

Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий

А.И. Кочетков¹, И.Ю. Орлова^{1,2}, О.Д. Остроумова^{1,3,✉}, ostroumova.olga@mail.ru, М.В. Лопухина², А.В. Стародубова^{4,5}, Т.Н. Короткова⁴, И.В. Ворожко⁴, А.В. Ланда¹, А.И. Андрианов¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Введение. Фиброз миокарда часто встречается при фибрилляции предсердий (ФП), однако отсутствуют данные о его взаимосвязи со структурно-функциональным поражением сердца при различных формах последней.

Цель. Определить возможную связь между эхокардиографическими параметрами и уровнем в крови маркеров фиброза сердца (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P1CP; N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, P3NP; галектин-3; трансформирующий фактор роста бета-1, TGF-β1) у пациентов с различными формами ФП.

Материалы и методы. Включены 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП (медиана возраста 73 [65,8; 76] года) и 34 больных с персистирующей / постоянной формами ФП (медиана возраста 77,5 [67,5; 81,3] года). Всем участникам выполнена трансторакальная рутинная и спекл-трекинг эхокардиография (ЭхоКГ) и определены сывороточные уровни P1CP, P3NP, галектина-3 и TGF-β1.

Результаты. В группе персистирующей / постоянной ФП уровень P3NP коррелирует с E/e' сред. ($p = 0,048$, $R^2 = 0,117$), уровень P1CP – со стрейном левого предсердия (ЛП) ($p = 0,01$, $R^2 = 0,189$). Уровень галектина-3 ассоциировался в общей когорте пациентов с ФП и у больных с персистирующей / постоянной ФП с E/e' сред. ($p = 0,005$, $R^2 = 0,095$ и $p = 0,027$, $R^2 = 0,144$ соответственно), а у пациентов с пароксизмальной ФП – с глобальным продольным стрейном левого желудочка (ГПС ЛЖ) ($p = 0,044$, $R^2 = 0,084$). Уровень TGF-β1 коррелировал с E/e' сред. ($p = 0,013$, $R^2 = 0,074$) в общей когорте пациентов с ФП и ГПС ЛЖ ($p = 0,027$, $R^2 = 0,099$) в группе пароксизмальной ФП.

Выводы. Сывороточные уровни P1CP, P3NP, галектина-3 и TGF-β1 коррелируют со значениями E/e' сред., ГПС ЛЖ и стрейна ЛП. Комплексный подход, включающий стандартную ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, определение уровня биомаркеров фиброза в крови, может помочь точнее оценить степень фиброза сердца неинвазивным способом при различных формах ФП.

Ключевые слова: эхокардиографическое исследование, спекл-трекинг эхокардиография, фиброз миокарда, стрейн, С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа, галектин-3, трансформирующий фактор роста бета-1

Для цитирования: Кочетков АИ, Орлова ИЮ, Остроумова ОД, Лопухина МВ, Стародубова АВ, Короткова ТН, Ворожко ИВ, Ланда АВ, Андрианов АИ. Связь между биомаркерами фиброза и эхокардиографическими параметрами у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Медицинский совет.* 2024;18(6):170–179. <https://doi.org/10.21518/ms2024-167>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Connection between cardiac fibrosis biomarkers and echocardiography parameters in patients with various forms of atrial fibrillation

Aleksey I. Kochetkov¹, Irina Yu. Orlova^{1,2}, Olga D. Ostroumova^{1,3,✉}, ostroumova.olga@mail.ru, Mariya V. Lopukhina², Antonina V. Starodubova^{4,5}, Tatiana N. Korotkova⁴, Ilya V. Vorozhko⁴, Anatoly V. Landa¹, Aleksandr I. Andrianov¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. Myocardial fibrosis is often found in atrial fibrillation (AF), but there are no data on its relationship with structural and functional heart damage in various forms of the latter.

Aim. To determine the possible relationship between echocardiographic parameters and blood levels of cardiac fibrosis markers (C-terminal propeptide of procollagen type 1, PICP; N-terminal propeptide of procollagen type 1, P3NP; galectin 3; transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) in patients with different forms of AF.

Materials and methods. The study included 50 patients with paroxysmal AF (median age 73 [65.8;76] years, 34 (68%) women) and 34 patients with persistent/permanent forms of AF (median age 77.5 [67.5;81.3] years, 21 (62%) women). Transthoracic echocardiography was performed in all patients using the speckle tracking technique and serum levels of PICP, P3NP, galectin 3 and TGF- β 1 were determined.

Results. Serum P3NP correlate with E/e' media ($p=0.048$, $R^2 = 0.117$) in patients with persistent/permanent forms of AF. PICP level correlated with the average strain of the left atrium (LA) in patients with persistent/permanent forms of AF ($p = 0.01$, $R^2 = 0.189$). The blood level of galectin 3 correlated with E/e' media in the general cohort of patients with AF and in the group of patients with persistent/permanent forms of AF ($p = 0.005$, $R^2 = 0.095$ and $p = 0.027$, $R^2 = 0.144$, respectively), and with global longitudinal strain of the left ventricle (LV) – in the group of patients with paroxysmal AF ($p = 0.044$, $R^2 = 0.084$). The serum TGF- β 1 correlated with E/e' media ($p = 0.013$, $R^2 = 0.074$) in the general cohort of patients with AF and with values of the global longitudinal LV strain ($p = 0.027$, $R^2 = 0.099$) in the group of patients with paroxysmal AF.

Conclusions. Serum levels of PICP, P3NP, galectin-3 and TGF- β 1 correlate with the values of E/e' media, global longitudinal LV strain and average LA strain. An integrated approach, including standard echocardiography, Speckle Tracking echocardiography, and determination of the level of fibrosis biomarkers in the blood can help to more accurately assess the degree of cardiac fibrosis in a noninvasive way in patients with various forms of AF.

Keywords: atrial fibrillation, echocardiography, speckle tracking echocardiography, myocardial fibrosis, strain, procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP), procollagen type III N-terminal peptide (P3NP), galectin-3, transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1)

For citation: Kochetkov AI, Orlova IYu, Ostroumova OD, Lopukhina MV, Starodubova AV, Korotkova TN, Vorozhko IV, Landa AV, Andrianov AI. Connection between cardiac fibrosis biomarkers and echocardiography parameters in patients with various forms of atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(6):170–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-167>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность фибрилляции предсердий (ФП) как медицинской и социальной проблемы прежде всего обусловлена тем, что данное нарушение ритма сердца, являясь значимой причиной развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), острых нарушений мозгового кровообращения и других тромбоэмболических осложнений, ассоциируется с повышением сердечно-сосудистой смертности и смертности от любой причины; кроме того, вышеперечисленные осложнения ФП служат причиной стойкой инвалидизации лиц различного возраста, в том числе трудоспособного [1].

Патофизиологические механизмы развития осложнений и формирования полиморбидности у пациентов с ФП включают как традиционные факторы, такие как гиперактивность симпатической системы, повышение артериального давления (АД), сахарный диабет, дислипидемия и курение, так и нетрадиционные – воспаление, кальцификация сосудистой стенки, повышенная жесткость артерий и др. [1]. Эти факторы приводят к гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), поражению микроциркуляторного русла, кальцификации и фиброзу миокарда, способствующим повышению риска развития ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) [1].

Фиброз миокарда, характеризующийся повышенным отложением коллагена 1-го типа, а также активацией сердечных фибробластов и дифференцировкой их

в миофибробласты (их способность синтезировать коллаген в 2 раза больше), является распространенной патоморфологической находкой у пациентов с ФП [2]. Эти изменения приводят к формированию дисфункции миокарда, поскольку избыточное отложение внеклеточного матрикса обуславливает снижение податливости тканей и повышение жесткости миокарда [3]. Фиброз сердца также приводит к расширению его камер, гипертрофии кардиомиоцитов, апоптозу и развитию застойной сердечной недостаточности [1], следовательно, выявление потенциальных диагностических мишеней является важной целью для снижения заболеваемости и смертности пациентов с ФП.

Биопсия миокарда является золотым стандартом для количественной оценки фиброза миокарда, определяемого как избыток коллагеновых волокон в миокарде [4]. При длительно существующей ФП, а также при переходе пароксизмальной формы в персистирующую / постоянную, в миокарде происходит чрезмерное накопление коллагена 1-го типа в результате его ускоренного синтеза и сниженной деградации [4]. Поскольку биопсия миокарда является инвазивным и малодоступным методом, активно разрабатываются различные методы неинвазивной количественной оценки фиброза миокарда.

Для выявления структурных и функциональных изменений сердца, имеющих место при ФП, высокочувствительным и высокоспецифичным методом является эхокардиография (ЭхоКГ) [1]. Трансторакальная ЭхоКГ в реальной

клинической практике по праву считается доступным и высокоинформативным методом диагностики, однако для выявления ранних субклинических поражений структуры и функции миокарда были разработаны новые методы, такие как, например, двухмерная спекл-трекинг ЭхоКГ (*англ.* speckle tracking echocardiography) [5, 6]. Самый известный параметр, определяемый с помощью спекл-трекинг ЭхоКГ, – это глобальный продольный стрейн левого желудочка (ЛЖ), он имеет очень большую клиническую и прогностическую значимость для пациентов с ФП и/или ХБП и/или артериальной гипертензией (АГ), подтвержденный к настоящему времени в различных клинических исследованиях [7–10].

В последние годы широко изучается клиническая и прогностическая роль биомаркеров фиброза сердца, в частности, таких как С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (*англ.* procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1CP), N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (*англ.* procollagen type III N-terminal peptide, P3NP), галектин-3 (*англ.* galectin-3), трансформирующий фактор роста бета-1 (*англ.* transforming growth factor beta 1, TGF- β 1), матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы металлопротеиназы, р53-зависимая лигаза убиквитина E3, фактор роста соединительной ткани (*англ.* Connective Tissue Growth Factor, CTGF), корин (*син.* предсердный натрийуретический пептид-превращающий фермент), секреторные продукты мезенхимных стромальных клеток и ряд маркеров воспаления [11]. Определение их уровней в крови используется для неинвазивной оценки фиброза миокарда [11, 12], при этом в той или иной степени была подтверждена их клиническая значимость при различных сердечно-сосудистых заболеваниях и в общей популяции [13–18]. Так, например, уровень галектина-3 в сыворотке крови ассоциирован с ремоделированием тканей сердца по данным экспериментальных исследований на лабораторных животных, однако для проверки полученных научных данных необходимы дальнейшие клинические исследования на людях [13]. Кроме того, обнаружено, что некоторые биомаркеры фиброза миокарда, а именно P1CP, P3NP и галектин-3, ассоциированы с выраженностью соответствующих изменений в тканях сердца, выявленных с помощью различных лабораторных и инструментальных методов исследований [14, 15]. По данным недавно завершенных исследований, определение уровня биомаркеров фиброза миокарда в крови, может потенциально иметь значение для выработки дифференциальной тактики ведения пациентов при ряде сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, они могут помочь в отборе пациентов для назначения антифибротических препаратов [16–18].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования было определение возможной связи между эхокардиографическими параметрами и биомаркерами, ассоциированными с фиброзом сердца, такими как P1CP, P3NP, галектин-3 и TGF- β 1, у пациентов с различными формами (пароксизмальной, персистирующей, постоянной) ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (протокол №6 от 20.06.2023). Дизайн исследования: ретроспективное, одномоментное, в параллельных группах. Критерии включения: пациенты обоего пола в возрасте ≥ 18 лет с различными формами ФП неклапанной этиологии, подтвержденной при регистрации 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) и/или суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру, принимающие прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), у которых были выполнены рутинная трансторакальная и спекл-трекинг ЭхоКГ. Критерии невключения: возраст < 18 лет, беременность, лактация, пациенты с протезированными клапанами или митральным стенозом средней / тяжелой степени, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 15 мл/мин/1,73м² по CKD-EPI и/или клиренс креатинина (КК) по формуле Кокрофта-Голта < 15 мл/мин, обратимые причины ФП, клинически значимое кровотечение на момент включения, острый коронарный синдром в течение предшествующих 12 мес., состояния, сопровождающиеся существенным повышением риска геморрагических событий, наличие определенных сопутствующих заболеваний и состояний (системные заболевания соединительной ткани, заболевания крови, влияющие на гемостаз, онкологические заболевания, выраженная печеночная недостаточность (класс В и С по Чайлд-Пью), тяжелые психические расстройства. Все пациенты находились на лечении в отделениях кардиологического профиля ГБУЗ ГКБ имени Е.О. Мухина ДЗМ.

В конечном итоге в исследование были включены 50 пациентов с пароксизмальной формой ФП и 34 пациента с постоянной/персистирующей формами ФП. Частота сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов группы 2 была статистически значимо выше, чем у больных группы 1, других статистически значимых различий между группами по клиническим характеристикам не обнаружено (*табл. 1*).

ЭхоКГ проводилась при помощи ультразвукового сканера Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) и широкополосного секторного датчика S5-1 (1–5 МГц) по стандартной методике [19–22], измерение и трактовка показателей выполнялись в соответствии с рекомендациями ведущих зарубежных профессиональных сообществ [19–22]. Спекл-трекинг ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере Philips Epic7 (Philips Ultrasound, USA) с использованием широкополосного секторного датчика S5-1 (1–5 МГц) в соответствии с консенсусами и рекомендациями ведущих зарубежных профессиональных сообществ специалистов [22–24].

У всех пациентов в сыворотке крови анализировали концентрацию маркеров, ассоциированных с фиброзом миокарда, с использованием коммерчески доступных наборов реактивов – С-концевой пропептид проколлагена 1-го типа (набор производителя Cloud-Clone Corporation, США, минимальная определяемая концентрация менее 25,3 пг/мл), N-концевой пропептид проколлагена 3-го типа (набор производителя Cloud-Clone

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование
Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

Параметр	Все пациенты с ФП n = 84	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 50	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1-2
Возраст, годы, Ме [Q1; Q3]	73 [66; 79,8]	73 [65,8; 76]	77,5 [67,5; 81,3]	0,14
Мужчины, абс. (%) / женщины, абс. (%)	29 (34,5%) / 55 (65,5%)	16 (32%) / 34 (68%)	13 (38%) / 21 (62%)	0,64
Длительность ФП, мес., Ме [Q1; Q3]	24 [2; 120]	18,5 [2; 51]	60 [2,5; 120]	0,24
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q1; Q3]	28,4 [24,8; 32,5]	28,3 [24,4; 32,5]	28,8 [25,0; 32,4]	0,83
АД при поступлении, мм рт.ст., Ме [Q1; Q3]	130,0 [120,0; 135,0]	130,0 [122,0; 136,3]	124,5 [120; 136,25]	0,12
Систолическое	80,0 [70,0; 84,3]	80,0 [70,0; 82,8]	80,0 [70,0; 85,8]	0,83
Диастолическое				
ЧСС при поступлении, уд./мин., Ме [Q1; Q3]	76,0 [67; 88]	70,0 [62,8; 76,0]	87,5 [79,5; 98,0]	<0,001*
Гемоглобин, г/л, Ме [Q1; Q3]	134 [124; 145,8]	134 [122; 145]	132 [125; 149]	0,63
Креатинин, мкмоль/л, Ме [Q1; Q3]	88,7 [79,4; 109,8]	85 [78,3; 107,2]	97 [82,4; 114,7]	0,11
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , Ме [Q1; Q3]	58,5 [47,4; 68,4]	61,71 [51,3; 69,3]	53,27 [45,4; 67,8]	0,19
Артериальная гипертензия, абс. (%)	80 (95%)	48 (96%)	32 (94,1%)	0,69
Инфаркт миокарда в анамнезе, абс. (%)	17 (20%)	10 (20%)	7 (20,6%)	0,95
Инсульт в анамнезе, абс. (%)	11 (13%)	6 (12%)	5 (14,7%)	0,72
Сахарный диабет 2 типа, абс. (%)	23 (27%)	10 (20%)	13 (38,2%)	0,07
ХБП, абс. (%)	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
ХСН, абс. (%)	54 (64%)	28 (56%)	26 (76,5%)	0,06
Ожирение, абс. (%)	34 (40%)	20 (40%)	14 (41,2%)	0,92

Примечания. * различия статистически значимы (p < 0,05); P1-2 – различия между 1-й и 2-й группами; АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений; Ме – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Corporation, США, минимальная определяемая концентрация менее 2,14 пг/мл), галектин-3 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация менее 0,6 нг/мл), трансформирующий фактор роста бета-1 (набор производителя Ray Biotech Inc., Китай, минимальная определяемая концентрация менее 18 пг/мл). Концентрация всех четырех показателей определялась методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови в соответствии с протоколом и рекомендациями, изложенными в инструкциях производителя к наборам. Все образцы сыворотки крови были центрифугированы, аликвотированы с последующей заморозкой при -80 °С с последующим определением концентрации изучаемых биомаркеров с помощью вышеуказанных наборов иммуноферментного анализа (ELISA-Kit) [11]. После взятия крови в пробирку с красной или желтой крышечкой пробирку выдерживали 30 мин при комнатной температуре, а затем центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин. После центрифугирования одноразовой пипеткой отбирали не менее 500 мкл сыворотки (без следов гемолиза, т. е. образец должен был быть прозрачно-янтарного цвета; мутные хилезные и гемолизированные образцы не допускались к взятию)

в пробирку типа Эппендорф, штатив помещали в морозильную камеру при температуре -80 °С. Повторное размораживание / замораживание не допускалось.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics Base 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов ЭхоКГ свидетельствует о том, что у пациентов 2-й группы по сравнению с больными 1-й группы были статистически значимо меньше ФВ ЛЖ, глобальный продольный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), глобальный циркулярный стрейн ЛЖ (по абсолютному значению), усредненный стрейн левого предсердия (ЛП), E/e' лат., E/e' септ., E/e' сред., а также статистически значимо больше максимальный объем ЛП и индекс объема ЛП (табл. 2).

Уровни оцениваемых нами биомаркеров фиброза сердца в крови статистически значимо не различались между группами пациентов с пароксизмальной и персистирующей / постоянной формами ФП (табл. 3).

В результате проведения линейного регрессионного анализа у пациентов с ФП нами выявлен ряд

Таблица 2. Исходные эхокардиографические параметры пациентов, включенных в исследование (Me [Q1; Q3])
Table 2. Baseline echocardiographic parameters of patients included in the study (Me [Q1; Q3])

Параметр	Все пациенты с ФП n = 85	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 51	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1-2
ТМЖП, см	1,29 [1,19; 1,42]	1,30 [1,13; 1,42]	1,27 [1,19; 1,43]	0,99
ТЗС, см	0,96 [0,85; 1,07]	0,94 [0,84; 1,03]	1 [0,88; 1,11]	0,051
иММЛЖ, г/м ^{2,7}	52,8 [44,0; 61,6]	52,4 [44,2; 59,9]	57,0 [43,3; 64,4]	0,22
КДР, см	4,9 [4,6; 5,2]	4,8 [4,6; 5,2]	4,9 [4,6; 5,3]	0,39
КДО, мл	81,5 [68,6; 96,6]	82,6 [65,5; 94,8]	81,1 [70,9; 101,9]	0,98
ФВ, %	63,8 [58,6; 67,8]	66,0 [61,4; 71,4]	59,7 [48,6; 66,7]	<0,001*
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	-18,0 [-20,9; -14,9]	-19,7 [-22,5; -16,8]	-14,0 [-18,2; -9,1]	<0,001*
Глобальный циркулярный стрейн ЛЖ, %	-20,7 [-25,3; -15,2]	-22,3 [-26,3; -19,1]	-15,2 [-21,8; -11,0]	<0,001*
E/e' лат.	9,4 [6,5; 12,5]	10,7 [7,5; 14,3]	7,6 [5,5; 9,8]	0,001*
E/e' септ.	13,0 [8,9; 17,6]	14,0 [10,3; 17,9]	10,2 [8,5; 15,1]	0,042*
E/e' сред.	10,7 [7,8; 13,7]	11,3 [9,0; 15,2]	8,5 [6,7; 12,5]	0,007*
Максимальный объем ЛП, мл	67,9 [56,5; 87,6]	60,9 [55,1; 76,0]	81,1 [67,7; 111,1]	<0,001*
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38,0 [30,4; 45,9]	34,3 [27,4; 40,6]	41,8 [36,4; 53,1]	<0,001*
Усредненный стрейн ЛП, %	15,0 [6,9; 21,7]	20,9 [15,3; 26,2]	6,0 [5,2; 9,5]	<0,001*

Примечания. * различия статистически значимы (p < 0,05); P1-2 – различия между 1-й и 2-й группами; иММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие; Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

Таблица 3. Биомаркеры фиброза сердца у включенных в исследование пациентов с ФП (Me [Q1; Q3])
Table 3. Cardiac fibrosis biomarkers in patients with AF included in the study (Me [Q1; Q3])

Биомаркер	Все пациенты с ФП n = 85	Группа 1 Пароксизмальная форма ФП n = 51	Группа 2 Постоянная / персистирующая формы ФП n = 34	P1-2
N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа (procollagen type III N terminal propeptide, P1NP) нг/мл	24,13 [16,8; 32,48]	23,23 [15,42; 31,50]	25,67 [18,00; 37,79]	0,25
C-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа (procollagen type I carboxy-terminal propeptide, P1CP), нг/мл	81,50 [63,20; 114,50]	88,73 [66,63; 119,17]	73,84 [53,91; 107,98]	0,14
Галектин-3, нг/мл	2,03 [1,11; 12,53]	2,03 [1,14; 14,59]	2,19 [1,04; 11,90]	0,60
Трансформирующий фактор роста бета-1 (transforming growth factor beta 1, TGF-β1), нг/мл	1,41 [1,11; 3,33]	1,34 [0,99; 3,47]	1,43 [1,14; 3,18]	0,98

Примечания. Различия между группами статистически не значимы (p > 0,05); Me – медиана; Q1 – 25% процентиль; Q3 – 75% процентиль.

статистически значимых линейных взаимосвязей между уровнями биомаркеров фиброза миокарда в крови и эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую и диастолическую функцию левых отделов сердца (табл. 4). В общей когорте пациентов с ФП такая взаимосвязь была выявлена между E/e' сред. с одной стороны и уровнями галектина-3 и TGF-β1 в крови с другой стороны (табл. 4). В подгруппе пациентов с пароксизмальной формой ФП отмечена статистически значимая линейная связь между глобальным продольным стрейном ЛЖ и уровнем галектина-3 в крови. В подгруппе больных с персистирующей / постоянной

формами ФП отношение E/e' сред. статистически значимо коррелировало с уровнем галектина-3 и с уровнем P1NP в крови, а усредненный стрейн ЛП – с уровнем P1CP в крови (табл. 4).

Мы не обнаружили статистически значимых линейных корреляций между всеми 4 биомаркерами фиброза сердца с другими эхокардиографическими параметрами, в том числе толщиной задней стенки и межжелудочковой перегородки, индексом массы миокарда ЛЖ (иММЛЖ), ФВ ЛЖ, конечным диастолическим размером и объемом ЛЖ (КДО ЛЖ), максимальным объемом и индексом объема ЛП.

Таблица 4. Регрессионный анализ, эхокардиографические параметры и биомаркеры фиброза
Table 4. Regression analysis, echocardiographic parameters and fibrosis biomarkers

Параметр ЭхоКГ	РЗНР	Р1СР	Галектин-3	TGF- β 1
Все пациенты (n = 85)				
E/e' сред.	B = 0,113 β = 0,207 p = 0,060	B = 0,002 β = 0,017 p = 0,88	B = 0,292 β = 0,308 p = 0,005* R^2 = 0,095	B = 1,420 β = 0,273 p = 0,013* R^2 = 0,074
Пациенты с пароксизмальной формой ФП (n = 51)				
Глобальный продольный стрейн ЛЖ, %	B = 0,041 β = 0,140 p = 0,39	B = 0,012 β = 0,258 p = 0,074	B = 0,136 β = 0,290 p = 0,044* R^2 = 0,084	B = 0,791 β = 0,315 p = 0,027* R^2 = 0,099
Пациенты с персистирующей / постоянной формами ФП (n = 34)				
E/e' сред.	B = 0,124 β = 0,342 p = 0,048* R^2 = 0,117	B = 0,002 β = -0,025 p = 0,39	B = 0,264 β = 0,379 p = 0,027* R^2 = 0,144	B = 1,129 β = 0,280 p = 0,11
Усредненный стрейн ЛП, %	B = -0,065 β = -0,123 p = 0,49	B = 0,054 β = 0,435 p = 0,010* R^2 = 0,189	B = -0,158 β = -0,153 p = 0,39	B = -0,771 β = -0,130 p = 0,47

Примечания. * различия статистически значимы ($p < 0,05$); B – нестандартизированный коэффициент, β – стандартизированный коэффициент; ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ФП – фибрилляция предсердий, Р1СР – procollagen type I carboxy-terminal propeptide (С-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), РЗНР – procollagen type III N-terminal peptide (N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа), TGF- β 1 – transforming growth factor beta 1 (трансформирующий фактор роста бета-1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью данной работы было определить, связаны ли 4 биомаркера (Р1СР, РЗНР, галектин-3, TGF- β 1), которые, как известно, являются индикаторами фиброза органов, в том числе сердца, с эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую и диастолическую функцию левых отделов сердца, их ремоделирование у пациентов с различными формами ФП, и получить новые данные относительно этой популяции пациентов высокого риска развития инсульта и сердечной недостаточности.

РЗНР, продукт метаболизма коллагена 3-го типа, имеет прогностическое значение при сердечной недостаточности, постинфарктном кардиосклерозе, обладает прогностической значимостью для прогнозирования рисков при кардиохирургических вмешательствах у пациентов с ИБС; определение его уровней в крови также ассоциировано с частотой рецидива ФП после катетерной абляции [11, 25]. Однако имеющиеся литературные данные противоречивы: так, в недавно опубликованном исследовании было выявлено, что сывороточные значения РЗНР не коррелируют с частотой развития сердечной недостаточности и хронической болезни почек (ХБП) [26]. Нами обнаружено, что у пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП уровни РЗНР в крови коррелируют с E/e' сред., параметром, отражающим диастолическую функцию ЛЖ ($p = 0,048$, $R^2 = 0,117$). Уровни РЗНР не были ассоциированы со значениями глобального стрейна ЛЖ, усредненного стрейна ЛП, ФВ ЛЖ (характеризуют насосную функцию левых отделов сердца).

Доказано, что оценка уровня Р1СР, продукта метаболизма коллагена 1-го типа, полезна для диагностики и прогнозирования риска развития сердечной недостаточности и его значения коррелируют со значениями глобального продольного стрейна ЛЖ у пациентов с сахарным диабетом [27, 28]. По данным эндомиокардиальной биопсии Р1СР указывает на наличие коллагена 1-го типа, подтверждая гипотезу о том, что эта молекула может служить биомаркером сердечного фиброза [29]. В исследовании The Heart 'omics' in AGEing (HOMAGE), в котором участвовали пожилые пациенты с повышенным риском развития сердечной недостаточности, уровень Р1СР в крови, но не уровни РЗНР и галектина-3, были ассоциированы со структурными и функциональными изменениями миокарда [30]. Более того, по данным этого исследования, терапия спиронолактоном привела к снижению уровня Р1СР в крови и к улучшению диастолической функции ЛЖ, что свидетельствует о потенциальной пользе этого препарата [30]. У пациентов с различными стадиями ХБП более высокие уровни Р1СР были ассоциированы с увеличением отношения E/e' и давления наполнения ЛЖ, что указывает на потенциальную роль коллагена 1-го типа в формировании повышенной жесткости миокарда у этой категории больных [31, 32]. В нашем исследовании с помощью регрессионного анализа было установлено, что уровни Р1СР взаимосвязаны с усредненным стрейном ЛП у пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП ($p = 0,01$, $R^2 = 0,189$).

Результаты последних исследований иллюстрируют роль галектина-3, одного из маркеров воспаления, в развитии альдостерон-индуцированного фиброза сосудистой

стенки, его рассматривают в качестве нового прогностически значимого дополнительного биомаркера у пациентов с сердечной недостаточностью [33]: наряду с растворимым ST2 (член семейства рецепторов интерлейкина-1) он может быть предиктором госпитализации и смерти в этой популяции больных в дополнении к уровню натрийуретического пептида [34]. Поскольку галектин-3 считается профибротическим агентом и в почках, а его повышенные концентрации в плазме крови могут быть обнаружены до развития ХБП, уровни данного биомаркера в крови рассматриваются и как потенциальный прогностический фактор для оценки риска развития и прогрессирования ХБП [35]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA; целью исследования была оценка эффективности применения розувастатина у пациентов, находящихся на гемодиализе, с точки зрения выживаемости и частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий) в том числе изучалась возможная связь двух маркеров фиброза (галектина-3 и P1CP) с неблагоприятными исходами в данной популяции пациентов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в изучаемой популяции пациентов существует положительная связь между уровнями P1CP и галектина-3 в крови со смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью от всех причин [36]. Однако связь уровня галектина-3 с сердечно-сосудистыми событиями в других популяциях пациентов, в том числе у пациентов с ФП, менее очевидна, поскольку результаты проведенных исследований противоречивы [37, 38]. В нашем исследовании уровни галектина-3 в крови были взаимосвязаны в общей когорте пациентов с ФП и в группе больных с персистирующей / постоянной формами ФП с E/e' сред. ($p = 0,005$, $R^2 = 0,095$ и $p = 0,027$, $R^2 = 0,144$ соответственно), а в группе пациентов с пароксизмальной формой ФП – с глобальным продольным стрейном ЛЖ ($p = 0,044$, $R^2 = 0,084$).

Сывороточные уровни TGF-1 β , одного из главных провоспалительных цитокинов, рассматриваются в качестве возможного нового прогностического фактора у пациентов с ИБС [39]: так, например, было установлено, что больные с низким уровнем TGF-1 β (<6 нг/мл) имеют худший показатель выживаемости без сердечно-сосудистых событий и без коронарных вмешательств по сравнению с пациентами с высоким уровнем TGF-1 β (≥ 6 нг/мл) ($p < 0,05$) [39]. В доступной научной литературе имеются данные о прогностической значимости уровня TGF-1 β в крови в плане оценки риска развития ФП. Так, согласно метаанализу [40] (13 клинических исследований, 3 354 пациента) более высокий уровень этого маркера в плазме крови ассоциируется с повышенным риском развития ФП как при рассмотрении его в качестве непрерывной (стандартизованная разность средних 0,67; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–1,05), так и категориальной переменной (отношение шансов (ОШ) 1,01; 95% ДИ 1,01–1,02). В то же время в доступной

литературе отсутствуют данные о клинической значимости сывороточной концентрации TGF-1 β у пациентов с различными формами ФП. В настоящем исследовании мы выявили статистически значимую связь уровня TGF-1 β в крови с E/e' сред. ($p = 0,013$, $R^2 = 0,074$) в общей когорте пациентов с ФП и с глобальным продольным стрейном ЛЖ ($p = 0,027$, $R^2 = 0,099$) в группе больных с пароксизмальной формой ФП.

Принимая во внимание полученные нами и представленные в этой публикации данные, можно предположить, что комплексный подход к оценке выраженности фиброза сердца, включающий стандартную ЭхоКГ, спекл-трекинг ЭхоКГ, определение уровня биомаркеров фиброза в крови, могут помочь более точно оценить его выраженность неинвазивным способом у пациентов с различными формами ФП.

Ограничения этого исследования включают его дизайн: оно не является проспективным и рандомизированным, отсутствует контрольная группа пациентов без ФП, а поскольку исследование является одномоментным, невозможно определить причинно-следственную связь между анализируемыми параметрами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем исследовании оценивалась связь между 4 биомаркерами фиброза сердца (P1CP, P3NP, галектином-3 и TGF-1 β) и рядом эхокардиографических параметров у пациентов с различными формами ФП и было обнаружено, что сывороточные уровни P1CP, P3NP, галектина-3 и TGF-1 β коррелируют со значениями E/e' сред., глобальным продольным стрейном ЛЖ и усредненным стрейном ЛП. Так, в обследованной нами когорте пациентов с ФП была выявлена статистически значимая сильная положительная линейная взаимосвязь между уровнями галектина-3 и TGF-1 β с E/e' сред. Сходная взаимосвязь обнаружена и в подгруппе пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП (между уровнем галектина-3 и E/e' сред., а также P3NP с E/e' сред.). В подгруппе пациентов с персистирующей / постоянной формами ФП также установлена статистически значимая прямая линейная взаимосвязь между P1CP и усредненным стрейном ЛП, а в подгруппе больных с пароксизмальной формой ФП – между уровнями галектина-3 и TGF-1 β с глобальным продольным стрейном ЛЖ. Следовательно, в результате выполнения данного исследования нами была выделена группа потенциальных неинвазивных индикаторов фиброза миокарда, которые, по всей видимости, оказывают влияние как на систолическую, так и на диастолическую функцию миокарда. Для уточнения причинно-следственных взаимосвязей и уточнения прогностической значимости определения уровня биомаркеров фиброза сердца в крови у пациентов с различными формами ФП необходимо проведение дальнейших крупных клинических наблюдательных исследований.



Поступила / Received 18.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 04.04.2024
Принята в печать / Accepted 11.04.2024

1. Аракелян МГ, Бокерия ЛА, Васильева ЕЮ, Голицын СП, Голухова ЕЗ, Горев МВ и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4594. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, Golitsyn SP, Golukhova EZ, Gorev MV et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4594>.
2. Миклишанская СВ, Мазур НА, Шестакова НВ. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики. *Медицинский совет*. 2017;(12):75–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>.
Miklishanskaya SV, Mazur NA, Shestakova NV. Mechanisms for the formation myocardial fibrosis in norm and in certain cardiovascular diseases, how to diagnosed it. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(12):75–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-75-81>.
3. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:715258. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>.
4. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021;143(11):1157–1172. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686>.
5. Моллаева ДД, Машина ТВ, Мрикаев ДВ, Бердибеков БШ, Филатов АГ, Голухова ЕЗ. Современные методы ультразвуковой диагностики в оценке структурно-функционального ремоделирования левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология*. 2021;15(1):48–60. <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60>.
Mollaeva DD, Mashina TV, Mrikaev DV, Berdibekov BSH, Filatov AG, Golukhova EZ. Modern ultrasound techniques in the assessment of left atrium structural abnormalities in patients with atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2021;15(1):48–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1997-3187-2021-15-1-48-60>.
6. Пономаренко ИВ, Сукманова ИА, Санаева АК, Трубина ЕВ, Наренкова СО. Возможности speckle-tracking-эхокардиографии в диагностике субклинической дисфункции левого желудочка. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):22–29. <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29>.
Ponomarenko IV, Sukmanova IA, Sanaeva AK, Trubina EV, Narenkova SO. The possibilities of speckle-tracking echocardiography in the diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction. *Cardiology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):22–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29>.
7. Хадзегова АБ, Ющук ЕН, Габитова РГ, Синицына ИА, Иванова СВ, Васюк ЮА. Оценка систолической функции левого желудочка с помощью ультразвуковой технологии 2D-стрейн у больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(12):7–11. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>.
Khadzegova AB, Yuschuk EN, Gabitova RG, Sinitsina IA, Ivanova SV, Vasyuk Yu A. Assesment of the left ventricular systolic function with ultrasound 2D-strain technology in arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(12):7–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-12-7-11>.
8. Chimed S, Stassen J, Galloo X, Meucci MC, Knutti J, Delgado V et al. Prognostic Relevance of Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2023;202:30–40. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.06.058>.
9. Yamamoto J, Moroi M, Hayama H, Yamamoto M, Hara H, Hiroi Y. Prognostic Impact of Left Atrial Strain in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure With Atrial Fibrillation. *Circ J*. 2023;87(8):1085–1094. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-23-0238>.
10. Hassib M, Barssoum K, Kumar A, Agrawal A, Bansal A, Alreshq R et al. Atrial Speckle Tracking Echocardiography for Detecting Atrial Fibrillation in Cryptogenic Stroke: A Meta-Analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2023;48(10):101883. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101883>.
11. Ureche C, Dodi G, Covic A, Nedelcu A, Volovăț SR, Sascau RA et al. Connection between Cardiac Fibrosis Biomarkers and Echocardiography Parameters in Advanced Chronic Kidney Disease Patients. *J Clin Med*. 2023;12(8):3003. <https://doi.org/10.3390/jcm12083003>.
12. Ding Y, Wang Y, Zhang W, Jia Q, Wang X, Li Y et al. Roles of Biomarkers in Myocardial Fibrosis. *Aging Dis*. 2020;11(5):1157–1174. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0604>.
13. Hara A, Niwa M, Kanayama T, Noguchi K, Niwa A, Matsuo M et al. Galectin-3: A Potential Prognostic and Diagnostic Marker for Heart Disease and Detection of Early Stage Pathology. *Biomolecules*. 2020;10(9):1277. <https://doi.org/10.3390/biom10091277>.
14. Dupuy AM, Kuster N, Curinier C, Huet F, Plawecki M, Solecki K et al. Exploring collagen remodeling and regulation as prognosis biomarkers in stable heart failure. *Clin Chim Acta*. 2019;490:167–171. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.042>.
15. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: Insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):74–81. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr151>.
16. Ureche C, Nedelcu AE, Sascau RA, Statescu C, Kanbay M, Covic A. Role of collagen turnover biomarkers in the noninvasive assessment of myocardial fibrosis: An update. *Biomark Med*. 2020;14(13):1265–1275. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0298>.
17. Pellicori P, Ferreira JP, Mariottoni B, Brunner-La Rocca HP, Ahmed FZ, Verdonschot J et al. Effects of spironolactone on serum markers of fibrosis in people at high risk of developing heart failure: Rationale, design and baseline characteristics of a proof-of-concept, randomised, precision-medicine, prevention trial. The Heart OMICS in Aging (HOMAGE) trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(9):1711–1723. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1716>.
18. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, Claggett BL, Pieske B, Voors AA et al. Plasma Biomarkers Reflecting Profibrotic Processes in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: Data From the Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study. *Circ Heart Fail*. 2016;9(1):e002551. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002551>.
19. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afialo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
20. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1301–1310. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>.
21. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277–314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
22. Donal E, Lip GY, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355–383. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev354>.
23. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591–600. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev042>.
24. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications: endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):277–313. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>.
25. Ureche C, Nedelcu AE, Sascau RA, Statescu C, Kanbay M, Covic A. Role of collagen turnover biomarkers in the noninvasive assessment of myocardial fibrosis: an update. *Biomark Med*. 2020;14(13):1265–1275. <https://doi.org/10.2217/bmm-2020-0298>.
26. Lieb W, Song RJ, Xanthakis V, Vasan RS. Association of Circulating Tissue Inhibitor of Metalloproteinases-1 and Procollagen Type III Aminoterminal Peptide Levels With Incident Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(7):e011426. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011426>.
27. Demir S, Ede H, Kaplan M, Yavuz F, Yucel C, Kurt IH. The novel diagnostic marker in low-LVEF heart failure patients. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(7):421–424. <https://doi.org/10.4149/BLL.2018.076>.
28. Luneva EB, Vasileva AA, Karelkina EV, Boyarinova MA, Mikhaylov EN, Ryzhkov AV et al. Simple Predictors for Cardiac Fibrosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Circulating Biomarkers and Pulse Wave Velocity. *J Clin Med*. 2022;11(10):2843. <https://doi.org/10.3390/jcm11102843>.
29. Duprez DA, Gross MD, Kizer JR, Ix JH, Hundley WG, Jacobs DR Jr. Predictive Value of Collagen Biomarkers for Heart Failure With and Without Preserved Ejection Fraction: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Heart Assoc*. 2018;7(5):e007885. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007885>.
30. Kobayashi M, Girerd N, Ferreira JP, Kevin D, Huttin O, González A et al. The association between markers of type I collagen synthesis and echocardiographic response to spironolactone in patients at risk of heart failure: Findings from the HOMAGE trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1559–1568. <https://doi.org/10.1002/ehfj.2579>.

31. Eiros R, Romero-González G, Gavira JJ, Beloqui O, Colina I, Landecho MF et al. Does Chronic Kidney Disease Facilitate Malignant Myocardial Fibrosis in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction of Hypertensive Origin? *J Clin Med*. 2020;9(2):404. <https://doi.org/10.3390/jcm9020404>.
32. Su CT, Liu YW, Lin JW, Chen SI, Yang CS, Chen JH et al. Increased procollagen type I C-terminal peptide levels indicate diastolic dysfunction in end-stage renal disease patients undergoing maintenance dialysis therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(8):895–901. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2012.04.025>.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147–e239. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>.
34. Obokata M, Sunaga H, Ishida H, Ito K, Ogawa T, Ando Y et al. Independent and incremental prognostic value of novel cardiac biomarkers in chronic hemodialysis patients. *Am Heart J*. 2016;179:29–41. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.05.018>.
35. Rebholz CM, Selvin E, Liang M, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Aguilar D et al. Plasma galectin-3 levels are associated with the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(1):252–259. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.028>.
36. Salib M, Giererd S, Giererd N, März W, Scharnagl H, Massy ZA et al. Serum markers of fibrosis, cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients: The AURORA trial. *Clin Res Cardiol*. 2022;111(6):614–626. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01898-9>.
37. Drechsler C, Delgado G, Wanner C, Blouin K, Pilz S, Tomaschitz A et al. Galectin-3, renal function, and clinical outcomes: Results from the LURIC and 4D studies. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(9):2213–2221. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014010093>.
38. Tuegel C, Katz R, Alam M, Bhat Z, Bellovich K, de Boer I et al. GDF-15, galectin 3, soluble ST2, and risk of mortality and cardiovascular events in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(4):519–528. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.03.025>.
39. Tashiro H, Shimokawa H, Sadamatu K, Yamamoto K. Prognostic significance of plasma concentrations of transforming growth factor-beta in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2002;13(3):139–143. <https://doi.org/10.1097/00019501-200205000-00001>.
40. Li J, Yang Y, Ng CY, Zhang Z, Liu T, Li G. Association of Plasma Transforming Growth Factor-β1 Levels and the Risk of Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0155275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155275>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков

Концепция и дизайн исследования – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков

Написание текста – И.Ю. Орлова

Сбор и обработка материала – И.Ю. Орлова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, М.В. Лопухина, А.В. Стародубова

Обзор литературы – О.Д. Остроумова, И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова

Анализ материала – О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков, А.В. Стародубова

Статистическая обработка – А.В. Ланда, А.И. Андрианов, И.Ю. Орлова

Редактирование – И.Ю. Орлова, А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Кочетков, И.Ю. Орлова, О.Д. Остроумова, М.В. Лопухина, А.В. Стародубова, Т.Н. Короткова, И.В. Ворожко, А.В. Ланда, А.И. Андрианов

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov

Study concept and design – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov

Text development – Irina Yu. Orlova

Collection and processing of material – Irina Yu. Orlova, Tatiana N. Korotkova, Ilya V. Vorozhko, Mariya V. Lopukhina, Antonina V. Starodubova

Literature review – Olga D. Ostroumova, Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov, Antonina V. Starodubova

Material analysis – Olga D. Ostroumova, Aleksey I. Kochetkov, Antonina V. Starodubova

Statistical processing – Anatoly V. Landa, Aleksandr I. Andrianov, Irina Yu. Orlova

Editing – Irina Yu. Orlova, Aleksey I. Kochetkov, Olga D. Ostroumova

Approval of the final version of the article – Aleksey I. Kochetkov, Irina Yu. Orlova, Olga D. Ostroumova, Mariya V. Lopukhina, Antonina V. Starodubova, Tatiana N. Korotkova, Ilya V. Vorozhko, Anatoly V. Landa, Aleksandr I. Andrianov

Информация об авторах:

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Орлова Ирина Юрьевна, старший лаборант кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-кардиолог первого кардиологического отделения, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-7745-3628>; irina-orlova88@list.ru

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и протопедтики внутренних болезней, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225e>; ostroumova.olga@mail.ru

Лопухина Мария Вадимовна, к.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики, Городская клиническая больница имени Е.О. Мухина; 111399, Россия, Москва, Федеративный проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0229-5055>; ofd70@mail.ru

Стародубова Антонина Владимировна, д.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой патологии, заместитель директора по научной и лечебной работе, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; lechebnoedelo@yandex.ru

Короткова Татьяна Николаевна, к.м.н., заведующий лабораторией биохимии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; korotkova.gkb64@mail.ru

Ворожко Илья Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии, иммунологии и аллергологии, Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологии; 115446, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 21; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>; bio455@inbox.ru

Ланда Анатолий Владимирович, ординатор первого года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0008-4854-5858>; a_landa@mail.ru

Андрианов Александр Игоревич, ординатор 2-го года обучения кафедры терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>; <mailto:aleksandr.andrianov.95@mail.ru>

Information about the authors:

Aleksey I. Kochetkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>; ak_info@list.ru

Irina Yu. Orlova, Senior Laboratory Assistant of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Cardiologist at the 1st Cardiological Department, Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7745-3628>; irina-orlova88@list.ru

Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Professor at the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; ostroumova.olga@mail.ru

Mariya V. Lopukhina, Cand. Sci. (Med.), Head at the Department of Functional Diagnostics, Mukhin Municipal Clinical Hospital; 17, Federativny Ave., Moscow, 111399, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0229-5055>; ofd70@mail.ru

Antonina V. Starodubova, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; Professor, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>; lechebnoedelo@yandex.ru

Tatiana N. Korotkova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>; korotkova.gkb64@mail.ru

Ilya V. Vorozhko, Cand. Sci. (Med.), Senior Research fellow of the Laboratory, Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology; 21, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115446, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2529-9152>; bio455@inbox.ru

Anatoly V. Landa, Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-4854-5858>; a_landa@mail.ru

Aleksandr I. Andrianov, Resident of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology named after Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4463-8844>; aleksandr.andrianov.95@mail.ru