

На правах рукописи

Синяева Анна Сергеевна

**Факторы риска, показатели структурно-функционального состояния
миокарда, биомаркеры фиброза миокарда в оценке прогрессирования и
развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов
с впервые выявленной фибрилляцией предсердий**

3.1.20. Кардиология

Автореферат
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Рязань – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Филиппов Евгений Владимирович**

Официальные оппоненты:

Баранова Елена Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

Мазур Вера Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии и профессиональных болезней, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится 28 января 2026 года в ____ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.078.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9

С диссертацией можно ознакомиться в библиоцентре ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34, корп. 2) и на сайте www.rzgmu.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Н.Д. Мжаванадзе

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет около 1-2% [Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, 2021]. Данная аритмия ассоциируется с увеличением летальности от всех причин, риском развития инсульта и других тромбоэмболических осложнений у пациентов, приводит к развитию сердечной недостаточности, увеличению частоты госпитализаций, ухудшению качества жизни [Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии, 2021]. Ряд исследований продемонстрировали наличие связи между ФП и фиброзом миокарда. Прогрессирование фиброза миокарда ассоциировано с целым рядом заболеваний, таких как артериальная гипертензия, заболевания щитовидной железы, хроническая сердечная недостаточность, ожирение и сахарный диабет 2 типа. Эти заболевания могут оказывать влияние на состояние кардиомиоцитов, вызывать медленное, но прогрессирующее ремоделирование предсердий и повышать синтез цитокинов и коллагена в миокарде, что приводит к развитию прогрессирующего фиброза [Бабенко А.Ю., 2013; Гаглыева Д.А. и др., 2021; Ионин В.А. и др., 2014; Лебедев Д.И., 2021; Петракова Е.С., 2020; Тавровская Т.В. и др., 2009; Yin X. et al., 2023] и, как следствие, к развитию фибрилляции предсердий.

Исследования последнего десятилетия, направленные на изучение механизмов возникновения и прогрессирования ФП, показали значимость некоторых молекулярных маркеров фиброза в развитии данной патологии [Агибова Н.Е., 2017; Maiolino G., 2015; Nakao A. et al., 1997; K.T. Weber K.T. et al., 2013]. Несмотря на большое количество проводимых инструментальных и лабораторных исследований, их влияние на риск развития первичного эпизода

(впервые выявленной) фибрилляции предсердий остается дискуссионной. Достаточно высокая распространенность патологии и недостаточная чувствительность и специфичность диагностических методов исследования стали причинами для поиска новых стратегий диагностики, стратификации риска осложнений и понимания механизмов впервые выявленной ФП.

Определение ассоциации между факторами риска, цитокинами, как маркерами обмена коллагена и степенью фиброза миокарда, а также использование маркеров фиброза с целью оценки степени структурного ремоделирования предсердий и оценки прогнозирования течения фибрилляции предсердий, использование их как предикторов развития рецидива ФП является актуальной проблемой.

Цель исследования

Оценить значимость факторов риска, показателей структурно-функционального состояния и молекулярных биомаркеров фиброза миокарда в оценке прогрессирования и развития неблагоприятных исходов у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

Задачи исследования

1. Оценить структуру факторов риска и коморбидных состояний у больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, влияющих на неблагоприятные клинические исходы (смерть, рецидив/повторный/первичный инфаркт миокарда, инсульт, радио-частотная абляция, коронароангиография, повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт) .

2. Определить уровень сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена в крови у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

3. Проанализировать связь между уровнем маркеров фиброза миокарда и структурно-функциональным состоянием левого предсердия у крыс с индуцированным фиброзом миокарда.

4. Оценить уровень маркеров обмена коллагена в зависимости от

длительности эпизода нарушения ритма, а также от риска сохранения фибрилляции предсердий после попытки восстановления ритма у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

5. Охарактеризовать неблагоприятные клинические исходы в течение года у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий и определить связь с факторами риска, уровнем маркеров фиброза миокарда, характером медикаментозной терапии.

Научная новизна

Впервые исследован уровень трансформирующего фактора роста β (ТФР- β), галектина-3 у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий с целью комплексной оценки степени структурного ремоделирования предсердий у крыс и людей и прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

Впервые исследован уровень сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена в крови у крыс с индуцированным фиброзом миокарда и структурным ремоделированием сердца, впервые установлена взаимосвязь между показателями структурно-функционального состояния миокарда и маркерами фиброза у людей и крыс.

Впервые разработана прогностическая модель связи ТФР- β и риска неблагоприятных исходов, а также модель прогнозирования неблагоприятных клинических исходов у пациентов высокого риска с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

Теоретическая и практическая и значимость работы

Определяется важностью и актуальностью проблемы ФП и ее осложнений, а также сложностями инвазивной диагностики поиском новых точных методов неинвазивной диагностики фиброза миокарда. Полученные результаты позволят внедрить в клиническую практику маркеры фиброза с целью первичной диагностики степени фиброза во время впервые зарегистрированного эпизода фибрилляции предсердий, а в дальнейшем

спрогнозировать вероятность восстановления ритма и развития повторного эпизода нарушения ритма, а также стратифицировать риски развития осложнений. Результаты исследования внедрены в практическую деятельность терапевтического и кардиологического отделений ГБУ РО «Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко», ГБУ РО «Областная клиническая больница», используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе на кафедре поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики и кафедре факультетской терапии имени профессора В.Я. Гармаша ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. У больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий факторами риска, ассоциированными с неблагоприятными исходами, являются: ожирение, артериальная гипертензия, гемодинамически значимые пороки сердца, заболевания щитовидной железы.

2. Средний уровень ТФР- β повышен в крови у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий.

3. У крыс с индуцированной артериальной гипертензией определяется значимая взаимосвязь между уровнем ТФР- β и фиброзом миокарда, уровнем ТФР- β и размером ЛП.

4. У больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без значимых хронических неинфекционных заболеваний регистрируется умеренное увеличение левого предсердия. Степень увеличения ЛП коррелирует с уровнем ТФР- β .

5. Средний уровень ТФР- β выше у пациентов с сохраняющейся фибрилляцией предсердий, чем у пациентов с восстановленным синусовым ритмом.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования подтверждена достаточной выборкой пациентов (143 человека). Получение первичных данных, анализ и обработка статистического материала проведена непосредственно автором.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics V.30 , jamovi 2.3.

Результаты диссертационного исследования представлены на конференциях: Форум «Кардиология XII века: альянсы и потенциалы» (Томск, февраль 2023), X Международный образовательный форум «Российские дни сердца» (Санкт-Петербург, апрель 2023), I съезд терапевтов Центрального федерального округа, посвященный 80-летию федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Рязань, июнь 2023), 18-й национальный конгресс терапевтов (Рязань, 21.10.2023), Ежегодная научная конференция, посвященная десятилетию науки и технологии и 80-летию Рязанского государственного университета имени академика И.П. Павлова (Рязань, 06.12.2023), конференция «Неинфекционные заболевания в фокусе врача-терапевта» (Рязань, 18.12.2023), кардиологический форум «Практическая кардиология: достижения и перспективы» в рамках 8-й Всероссийской конференции РКО «Нижегородская зима» с международным участием (Нижний Новгород, 02-03.02.2024), конференция «День тромбоза» (Рязань, 14.03.2024), межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы терапии и ОВП» (Рязань, 15.05.2024), ежегодная научная конференция Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, посвященная 175-летию со дня получения им Нобелевской премии (Рязань, 19.12.2024), XIV Международный интернет-конгресс специалистов по внутренним болезням (10-13 февраля 2025), «День тромбоза» (Рязань, февраль 2025).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в организации и проведении всех этапов исследования: разработка протокола исследования и базы данных пациентов и животных; анализ первичной медицинской документации; отбор пациентов для включения в исследования; проведение общего осмотра

пациентов; организация проведения инструментальных и лабораторных методов обследования, в том числе забор крови для исследования маркеров фиброза и подготовка биоматериала к транспортировке в лабораторию; организация работы с животными; разработка метода экспериментального моделирования фиброза миокарда, измерение уровня артериального давления крысам, сбор крови для исследования маркеров фиброза миокарда. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка и интерпретация данных исследования; подготовка оригинальных и обзорных статей по теме диссертационного исследования к публикации в журналах; подготовка докладов на отечественных и зарубежных научных конгрессах.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 1 из которых – в издании, входящем в международную цитатно-аналитическую базу данных Scopus, получено 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных и 2 патента РФ на изобретение.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа имеет классическую структуру и включает: введение, 3 главы, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы, список сокращений и список литературы, содержащий 129 источников. Диссертация изложена на 117 страницах машинописного текста, иллюстрирована 75 таблицами, 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проводилось в 3 этапа. Первый этап – пилотное исследование, включившее 78 пациентов с впервые выявленной ФП и ХНИЗ от 18 лет и старше, госпитализированных в ГБУ РО ОККД в 2019-2020 гг., второй этап – пилотное исследование на крысах с модифицированной артериальной

гипертензией, третий этап – исследование, включившее 143 пациента от 18 лет и старше с верифицированной впервые выявленной ФП, госпитализированных в ГБУ РО ОККД в 2020-2021 гг., среди которых 50 больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий без ХНИЗ.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №1 от 12.09.2022). Для решения задач научно-исследовательской работы использовались следующие методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), количественное определение в сыворотки крови биохимических маркеров (галектин-3, ТФР-β).

Для крыс линии Wistar проведено измерение АД аппаратом MRBP system, анализ сыворотки крови на биохимические маркеры (галектин-3, ТФР-β). Морфометрическое исследование проводилось с помощью программы «Видеотест–Морфология 5.0».

Обработка данных проводилась с применением стандартного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics V.30 и статистической программы Jamovi 2021 для персонального компьютера, включая методы параметрического и непараметрического анализа. Проверка параметров на нормальность распределения признаков проводили по критерию p Шапиро-Уилка. Нормальным распределение считалось при $p > 0,05$. Описательная статистика использовалась для характеристики результатов исследования. Исходные количественные переменные представлены в виде среднего арифметического значения $(M) \pm$, среднеквадратичное отклонение (SD) для нормально распределенных критериев или медианы (Me) с интерквартильным размахом 25–75 процентиль при распределении, существенно отличном от нормального. Средние ранги сравнивались при помощи критерия Манна-Уитни. При сравнении групп различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Различия между экспериментальной и контрольной группой оценивались согласно точному тесту Фишера ($p < 0,05$). При анализе взаимосвязи признаков

пользовались методом анализа корреляций Пирсона (при распределении близком к нормальному) или Спирмена (в противоположном случае). Корреляция между признаками считалась значимой при $p < 0,05$. Зависимость между признаками оценивалась при помощи бинарной логистической регрессии и множественной логистической регрессии. Регрессионная модель считалась значимой при $p < 0,05$. Определялась чувствительность и специфичной модели. Регрессионные коэффициенты использовались для оценки вариации между двумя зависимыми переменными. Связь между факторами риска и клиническими исходами оценивалась с помощью критерия относительного риска с 95% доверительным интервалом. Оценка шансов использовалась для уточнения вероятности возникновения неблагоприятных исходов у пациентов с 95% доверительным интервалом. ROC анализ использовался для построения ROC кривой, площадь под которой говорила о достоверности результатов исследования. ROC анализ использовался для определения точки cut-off (критическая точка).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов пилотного исследования

В пилотное исследование было включено 78 пациентов с впервые зарегистрированной фибрилляцией предсердий. Средний возраст пациентов составил $63,0 \pm 11,1$ лет, большинство пациентов было женского пола 53,25% (42 человека).

Среди факторов риска развития ФП чаще встречались артериальная гипертензия 76 пациентов (97,4%), избыточная масса тела 43 человека (55,1%) и ожирение 32 человека (41%), а также исходно высокая ЧСС у 25 пациентов (32,1%). Средний уровень ТФР- β составил $40,5 \pm 20,4$ нг/мл, средний уровень галектина-3 $18,6 [13,4; 23,6]$ нг/мл у пациентов с ХНИЗ.

По данным исследования, проводилась медикаментозная кардиоверсия у 56 пациентов (74,7%), электрическая кардиоверсия у 14 пациентов (18,7%), спонтанное восстановление ритма произошло у 5 (6,7%) пациентов. Большинство пациентов имели низкий риск кровотечений 65 (83,4%), высокий

риск инсульта имели 41 (52,6%).

У пациентов с неблагоприятными клиническим исходами уровни ТФР- β были выше (среднее значение 41,2 нг/мл), чем у пациентов без исходов (среднее значение 33 нг/мл) ($U=17$, $p<0,049$). При пароксизме более 48 часов среднее значение 37,4 нг/мл, менее 48 часов среднее значение 45,5 нг/мл ($U=459$, $p=0,024^*$).

Пилотное исследование на крысах с индуцированным фиброзом

С целью оценки ассоциаций маркеров фиброза при фиброзе миокарда, было проведено экспериментальное моделирование фиброза миокарда у интактных крыс.

Уровень ТФР- β у крыс контрольной группы ($11,3\pm3,74$) статистически значимо отличается от уровня ТФР- β у крыс группы эксперимента ($13,4\pm4,19$) ($p<0,01$), также как и по уровню галектина-3 в контрольной ($4,4[3,5; 4,6]$) и экспериментальных группах ($3,7 [3,7; 5,7]$) ($p < 0,05$).

Площадь под ROC-кривой, которая соответствует взаимосвязи уровня ТФР- β и размера кардиомиоцита ЛП, составила 0,842. Площадь под ROC-кривой, соответствующая взаимосвязи ТФР- β и фиброза ЛП, составила 0,868. Полученные модели были статистически значимы. При ТФР- β равном или превышающим 10,57 нг/мл ассоциировалось развитие гипертрофии кардиомиоцитов ЛП. Чувствительность и специфичность метода составили 100% и 75% соответственно (Рисунок 1).

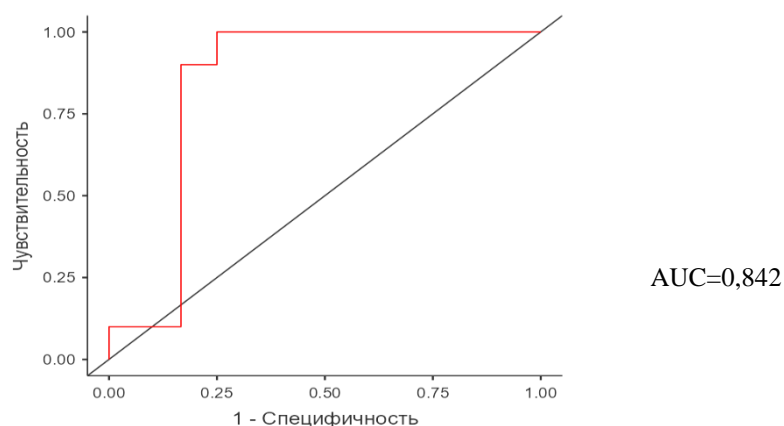


Рисунок 1 – ROC-кривая зависимости уровня ТФР- β и размера кардиомиоцита ЛП

При ТФР- β равном или превышающим 13 нг/мл ассоциировалось развитие фиброза ЛП. Чувствительность и специфичность метода составили 76,92% и 88,89% соответственно (Рисунок 2).

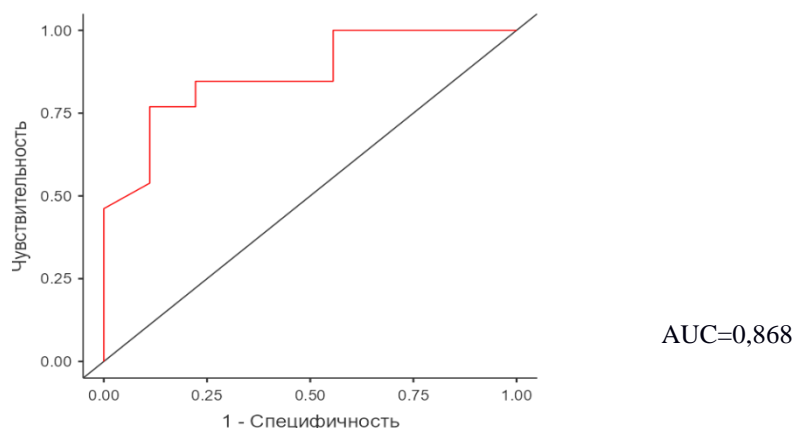


Рисунок 2 – ROC-кривая зависимости уровня ТФР- β и фиброза ЛП

Таким образом, экспериментальное исследование подтверждает ассоциации маркеров фиброза с фиброзом миокарда.

Основные клинико-демографические характеристики пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий

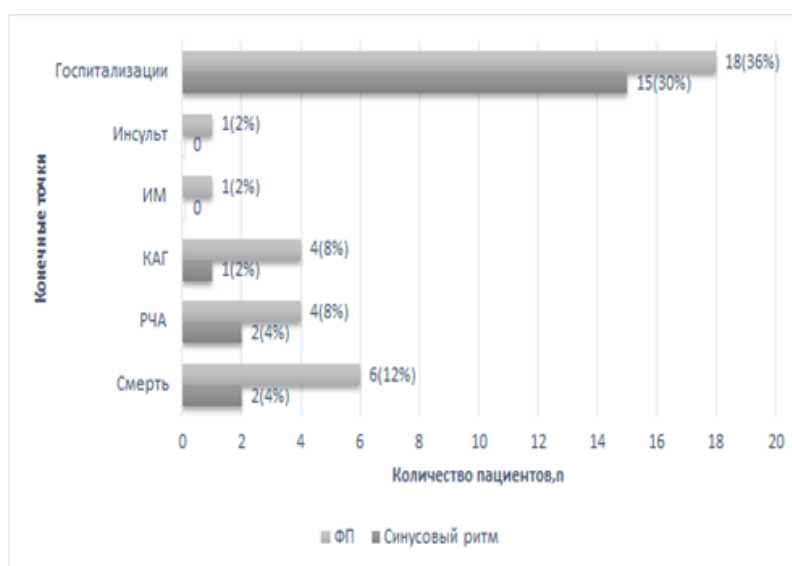
В исследование было включено 143 пациента: 54,5% (78) мужчин и 45,5% (65) женщин. Средний возраст пациентов с впервые выявленной ФП, участвовавших в исследовании составил 67,0 [59,5; 74,0] лет.

Наиболее часто зарегистрированными заболеваниями у пациентов с впервые выявленной ФП были: артериальная гипертензия 106 человек (74,1%), ожирение 60 человек (42%), ишемическая болезнь сердца 34 человека (23,8%).

Выраженные клинические симптомы были у 43,4% пациентов, минимальные – у 53,8 %, у 2,8 % ФП носила бессимптомный характер. Во время госпитализации пациентам проводилась попытка восстановления ритма. Электрическая кардиоверсия проводилась 28 (19,6%) пациентам, медикаментозная кардиоверсия 108 (75,5%) пациентам, спонтанная кардиоверсия зарегистрирована у 7 (4,9%) пациентов. Оценка риска инсульта в популяции пациентов показала, что 5,6% пациентов имели низкий риск (0-1 балла), 16,1% пациентов – два балла, 78,3% пациентов 3 и более баллов. По

шкале HAS–BLED на момент госпитализации 77,6% пациентов имели низкий риск кровотечений (менее 3 баллов), 22,4% пациентов имели высокий риск кровотечений.

При анализе конечных точек выявлено, что у пациентов с сохраняющейся ФП чаще наблюдались такие исходы, как смерть (4,2%), проведение радиочастотной абляции (2,8%), коронароангиография (2,8%), инсульт (0,7%) и инфаркт миокарда (0,7%) по сравнению с пациентами с правильным ритмом, при этом, по всем показателям клинических исходов наблюдались значимые корреляции ($p < 0,05$) (Рисунок 3).



($p < 0,05$)

Рисунок 3 – Анализ зависимости конечных точек с характеристикой ритма
Примечание – значимость при $*p < 0,05$

Определение влияния выраженности симптомов ФП на риск сохранения ФП, после попытки восстановления ритма у пациентов с впервые выявленной ФП оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии. Модель была значимой $\chi^2(4)=9,77$, $p=0,045$. По обеим категориям исходов (синусовый ритм и фибрилляция предсердий) 72,7% случаев были точно классифицированы, специфичность (100%) превышала чувствительность (97,1%). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, выраженность клинических симптомов имеет прямую связь с характеристикой восстановления ритма. Чем выраженнее клиническая симптоматика, тем выше риск рецидива фибрилляции предсердий. При сравнении клиники I класса ($n=7$) EHRA с IIa ($n=52$) ($p=0,244$)

и Пб (n= 25) (p=0,321) достоверных различий не выявлено. Выраженность симптомов III класса EHRA по сравнению с I приводит к достоверному увеличению риска рецидива фибрилляции предсердий в 13,3 раз (95% ДИ: 1,49-169,50). Выраженность симптомов IV класса EHRA, по сравнению с I, приводит к достоверному увеличению риска рецидива фибрилляции предсердий в 6,5 раз (95% ДИ: 1,212-34,85).

Определение влияния характеристики восстановления ритма на клинические исходы у пациентов с впервые выявленной ФП оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии. Модель была значимой $\chi^2(1)=6,68$, $p=0,010$. По обеим категориям исходов (наличие и отсутствие клинических исходов) 3,5% случаев были точно классифицированы, специфичность (6,26%) превышала чувствительность (4,6%). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, наличие клинических исходов, имеет прямую связь с характеристикой восстановления ритма ОШ 2,674 95% ДИ [1,263;5,56] ($p=0,01$).

Для определения ассоциаций между назначенной антикоагулянтной терапией и клиническими исходами у пациентов с впервые выявленной ФП использовалась бинарная логистическая регрессия. Модель была значимой $\chi^2(1)=18,8$, $p<0,001$.

По обеим категориям исходов (наличие и отсутствие клинических исходов) 9,97% случаев были точно классифицированы, специфичность анализа (12,4%) превышала чувствительность (16,9%). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, назначение антикоагулянтной терапии, имеет прямую, но не значимую связь с клиническими исходами ($p=0,985$), а модель в целом имеет достаточно низкую точность.

Для определения влияния высокого риска инсульта по шкале CHA2DS2-VASc на клинические исходы у пациентов с впервые выявленной ФП использовалась бинарная логистическая регрессия. Модель была значимой $\chi^2(1)=33,5$, $p<0,001$. По обеим категориям исходов (наличие и отсутствие клинических исходов) 17,8% случаев были точно классифицированы,

специфичность (21%) превышала чувствительность (28,6%). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, высокий риск инсульта по шкале CHA2DS2–VASc, имеет прямую, но не значимую связь с клиническими исходами ($p=0,988$), а модель в целом имеет достаточно низкую точность.

Клинико-демографические характеристики когорты пациентов с впервые зарегистрированной фибрилляцией предсердий без тяжелых хронических инфекционных заболеваний

В исследование включили 50 пациентов, средний возраст составил $64,2 \pm 10,0$ лет. Большинство пациентов было старше 60 лет (62%). Из 50 пациентов 40% были женщины, $n=20$ и 60% составили мужчины $n=30$. При исследовании уровня маркеров фиброза миокарда у пациентов с впервые выявленной ФП, определено, что средний уровень ТФР- β был на уровне 7,03 [5,62; 8,58] нг/мл, галектина-3 на уровне 33,9 [25,1; 47] нг/мл.

По данным исследования медикаментозная кардиоверсия была проведена 38 пациентам (76%), электрическая кардиоверсия 7 пациентам (14%), спонтанное восстановление ритма произошло у 5 (10%) пациентов.

При оценке риска инсульта выявлено, что средний балл по шкале CHA2DS2–VASc был 1,92, большинство пациентов было с высоким риском развития инсульта 27 (54%). При оценке риска кровотечений по шкале HAS–BLED средний балл был 1,58 (0,785), при этом большинство пациентов были с низким риском кровотечений 45 (90%).

За время исследования были зарегистрированы следующие клинические исходы: сердечно-сосудистые события: инфаркт миокарда 1 пациент (2%), инсульт 1 пациент (2%), госпитализации по поводу нарушения ритма 3 пациента (6%), процедуры коронароангиографии 5 человек (10%), радиочастотной абляции 5 человек (10%) и смерть 0%.

У пациентов с синусовым ритмом средний уровень ТФР- β составил 5,05 [4,37; 5,57] нг/мл, а уровень ТФР- β у пациентов с фибрилляцией предсердий 7,71 [7,01; 9,73] нг/мл. Уровень молекулярного галектина-3 был незначительно выше в группе пациентов с фибрилляцией предсердий 34 [25,3; 42,3] нг/мл, по

сравнению с пациентами с синусовым ритмом 33,9 [24,9; 57,4] нг/мл.

При оценке матрицы зависимости антикоагулянтной терапии с клиническими исходами выявлена достоверная корреляция между этими показателями ($n=20$, $n=7$) ($p=0,024$). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, применение антикоагулянтной терапии у пациентов, имеет прямую связь с клиническими исходами. Высокая частота назначения антикоагулянтной терапии приводит к уменьшению риска неблагоприятных клинических исходов в 6,458 раз (95% ДИ: 1, 1-37,92) ($p=0,039$).

В исследовании рассчитывался относительный риск развития неблагоприятных исходов в зависимости от факторов риска (Таблица 1).

Таблица 1 – Вклад факторов риска в относительный риск развития неблагоприятного клинического исхода

Фактор	Значение n (%)	ОР	95%ДИ	p
Курение	23 (46%)	1,086	[0,694;1,7]	$p = 0,72$
Злоупотребление алкоголем n, %	7 (14%)	1,024	[0,616; 1,7]	$p > 0,93$
Ожирение	38 (76%)	2,571	[1,241;5,327]	$p = 0,011^*$
Артериальная гипертензия	42 (84%)	3,214	[1,374;7,521]	$p = 0,0052^*$
Заболевания щитовидной железы	3 (6%)	1,516	[1,235;1,862]	$p = 0,0001^*$
Гемодинамически значимые пороки сердца	3 (6%)	1,469	[1,208;1,786]	$p = 0,0001^*$
Исходно высокая ЧСС	4 (8%)	1,045	[0,577; 1,894]	$p = 0,72$
Примечание – значимость при $*p<0,05$				

По данным исследования, наличие в анамнезе ожирения увеличивает относительный риск сохранения ФП после попытки восстановления ритма в 2,089 раз [1,144; 3,817], артериальной гипертензии в 6,585 раз [1,028; 42,183], заболеваний щитовидной железы в 2,368 раз [1,683; 3,333].

Для определения влияния повышенного ТФР- β и размера левого предсердия на исходы у пациентов с впервые выявленной ФП использовалась бинарная логистическая регрессия. Модель была значимой $\chi^2(2)=44,8$, $p<0,001$, при этом от 61,5% до 84,2% дисперсия шансов неблагоприятных исходов объяснялась предикторами (размером ЛП, повышенным уровнем ТФР- β). Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень ТФР- β имеет прямую связь с вероятностью неблагоприятного исхода. Высокий уровень

ТФР-β увеличивает шансы неблагоприятных исходов в 30,88 раза (95% ДИ: 0,837-86,02). При этом размер ЛП достоверно не увеличивал риск исходов ($p=0,86$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) * 100\% \quad (1)$$

$$z = -21,594 - 0,223 * \text{ХЛП} + 3,43 * \text{ХТФР}$$

где Р – вероятность наличия неблагоприятных клинических исходов (%),

ХЛП – наличие увеличения ЛП (0 – не увеличено, 1 – увеличено), ХТФР – уровень ТФР-β (нг/мл)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (1) определяет 84,2% дисперсии вероятности развития неблагоприятных исходов. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития неблагоприятного исхода и уровня ТФР-β, составила 0,991 (Рисунок 4). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). При ТФР-β, равном или превышающим 5,61 нг/мл прогнозировался высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов. Чувствительность и специфичность метода составили 96,7% и 76,5% соответственно.

Такая же кривая была получена при оценке взаимосвязи рисков повторных госпитализаций и уровня ТФР-β. Это связано с тем, что у 100% пациентов с повторными госпитализациями были неблагоприятные клинические исходы.

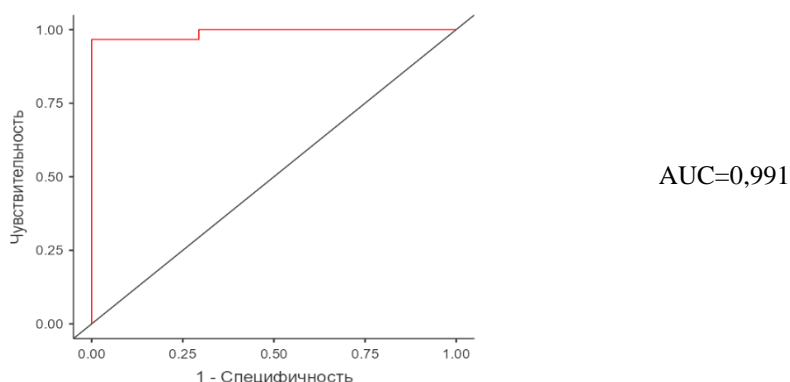


Рисунок 4 – ROC кривая взаимосвязи прогноза развития неблагоприятного исхода и уровня ТФР-β у пациентов с ФП без ХНИЗ

Определение влияния повышенного ТФР- β на количество госпитализаций у пациентов с впервые выявленной ФП оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии. Модель была значимой $\chi^2(1)=46,5$, $p<0,001$, при этом от 60,5% до 83,8% дисперсии шансов неблагоприятных исходов объяснялась предикторами (ТФР- β). По обеим категориям исходов (отсутствие и наличие госпитализаций) 90% случаев были точно классифицированы, чувствительность превышала специфичность. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, уровень ТФР- β имеет прямую связь с вероятностью повторных госпитализаций. Высокий уровень ТФР- β увеличивает шансы повторной госпитализации в 31,4 раза (95% ДИ: 2,48-397,39).

Определение влияния повышенного ТФР- β на характер восстановления ритма у пациентов с впервые выявленной ФП оценивалась с помощью бинарной логистической регрессии. Модель была статистически незначимой $\chi^2(1)=9,10e-4$, $p=0,976$. Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза восстановления ритма и уровня ТФР- β , составила 0,531. Полученная модель была статистически значимой. При ТФР- β , равном или превышающем 6,45 пг/мл прогнозировался высокий риск сохранения ФП, после попытки восстановления ритма. Чувствительность и специфичность метода составили 81,82% и 39,29% соответственно (Рисунок 5).

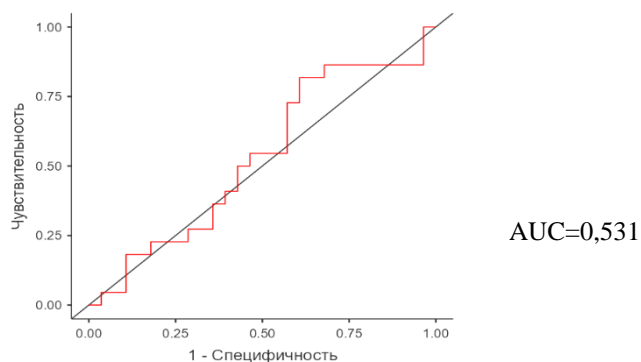


Рисунок 5 – ROC-кривая взаимосвязи прогноза восстановления ритма и уровня ТФР- β у пациентов с ФП без ХНИЗ

С целью оценки комплексного влияния факторов на риск

неблагоприятных исходов проведен регрессионный анализ. При наличии следующих факторов риска (наличие артериальной гипертензии, мужской пол, повышенный уровень ТФР-β, ожирение) пациента относили к группе высокого риска неблагоприятных исходов. Для определения значимости высокого риска на исходы у пациентов с впервые выявленной ФП использовалась бинарная логистическая регрессия. Модель была значимой $\chi^2(1)=32,4$, $p<0,001$, при этом от 47,6% до 65,9% дисперсии шансов неблагоприятных исходов объяснялось предикторами (наличием АГ, мужского пола, повышенного уровня ТФР-β).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, пациенты высокого риска имеют прямую связь с вероятностью неблагоприятного клинического исхода. Пациенты высокого риска имеют шансы неблагоприятных исходов в 89,6 раз больше, чем пациенты низкого риска (95% ДИ: 9,6-835,9).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель (2) определяет 65,9% дисперсии вероятности развития неблагоприятных исходов.

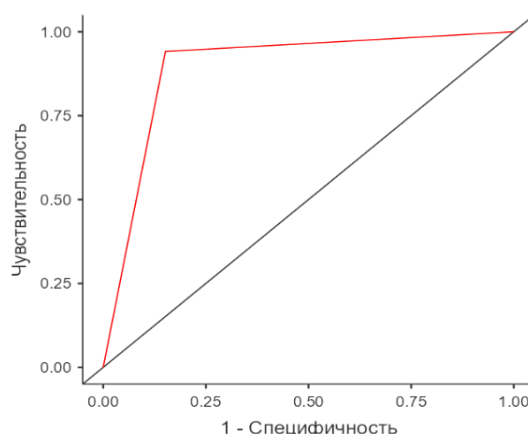
Наблюдаемая зависимость описывается уравнением регрессии:

$$P = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = -3,33 + 4,5 * x_{\text{ПВР}} \quad (2)$$

где P – вероятность наличия неблагоприятных клинических исходов (%); e – число Эйлера, равное 2,718; $x_{\text{ПВР}}$ – принадлежность к группе риска (0 – низкий риск, 1 – высокий риск)

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза развития неблагоприятного исхода и уровня ТФР-β, составила 0,895. Полученная модель была статистически значимой. Чувствительность и специфичность метода составили 94,1% и 84,8% соответственно (Рисунок 6). При ТФР-β равном или превышающем 6,52 нг/мл, пациента относили к группе высокого риска.



AUC=0,895

Рисунок 6 – ROC-кривая взаимосвязи прогноза неблагоприятных клинических исходов у пациентов высокого риска

Основные характеристики пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий, с ХНИЗ и без ХНИЗ.

В группу с ХНИЗ включены 78 пациентов, из них 36 мужчин и 42 женщины в возрасте от 18 лет, средний возраст $63,0 \pm 11,1$ лет. Контрольную группу составили 50 пациентов без тяжелых ХНИЗ (60% мужчин, 40% женщин). Средний возраст составил $64,2 \pm 10$ лет. У пациентов с ХНИЗ достоверно чаще встречались факторы риска: высокая ЧСС ($p=0,001$), ожирение ($p<0,001$) и артериальная гипертензия ($p<0,001$).

При оценке показателей биомаркеров фиброза миокарда выявлены значимые различия между уровнями ТФР- β и галектина-3 в группах с наличием и отсутствием ХНИЗ ($p<0,001$). У пациентов без ХНИЗ уровень ТФР- β 7,03 [5,62; 8,58], с ХНИЗ $40,5 \pm 20,4$. У пациентов без ХНИЗ уровень галектина-3 33,9 [25,1; 47], с ХНИЗ 18,6 [13,4; 23,6].

Выявлены различия в группах по количеству повторных госпитализаций (пациенты без ХНИЗ 29 (70%), пациенты с ХНИЗ 31 (47,4%) ($p=0,044$), по количеству смертельных исходов пациенты без ХНИЗ 0 (0%), пациенты с ХНИЗ 7 (8,9%)) ($p=0,042$), количеству процедур РЧА (пациенты без ХНИЗ 5 (10%), пациенты с ХНИЗ 16 (20,5%)) ($p=0,031$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенная аритмия, которая характеризуется высоким риском развития тромбоэмболических осложнений,

развитием инфаркта миокарда и инсульта. В основе такой клинически значимой аритмии лежит процесс диффузного фиброза миокарда.

На сегодняшний момент нет достоверного неинвазивного метода диагностики фиброза миокарда, который мог бы обладать прогностической силой, высокой чувствительностью и специфичностью, экономической доступностью и обоснованностью, клинической пользой, патофизиологической значимостью [U. Seeland et al., 2009].

На данном этапе интерес представляют неинвазивные маркеры фиброза миокарда. Биомаркеры могут применяться для диагностики, прогнозирования, оценки ответа на медицинское вмешательство. В последние годы описано значительное количество перспективных биомаркеров у пациентов с фибрилляцией предсердий, но немногие из них подтвердили возможность клинического применения.

Также, важным в диагностике фибрилляции предсердий является выявление предикторов неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Это позволит предотвратить развитие осложнений, снизить частоту повторных госпитализаций, тем самым, улучшить индивидуальный прогноз и качество жизни пациентов, уменьшить экономическую нагрузку на здравоохранение.

Вышеизложенные положения обуславливают актуальность и важность выполненной работы, в которой реализован комплексный подход к определению прогноза и исходов у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий с применением как стандартных критериев, так и высокочувствительных биохимических маркеров.

ВЫВОДЫ

1. У больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий факторами, увеличивающими риск неблагоприятных клинических исходов (смерть, рецидив/повторный/первичный ИМ, инсульт, РЧА, КАГ, повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт), являются: ожирение (ОР 2,571, 95% ДИ [1,241; 5,327]), артериальная гипертензия (ОР 3,214, 95% ДИ [1,374; 7,521]), гемодинамически значимые

пороки сердца (ОР 1,469 95% ДИ [1,208; 1,786]), заболевания щитовидной железы (ОР 1,516 95% ДИ [1,235; 1,862]).

2. У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий средний уровень маркеров синтеза коллагена ТФР-β составил 7,03 [5,62; 8,58] нг/мл. У пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий средний уровень маркеров деградации коллагена галектина-3 составил соответственно 33,9 [25,1; 47] нг/мл.

3. У крыс с индуцированным фиброзом миокарда выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем ТФР-β и размером кардиомиоцита ($r=0,590$, $p=0,004$), между уровнем ТФР-β и фиброзом ЛП ($r=0,627$, $p=0,002$), между размером кардиомиоцита ЛП и фиброзом миокарда ЛП ($r=0,602$, $p=0,002$).

4. Уровень ТФР-β выше у пациентов с сохраняющейся фибрилляцией предсердий (8,76 нг/мл), чем у пациентов с восстановленным синусовым ритмом (5,1 нг/мл) ($p=0,019$). По данным анализа значимых различий между длительностью фибрилляции предсердий и ТФР-β не выявлено ($p=0,187$).

5. При значении ТФР-β более 6,45 нг/мл имеется высокий риск сохранения ФП, после попытки восстановления синусового ритма. Пациенты группы высокого риска (с наличием АГ, ожирения, ТФР-β более 6,52 нг/мл, мужского пола) имеют шансы неблагоприятных исходов больше, чем пациенты низкого риска (ОШ 89,6, 95% ДИ: 9,6-835,9).

У пациентов, имеющих 1 и более госпитализаций по сердечно-сосудистой причине, уровень ТФР-β был достоверно выше, чем у пациентов не имеющих повторных госпитализаций ($p<0,01$). При ТФР-β более 5,61 нг/мл был высокий риск развития неблагоприятных клинических исходов (смерть, рецидив/повторный/первичный ИМ, инсульт, РЧА, КАГ, повторная госпитализация по поводу сердечно-сосудистых событий (инфаркт, инсульт)) (ОШ 30,88, 95% ДИ: 0,837-86,02).

Риск неблагоприятных клинических исходов в течение 12 месяцев описан следующим регрессионным уравнением: $z = -21,594 - 0,223 \cdot \text{ХЛП} +$

3,43*ХТФР, и в том числе, зависит от уровня ТФР-β. Риск развития неблагоприятных исходов в течении 12 месяцев в группе высокого риска, описывается следующим регрессионным уравнением: $z = -3,33 + 4,5 * \text{хПВР}$, и также зависит от значений ТФР-β.

6. Назначение антикоагулянтной терапии пациентам с впервые выявленной фибрилляцией предсердий приводило к уменьшению риска неблагоприятных клинических исходов в 6,5 раз (95% ДИ: 1,1-7,9). Пациентам с ХНИЗ и впервые выявленной фибрилляцией предсердий чаще назначались β-адреноблокаторы ($p=0,035$) и антиагреганты ($p<0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс лабораторного обследования пациентов с впервые выявленной ФП с наличием и отсутствием ХНИЗ необходимо включать оценку биомаркеров фиброза миокарда, в том числе, ТФР-β для оценки рисков неблагоприятных клинических исходов и рисков повторных госпитализаций по сердечно-сосудистой причине.

2. При значении ТФР-β более 6,52 нг/мл пациенты относятся к группе высокого риска неблагоприятных клинических исходов и требуют более тщательного диспансерного наблюдения с оценкой комплаентности.

3. При значении ТФР-β 6,45 нг/мл имеется высокий риск сохранения ФП, после попытки восстановления синусового ритма, что может определять стратегию ведения пациента с ФП на первоначальном этапе.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мосейчук, К.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / К.А. Мосейчук, **А.С. Синяева**, Е.В. Филиппов // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, № 5. – 14-18.
2. **Синяева, А.С.** Новые методы диагностики фиброза миокарда / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Боткинские чтения. Сборник тезисов всероссийского терапевтического конгресса с международным участием. Санкт-Петербург, 2023. – С. 256-257.
3. **Синяева, А.С.** Молекулярные пути прогрессирования фиброза миокарда. Возможности терапии / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // **Наука молодых (Eruditio Juvenium)**. – 2024. – Т. 12, № 3. – С. 478-487.
4. **Синяева, А.С.** Роль молекулярного пути трансформирующего фактора роста β в прогрессировании фиброза миокарда / А.С. Синяева, С.А. Щербакова // **Клиницист**. – 2024. – Т. 18, № 3. – С. 21-28.
5. **Синяева, А.С.** Портрет пациента с фибрилляцией предсердий / А.С. Синяева, Е.В.

Филиппов // Кардиологический вестник. – 2024. – Т. 19, № 2-2. – С. 123.

6. Морфологическое обоснование эффективности модификации способа моделирования ренальной артериальной гипертензии у крыс / В.В. Шеломенцев, **А.С. Синяева**, П.А. Бушманов, А.В. Кузин // В сборнике XIX Международной (XXVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 2024. – С.146.

7. Впервые выявленная фибрилляция предсердий у пациентов с коморбидной патологией / А.А. Никифоров, **А.С. Синяева**, О.В. Тихонова, Е.В. Филиппов // **РМЖ. Медицинское обозрение.** – 2025. – Т.9, № 1. – С. 12-17.

8. **Синяева, А.С.** Ассоциации факторов риска с исходами у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий / А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2025. – Т.14, № 2. – С. 32-40.

9. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2023621136. Данные клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования больных с впервые выявленной фибрилляцией предсердий / **Синяева А.С.**, Филиппов Е.В., Мосейчук К.А. Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – 2023620769; зарегистр. 25.03.2023; опубл. 07.04.2023.

10. Свидетельство о государственной регистрации базы данных RU 2025622019. База данных крыс стока Wistar при моделировании ренальной артериальной гипертензии / Шеломенцев В.В., **Синяева А.С.**, Бушманов П.А., Некрасова М.С., Черданцева Т.М., Филиппов Е.В., Тихонова Р.А. Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – 2025620891; зарегистр. 18.03.2025; опубл. 07.05.2025.11.

11. Патент на изобретение RU 2844636 С1. Способ автоматического определения площади фиброза миокарда / Тарасов А.С., Черданцева Т.М., Филиппов Е.В., Шеломенцев В.В., Бушманов П.А., Некрасова М.С., **Синяева А.С.** // Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.– 2025103824; зарегистр. 04.08.2025; опубл. 04.08.2025, бюл.№22

12. Патент на изобретение RU 2849286 С1 Способ прогнозирования риска неблагоприятных клинических исходов у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий / **Синяева А.С.**, Филиппов Е.В. // Правообладатель: ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.– 2025103836; зарегистр. 23.10.2025; опубл. 23.10.2025, бюл.№30

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ДАД – диастолическое артериальное давление
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ИМТ – индекс массы тела
КАГ – коронароангиография
КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка
КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка
ЛП – левое предсердие
РЧА – радиочастотная абляция
САД – систолическое артериальное давление
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТФР-β – трансформирующий фактор роста β
ФВ – фракция выброса
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – фактор риска
ХНИЗ - хронические неинфекционные заболевания
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХМ-ЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭКС – электрокардиостимулятор
ЭхоКГ – эхокардиография
ЭЦМ – эндоцитоплазматический матрикс