашем случае — перехода ФП в перманентную форму) может быть использован метод логистической регрессии. Именно логит-преобразование позволяет найти наиболее подходящую модель для описания отношений между зависимой переменной и предикторами. При построении модели логистической регрессии значимую предикторную ценность сохранили только 2 показателя: P1СР и индекс объёма ЛП к ППТ, а ТИМП-1 был удалён из регрессионной модели из-за потери значимости (табл. 4).

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(\rho) = -8,79 + 0,01 * X_1 + 0,07 * X_2,$$

где: Logit(ρ) — логит вероятности (ρ) наступления события, в данном случае перехода ФП в перманентную форму, -8,79 — константный показатель, X_1 — концентрация P1СР (нг/мл), X_2 — индекс объёма ЛП к ППТ, мл/м².

Таблица 4. Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	ρ
Константа	-8,7898		
P1СР	0,010505	0,0050839	0,03
Индекс объёма ЛП к ППТ	0,16395	0,065753	0,01

Доказательствами пригодности данной модели являются следующие её характеристики: общая статистическая значимость — $\rho < 0,0001$ (т.е. используемые в модели переменные вносят значимый вклад в исход); процент правильно классифицируемых случаев составляет 90,24%, по данным ROC-анализа AUC для такой модели составляет 0,885 (95% ДИ от 0,747 до 0,963). Согласно данной модели отношение шансов для P1СР составляет 1,01 (95% ДИ 1,0005–1,0206, $\rho = 0,03$), для индекса объёма ЛП к ППТ отношение шансов – 1,19 (95% ДИ 1,0551–1,3469, $\rho = 0,004$).

Пример из практики

Пациент из группы с ФП на фоне АГ с рецидивирующей формой ФП имеет значение P1СР 290,4 нг/мл и индекс объёма ЛП к ППТ 42,9 мл/м². Уравнение логистической регрессии для него будет выглядеть следующим образом:

$$\text{Logit}(\rho) = -8,79 + 0,01 * 290,4 + 0,07 * 42,9 = -2,92$$

Далее для нахождения значения ρ — вероятности наступления события (его значения находятся в диапазоне от 0 до 1) используем таблицу для преобразования Logit(ρ). Согласно данным этой таблицы при Logit(ρ) = -2,92, $\rho = 0,05$, т.е. вероятность перехода в перманентную ФП составляет 0,05 (т.е. 5%). Таким образом, для данного пациента риск перехода ФП в перманентную форму очень низкий.

Вышеописанная модель объединяет пациентов с ФП различной этиологии, что может влиять на получаемый результат (ρ) — вероятности исхода. Поэтому был проведён анализ отдельно для 30 пациентов с ФП на фоне АГ, которая позволяет рассчитать вероятность перехода ФП в перманентную форму именно у пациентов с АГ.

В анализ включались такие данные, как возраст, стаж АГ, длительность аритмии, ФВ, ТИМП-1 и ММП-9, но значимость сохранили только P1СР и индекс объёма ЛП к ППТ.

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(\rho) = -19,36 + 0,02 * X_1 + 0,39 * X_2,$$

где: Logit(ρ) — логит вероятности (ρ) наступления события, в данном случае перехода ФП в перманентную форму, -19,36 — константный показатель, X_1 — концентрация P1СР (нг/мл), X_2 — индекс объёма ЛП к ППТ, мл/м².

Таблица 5. Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	Р
Константа	-19,36		
РІСР	0,02	0,008	0,04
Индекс объёма ЛП к ППТ	0,39	0,189	0,03

Доказательствами пригодности данной модели являются следующие её характеристики: общая статистическая значимость — $p < 0,0001$ (т.е. используемые в модели переменные вносят значимый вклад в исход); процент правильно классифицируемых случаев составляет 93,33%, по данным ROC-анализа AUC для такой модели составляет 0,974 (95% ДИ от 0,839 до 1,0), рисунок 5.1.8. Согласно данной модели, отношение шансов для РІСР составляет 1,01 (95% ДИ 1,0001–1,0345, $p = 0,04$), для индекса объёма ЛП к ППТ отношение шансов – 1,5 (95% ДИ 1,0176–2,1404, $p = 0,04$).

Чтобы определить пороговые значения для РІСР и индекса объёма ЛП к ППТ у пациентов с ФП на фоне АГ, мы нашли точку разделения для каждого из них. Риск перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную у пациентов с ФП на фоне АГ возникает при уровне РІСР свыше 151 нг/мл (Se 63%, Sp 70%) и значении индекса объёма ЛП к ППТ свыше 38 мл/м² (Se 78% Sp 81%). Теперь рассчитаем (p) — вероятность перехода рецидивирующей ФП в перманентную у того же пациента с ФП на фоне АГ. Уравнение для него будет выглядеть следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -19,36 + 0,02 * 290,4 + 0,39 * 42,9 = 2,3$$

Согласно данным таблицы 5 при $\text{Logit}(p) = 2,3$ $p = 0,91$, т.е. вероятность перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную составляет 91%. Таким образом, с учётом этиологии аритмии для данного пациента риск перехода ФП в перманентную форму становится очень высоким.

Полученная нами модель в отношении вероятности хронизации ФП позволяет учитывать у конкретного больного параметры, отражающие степень ремоделирования ЛП как на органном, так и на ультраструктурном уровне. Полученные результаты позволили выявить и доказать предикторную значимость маркёров фиброза в сочетании с эхокардиографическими параметрами в отношении риска перехода ФП в перманентную форму, что может быть полезным для выбора определённой терапевтической стратегии.

Выводы

1. Показатели ремоделирования ЛП (уровень РІСР, ТИМП-1 и индекс объёма ЛП к ППТ) обладают пре-

дикторной ценностью в отношении риска прогрессирования ФП.

2. Риск перехода аритмии в хроническую форму увеличивается при концентрации РІСР свыше 133 нг/мл (Se 70–73% и Sp 62–75%), при концентрации ТИМП-1 менее 490 нг/мл (Se 67–78%, Sp 69–75%) и при индексе объёма ЛП к ППТ свыше 32–34 мл/м² (Se 80%, Sp 77–83%).

3. Предикторную ценность при включении в модель логистической регрессии сохранили только уровень РІСР и индекс объёма ЛП. Для пациентов с ФП на фоне АГ риск перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную возникает при уровне РІСР свыше 151 нг/мл (возрастает в 1,01 раза при каждом последующем увеличении концентрации на 1 нг/мл) и значении индекса объёма ЛП к ППТ свыше 38 мл/м² (возрастает в 1,5 раза при каждом последующем увеличении на 1 мл/м²).

Ⓐ

Список литературы

1. Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Мозутова П.А. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования // Клиницист. 2011. № 3. С. 10–19.
2. Драпкина О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? // Российские медицинские вести. 2012. Т. 17, № 2. С. 17–26.
3. Akdemir B., Altekin R., Küçük M. et al. The significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy // Anadolu. Kardiyol. Derg. 2013. Vol. 13, № 1. P. 18–25.
4. Camm A., Kirchhof P., Lip G. et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2010 Version) // Eur. Heart J. 2010. Vol. 6. P. 1–61.
5. López B., González A., Varo N. et al. Biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // Hypertension. 2001. Vol. 38, № 5. P. 1222–1226.
6. Nguyen B., Fishbein M., Chen L. et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans // Heart Rhythm. 2009. Vol. 6, № 4. P. 454–460.
7. Okumura Y., Watanabe I., Nakai T. et al. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence // J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2011. Vol. 22, № 9. P. 987–993.
8. Pinto A., Tuttolomondo A., Casuccio A. et al. Immuno-inflammatory predictors of stroke at follow-up in patients with chronic non-valvular atrial fibrillation (NVAf) // Clin Sci (Lond). 2009. № 116.
9. Querejeta R., Lopez B., Gonzalez A. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin // Circulation. 2004. Vol. 110. P. 1263–1268.
10. Schnabel R. Can we predict the occurrence of atrial fibrillation // Clin. Cardiol. 2012. № 35, Suppl. 1. P. 5–9.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.