

**Klinika Wad Wrodzonych Serca
Narodowy Instytut Kardiologii Stefana kardynała Wyszyńskiego
Państwowy Instytut Badawczy**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Wartość kliniczna i prognostyczna wybranych markerów włóknienia
miokardium w arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory

Lek. Karolina Borowiec

Promotor pracy:

Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Katarzyna Biernacka

*Rozprawa powstała na podstawie danych pochodzących z pracy statutowej nr 3.14/VII/18
pt. "Markery włóknienia miokardium w ocenie klinicznej pacjentów z arytmogeniczną
kardiomiopatią prawej komory". Projekt realizowany był w Narodowym Instytucie Kardiologii
w latach 2018-2020.*

Warszawa 2022

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania Pani Profesor Katarzynie Biernackiej za mądrość i doświadczenie, którymi zawsze gotowa jest się dzielić.

Dziękuję Panu Profesorowi Piotrowi Hoffmanowi oraz Panu Profesorowi Mirosławowi Kowalskiemu za naukę, opiekę i nieocenione wsparcie.

Dziękuję Panu Doktorowi Olgierdowi Woźniakowi za niezastąpioną pomoc na wszystkich etapach powstawania tej pracy.

Dziękuję Pani Magister Aleksandrze Wróbel za wykonanie oznaczeń laboratoryjnych oraz Panu Doktorowi Witoldowi Śmigielskiemu za przeprowadzenie analiz statystycznych.

Ponadto dziękuję całemu Zespołowi Kliniki Wad Wrodzonych Serca oraz Pracowni Echokardiografii Klinicznej Narodowego Instytutu Kardiologii.

Wreszcie dziękuję moim Najbliższym, którym jednocześnie tę pracę dedykuję.

SPIS TREŚCI

I.	STRESZCZENIE	5
1.1.	Wprowadzenie	5
1.2.	Cele pracy	5
1.3.	Metody	6
1.4.	Wyniki	6
1.5.	Wnioski	7
II.	WYKAZ SKRÓTÓW	8
III.	WSTĘP	10
3.1.	Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory	10
3.1.1.	Definicja.....	10
3.1.2.	Epidemiologia	10
3.1.3.	Etiologia	10
3.1.4.	Kryteria diagnostyczne	11
3.1.5.	Przebieg choroby i rokowanie	15
3.1.6.	Leczenie	15
3.2.	Biomarkery	17
3.2.1.	Peptydy natriuretyczne i troponiny sercowe.....	17
3.2.2.	Markery włóknienia miokardium	18
3.2.3.	Rola biomarkerów w AKPK	18
IV.	GŁÓWNE ZAŁOŻENIA, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE	21
4.1.	Główne założenia pracy	21
4.2.	Cele pracy	21
4.3.	Hipotezy badawcze	22
V.	METODYKA PRACY	23
5.1.	Plan badania	23
5.2.	Grupa badana	23
5.3.	Metody	24
5.3.1.	Wywiady	24
5.3.2.	Badania elektrokardiograficzne	24
5.3.3.	Badania obrazowe	24

5.3.4. Oznaczenia laboratoryjne	25
5.3.5. Metody statystyczne	25
VI. WYNIKI	26
6.1. Ogólna charakterystyka grupy badanej	26
6.2. Czas trwania i wyniki obserwacji	28
6.3. Stężenie biomarkerów	30
6.4. Związek biomarkerów z obrazem klinicznym	31
6.5. Znaczenie prognostyczne biomarkerów	41
6.6. Analiza czynników ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca	43
6.6.1. Pełna obserwacja	43
6.6.2. Obserwacja dwuletnia (ujednolicona)	51
6.7. Analiza czynników ryzyka pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków	56
VII. DYSKUSJA	59
7.1. Stężenie biomarkerów u pacjentów z AKPK	59
7.2. Rola biomarkerów w ocenie klinicznej pacjentów z AKPK	61
7.3. Wartość prognostyczna biomarkerów w AKPK	64
7.4. Czynniki ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca w AKPK. Modele prognostyczne	65
7.5. Czynniki ryzyka pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków w AKPK	70
VIII. OGRANICZENIA PRACY	71
IX. WNIOSKI	73
X. ORYGINALNA WARTOŚĆ PRACY	74
XI. SPIS TABEL I RYCIN	75
11.1. Tabele	75
11.2. Ryciny	76
XII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM	77
XIII. PIŚMIENNICTWO	80

I. STRESZCZENIE

1.1. Wprowadzenie

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (AKPK) jest chorobą mięśnia sercowego, w przebiegu której dochodzi do zastępowania kardiomiocytów przez tkankę włóknistą i tłuszczową. W większości przypadków przyczyną choroby są mutacje w genach białek desmosomalnych, skutkujące wadliwą budową połączeń międzykomórkowych. Przebudowa łącznotkankowa miokardium jest podłożem do nieprawidłowego krążenia impulsów elektrycznych oraz stwarza warunki do występowania groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca, a ponadto kumulując się prowadzi do rozwoju odcinkowych i uogólnionych zaburzeń kurczliwości prawej, a w niektórych sytuacjach także lewej komory. Kluczowym aspektem opieki nad chorymi z AKPK jest ocena stopnia zaawansowania choroby i ryzyka wystąpienia groźnych arytmii komorowych, co wiąże się z nierzadko trudną decyzją o implantacji kardiowertera-defibrylatora (ICD) czy rozpoczęciu kwalifikacji do przeszczepienia serca. Niestety w przypadku AKPK przebieg choroby jest zmienny i trudny do przewidzenia.

W ostatnim czasie w kardiologii coraz więcej badań prowadzonych jest nad nowymi biomarkerami, a wyniki pozwalają sądzić, że niektóre z nich zostaną wprowadzone do rutynowej praktyki klinicznej. Jedną z grup nowych biomarkerów są markery włóknienia miokardium, takie jak rozpuszczalna forma białka ST2 (sST2), galektyna-3 (Gal-3) i metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs). Na podstawie dotychczasowej wiedzy wydaje się, że markery włóknienia miokardium są potencjalnie obiecującym czynnikiem w ocenie klinicznej i prognostycznej chorych z AKPK.

1.2. Cele pracy

Celem pracy jest ustalenie zależności pomiędzy stężeniem wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy a obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca, a także wywiadem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK. Kolejnym celem jest ocena wartości prognostycznej tych biomarkerów w przewidywaniu wystąpienia zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca oraz groźnych arytmii komorowych w trakcie obserwacji. Ponadto w badaniu zaplanowano porównanie wartości klinicznej i prognostycznej markerów włóknienia miokardium z biomarkerami rutynowo stosowanymi

w praktyce klinicznej, takimi jak peptydy natriuretyczne (NT-proBNP) i wysokoczuła troponina T (hsTnT).

1.3. Metody

Do badania włączono 91 pacjentów z pewnym rozpoznaniem AKPK według aktualnych kryteriów diagnostycznych ITFC z 2010 roku (59 mężczyzn, średni wiek 47 ± 16 lat). W surowicy krwi chorych oznaczono stężenie wybranych markerów włókienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) oraz NT-proBNP i hsTnT. Zebrano dane z wywiadów oraz przeprowadzono analizę elektrokardiogramów i wyników badań obrazowych. Następnie obserwowano pacjentów pod kątem wystąpienia punktów końcowych: pierwszorzędowego (zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca) oraz drugorzędowych (hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, napadów arytmii komorowej zdefiniowanych jako wystąpienie nagłego zgonu sercowego, migotania komór, utrwalonego częstoskurczu komorowego lub adekwatnej interwencji ICD oraz napadów arytmii nadkomorowej, w tym pierwszego napadu w życiu).

1.4. Wyniki

U chorych z AKPK stwierdzono korelację pomiędzy wyższymi stężeniami sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT (lecz nie Gal-3 i MMP-9) a rozstrzenią prawej komory, dysfunkcją skurczową obu komór, występowaniem istotnej niedomykalności trójdzielnej oraz większym wymiarem obu przedsionków. U pacjentów z wywiadem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca (migotanie komór lub niestabilny hemodynamicznie częstoskurcz komorowy), jak również u chorych z arytmia nadkomorową w wywiadach (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków bądź częstoskurcz przedsionkowy) obserwowano wyższe stężenia MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT. W przypadku nadkomorowych zaburzeń rytmu serca wykazano silniejszą korelację dla MMP-2 w porównaniu do NT-proBNP i hsTnT.

W trakcie obserwacji trwającej 36,4 (29,8-41,2) miesięcy 13 (14%) pacjentów osiągnęło punkt końcowy pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca. U chorych tych stwierdzono wyższe stężenia sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT (zależności takiej nie stwierdzono dla Gal-3 i MMP-9). Te same biomarkery prognozowały wystąpienie hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w trakcie obserwacji odległych. Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK okazały się częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, pole prawej komory w rozkurczu

$\geq 39,0 \text{ cm}^2$ oraz stężenie NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$. Nie stwierdzono związku pomiędzy stężeniem żadnego z biomarkerów a wystąpieniem komorowych zaburzeń rytmu serca w trakcie obserwacji. MMP-2, jako jedyny z badanych biomarkerów, prognozował wystąpienie napadu arytmii nadkomorowej. Czynnikiem ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków okazały się wyższe stężenie MMP-2 oraz większe pole prawego przedsionka.

1.5. Wnioski

U pacjentów z AKPK wyższe stężenia sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT korelują ze stopniem zaawansowania choroby oraz są czynnikami ryzyka niepomyślnego rokowania. Niezależnymi predyktorami zgonu lub przeszczepienia serca w AKPK są częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, pole prawej komory w rozkurczu $\geq 39,0 \text{ cm}^2$ oraz stężenie NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$. Biomarkery nie mają wartości w prognozowaniu komorowych zaburzeń rytmu serca w AKPK, podczas gdy MMP-2 może mieć wartość w prognozowaniu napadu arytmii nadkomorowej, w tym pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków.

II. WYKAZ SKRÓTÓW

- AF, *atrial fibrillation* - migotanie przedsionków
- AFL, *atrial flutter* - trzepotanie przedsionków
- AKPK - arytmogenna kardiomiopatia prawej komory
- AT, *atrial tachycardia* - częstoskurcz przedsionkowy
- ATP, *antitachycardia pacing* - stymulacja antytachyarytmiczna
- BNP, *B-type natriuretic peptide/brain natriuretic peptide* - peptyd natriuretyczny typu B/mózgowy peptyd natriuretyczny
- BSA, *body surface area* - powierzchnia ciała
- EDVi, *end-diastolic volume index* - indeksowana objętość końcowo-rozkurczowa
- EF, *ejection fraction* - frakcja wyrzutowa
- FAC, *fractional area change* - wskaźnik zmiany pola powierzchni
- Gal-3, *galectin-3* - galektyna 3
- HF, *heart failure* - niewydolność serca
- hsTnT, *high-sensitivity troponin T* - wysoce czuła troponina T
- HTx, *heart transplantation* - przeszczepienie serca
- ICD, *implantable cardioverter-defibrillator* - wszczepialny kardiowerter-defibrylator
- ITFC, *International Task Force Criteria* – kryteria Międzynarodowej Grupy Roboczej
- LAA, *left atrial area* - pole lewego przedsionka
- LGE, *late gadolinium enhancement* - późne wzmocnienie pokontrastowe
- LTVA, *life-threatening ventricular arrhythmia* - zagrażająca życiu arytmia komorowa
- LV, *left ventricle* - lewa komora
- MMP-2, *matrix metalloproteinase-2* - metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 2
- MMP-9, *matrix metalloproteinase-9* - metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9
- MRI, *magnetic resonance imaging* - obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
- nsVT, *non-sustained ventricular tachycardia* - nieutrwalony częstoskurcz komorowy
- NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide* - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B
- NYHA, *New York Heart Association* - Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
- p - p-wartość/prawdopodobieństwo testowe

PLAX/PSAX, *parasternal long/short axis view* - projekcja przymostkowa w osi długiej/krótkiej

PVB, *premature ventricular beats* - przedwczesne pobudzenia komorowe

r - współczynnik korelacji r-Pearsona

RAA, *right atrial area* - pole prawego przedsionka

RV, *right ventricle* - prawa komora

RVAd, *right ventricular area in diastole* - pole prawej komory w rozkurczu

RVIT, *right ventricular inflow tract* - droga napływu prawej komory

RVOT, *right ventricular outflow tract* - droga odpływu prawej komory

SAECG, *signal-averaged electrocardiography* - EKG wysokiego wzmocnienia

SCA, *sudden cardiac arrest* – nagłe zatrzymanie krążenia

SCD, *sudden cardiac death* - nagły zgon sercowy

sST2, *soluble suppression of tumorigenicity 2* - rozpuszczalna forma białka tłumienia rakotwórczości

sVT, *sustained ventricular tachycardia* - utrwalony częstoskurcz komorowy

TR, *tricuspid regurgitation* - niedomykalność trójdzielna

TWI, *T-wave inversion* - odwrócenie załamków T

VF, *ventricular fibrillation* - migotanie komór

III. WSTĘP

3.1. Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory

3.1.1. Definicja

Arytmogenna kardiomiopatia prawej komory (AKPK) jest w większości przypadków dziedziczną chorobą mięśnia sercowego, będąca jedną z najczęstszych przyczyn nagłego zgonu sercowego u młodych dorosłych, w szczególności u sportowców [1-2]. Pierwsze doniesienie o występowaniu choroby manifestującej się uszkodzeniem prawej komory oraz groźnymi dla życia częstoskurczami komorowymi zostało opublikowane przez Marcusa i wsp. w 1982 roku [3]. Sądzone początkowo, że przyczyną schorzenia jest defekt rozwojowy prowadzący do częściowego braku mięśnia prawej komory, wobec czego nazwano nowo odkrytą chorobę „arytmogenną dysplazją prawej komory” [3-5]. Z czasem ustalono, że u podłoża tej patologii leży zastępowanie prawidłowo wykształconych kardiomiocytów przez tkankę włóknistą i tłuszczową [6-7] i choroba została sklasyfikowana wśród kardiomiopatii [8]. Obecnie wiadomo, że dotyczyć może ona nie tylko prawej komory, lecz obu komór [9], w aktualnej nomenklaturze coraz powszechniej stosowana jest więc nazwa „kardiomiopatia arytmogenna” [10-11], rezerwując pojęcie AKPK dla typowych postaci z przewagą uszkodzenia prawej komory.

3.1.2. Epidemiologia

Częstość występowania AKPK w populacji ogólnej to 1:2000-1:5000, z czego około 50% chorych ma dodatni wywiad rodzinny [7]. Choroba ujawnia się w młodym wieku, najczęściej w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a pierwszą manifestacją są zwykle kołatania serca i utraty przytomności występujące podczas wysiłku fizycznego [12]. Zdarza się także, że pierwszym objawem choroby jest nagły zgon sercowy [13].

3.1.3. Etiologia

Istotą choroby jest przebudowa włóknisto-tłuszczowa miokardium, która ma charakter postępujący i szerzy się od nasierdzia w kierunku wsierdzia [14]. Ogniska przebudowy są podłożem do nieprawidłowego krążenia impulsów elektrycznych, stwarzając warunki do występowania groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu serca. Większe obszary włóknienia prowadzą do rozwoju odcinkowych i uogólnionych zaburzeń kurczliwości miokardium [7, 15]. U prawie 60% chorych z AKPK stwierdza się patogenne warianty w genach białek tworzących desmosomy, czyli struktury odpowiadające za ścisłe

połączenia międzykomórkowe [16]. Wadliwie zbudowane desmosomy są bardziej podatne na rozrywanie, szczególnie w warunkach zwiększonego obciążenia mechanicznego, a w wyniku ich rozrywania sąsiadujące kardiomiocyty obumierają i zastępowane są blizną łącznotkankową [7]. Wśród genów kodujących białka desmosomalne, zdecydowanie najczęściej występują mutacje w genie plakofiliny-2 (*PKP2*) [17] - u 20-46% wszystkich chorych z AKPK [7, 18-19], w dalszej kolejności w genach desmoplakiny (*DSP*) [20], desmogleiny-2 (*DSG-2*) [21], desmokoliny-2 (*DSC-2*) [22] oraz plakoglobiny (*JUP*) [23]. Odpowiadają one za „typowy” obraz choroby. W bardzo rzadkich przypadkach obraz AKPK mogą dawać mutacje w genach białek niedesmosomalnych, takich jak desmina (*DES*), tityna (*TTN*), lamina A/C (*LMNA*), fosfolamban (*PLN*), $Na_v1.5$ (*SCN5A*) i filamina C (*FLNC*) [16]. Mutacje te najczęściej dają objawy zespołów nakładania z innymi kardiomiopatiami oraz kanałopatiami [16], a ich obraz kliniczny mieści się w szerokim pojęciu „kardiomiopatia arytmogenna”.

Ogniska przebudowy włóknisto-tłuszczowej w AKPK typowo obejmują rejon prawej komory zwany „trójkątem dysplazji”, wytyczony przez drogę napływu, drogę odpływu oraz koniuszek prawej komory [24]. W badaniu histopatologicznym próbek miokardium obserwuje się heterogeny obraz uszkodzonych miocytów z cechami włóknienia, któremu może (ale nie musi) towarzyszyć stłuszczenie oraz nacieki zapalne [25]. Ogniska włóknienia można uwidocznić również metodą rezonansu magnetycznego, oceniając późne wzmocnienie pokontrastowe (LGE, *late gadolinium enhancement*). W AKPK są one obecne przede wszystkim w obrębie segmentów dolno-bocznych lewej komory, obejmując głównie warstwę podnasierdziową miokardium [26]. Wykazano, że w przypadku postaci z zajęciem lewej komory, ogniska LGE w jej obrębie są wyraźnie bardziej rozległe niż w odpowiadającej grupie pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową [26].

3.1.4. Kryteria diagnostyczne

Rozpoznanie arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory stawia się na podstawie zmodyfikowanych kryteriów diagnostycznych Międzynarodowej Grupy Roboczej z 2010 roku [27]. Kryteria te przedstawiono w Tabeli 1. Oceniane nieprawidłowości podzielono na sześć kategorii, a w obrębie każdej z grup wyszczególniono kryteria większe oraz mniejsze.

Chorobę można rozpoznać, gdy spełniony jest jeden z poniższych warunków (kryteria muszą pochodzić z różnych kategorii):

Pewne rozpoznanie AKPK:

- 2 kryteria większe,
- 1 kryterium większe oraz 2 kryteria mniejsze,
- 4 kryteria mniejsze.

Postać graniczna choroby:

- 1 kryterium większe oraz 1 kryterium mniejsze,
- 3 kryteria mniejsze.

Możliwe rozpoznanie AKPK:

- 1 kryterium większe,
- 2 kryteria mniejsze.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne AKPK według Międzynarodowej Grupy Roboczej (ITFC, *International Task Force Criteria*) z 2010 roku.

Grupa	Kryterium większe	Kryterium mniejsze
I.	Globalne lub odcinkowe zaburzenia struktury i funkcji prawej komory	
	<ul style="list-style-type: none"> • Echokardiografia 2D: odcinkowa akineza, dyskineza lub tętniak prawej komory oraz jedno z poniższych (pomiar w fazie końcoworozkurczowej): <ul style="list-style-type: none"> - RVOT PLAX ≥ 32 mm (PLAX/BSA ≥ 19 mm/m²) - RVOT PSAX ≥ 36 mm (PSAX/BSA ≥ 21 mm/m²) - FAC $\leq 33\%$ • MRI serca: odcinkowa akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu prawej komory oraz jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - RVEDVi ≥ 110 ml/m² u mężczyzn oraz ≥ 100 ml/m² u kobiet - RVEF $\leq 40\%$ • Angiografia prawej komory: odcinkowa akineza, dyskineza lub tętniak prawej komory 	<ul style="list-style-type: none"> • Echokardiografia 2D: odcinkowa akineza lub dyskineza prawej komory oraz jedno z poniższych (pomiar w fazie końcoworozkurczowej): <ul style="list-style-type: none"> - RVOT PLAX 29-31 mm (PLAX/BSA 16-18 mm/m²) - RVOT PSAX 32-35 mm (PSAX/BSA 18-20 mm/m²) - FAC 34-40% • MRI serca: odcinkowa akineza, dyskineza lub dyssynchronia skurczu prawej komory oraz jedno z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> - RVEDVi ≥ 100-109 ml/m² u mężczyzn oraz 90-99 ml/m² u kobiet - RVEF 41-45%

II.	Zmiany histopatologiczne	
	<ul style="list-style-type: none"> W biopsji endomiokardialnej z wolnej ściany prawej komory obecność przemiany włóknistej z pozostałością <60% kardiomiocytów w analizie morfometrycznej (<50% w ocenie szacunkowej) w co najmniej 1 próbce, z lub bez obecności przemiany tłuszczowej 	<ul style="list-style-type: none"> W biopsji endomiokardialnej z wolnej ściany prawej komory obecność przemiany włóknistej z pozostałością 60-75% kardiomiocytów w analizie morfometrycznej (50-65% w ocenie szacunkowej) w co najmniej 1 próbce, z lub bez obecności przemiany tłuszczowej
III.	Zaburzenia repolaryzacji	
	<ul style="list-style-type: none"> Odwrócenie załamków T w odprowadzeniach prawokomorowych (V1, V2 oraz V3) lub także dalszych odprowadzeniach przedsercowych u osoby powyżej 14 roku życia (przy nieobecności całkowitego bloku prawej odnogi pęczka Hisa) 	<ul style="list-style-type: none"> Odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V1 i V2 u osoby powyżej 14 roku życia (przy nieobecności całkowitego bloku prawej odnogi pęczka Hisa) albo w odprowadzeniach V4, V5 lub V6 Odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V1, V2, V3 i V4 u osoby powyżej 14 roku życia przy obecności całkowitego bloku prawej odnogi pęczka Hisa
IV.	Zaburzenia depolaryzacji	
	<ul style="list-style-type: none"> Fala epsilon (powtarzalne niskoamplitudowe sygnały pomiędzy końcem zespołu QRS a początkiem załamka T) w odprowadzeniach prawokomorowych (V1-V3) 	<ul style="list-style-type: none"> Obecność późnych potencjałów w EKG wysokiego wzmocnienia (SA-ECG) - spełnione co najmniej jedno z poniższych, przy czasie trwania zespołu QRS < 110 ms w standardowym EKG: <ul style="list-style-type: none"> czas trwania uśrednionego zespołu QRS (fQRS) ≥ 114 ms czas trwania końcowej części zespołu QRS o amplitudzie < 40 mV (LAS) ≥ 38 ms wartość skuteczna napięcia końcowych 40 ms zespołu QRS (RMS40) ≤ 20 mV

		<ul style="list-style-type: none"> • Czas trwania końcowej aktywacji zespołu QRS ≥ 55 ms (mierząc od nadiru załamka S do końca zespołu QRS, włącznie z R') w odprowadzeniach V1, V2 lub V3 przy nieobecności całkowitego bloku prawej odnogi pęczka Hisa
V.	Zaburzenia rytmu serca	
	<ul style="list-style-type: none"> • Nieutrwalone lub utrwalone częstoskurcze komorowe o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa z osią skierowaną do góry (ujemne lub nieokreślone zespoły QRS w odprowadzeniach II, III i aVF oraz dodatnie w aVL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nieutrwalone lub utrwalone częstoskurcze komorowe z drogi odpływu prawej komory, czyli o morfologii bloku lewej odnogi pęczka Hisa z osią skierowaną do dołu (dodatnie zespoły QRS w odprowadzeniach II, III i aVF oraz ujemne w aVL) lub z nieznaną osią • Dodatkowe pobudzenia komorowe w liczbie powyżej 500 w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera
VI.	Wywiad rodzinny	
	<ul style="list-style-type: none"> • Rozpoznanie AKPK u krewnego pierwszego stopnia postawione na podstawie aktualnych kryteriów Task Force • Rozpoznanie AKPK u krewnego pierwszego stopnia potwierdzone badaniem histopatologicznym wykonanym śródoperacyjnie lub w trakcie autopsji • Identyfikacja u pacjenta patogennej mutacji (sklasyfikowanej jako związana lub prawdopodobnie związana z AKPK) 	<ul style="list-style-type: none"> • Prawdopodobne rozpoznanie AKPK u krewnego pierwszego stopnia, jeżeli nie jest możliwa weryfikacja, czy spełnia on kryteria Task Force • Nagły zgon sercowy < 35 roku życia u krewnego pierwszego stopnia, przy podejrzeniu, że przyczyną może być AKPK • Rozpoznanie AKPK u krewnego drugiego stopnia postawione na podstawie aktualnych kryteriów Task Force lub badania histopatologicznego

3.1.5. Przebieg choroby i rokowanie

Manifestacja kliniczna AKPK związana jest z niestabilnością elektryczną oraz postępującym upośledzeniem funkcji skurczowej miokardium. Przebieg choroby ma charakter postępujący i może odbywać się skokowo. Tradycyjnie wyróżnia się trzy okresy: fazę przedkliniczną (utajoną), fazę kliniczną (niestabilności elektrycznej) oraz fazę schyłkową (niewydolności serca) [28]. W fazie przedklinicznej objawy choroby nie występują, jednak zmiany strukturalne w mięśniu sercowym są już obecne. W tej fazie może dojść do nagłego zatrzymania krążenia w mechanizmie migotania komór jako pierwszego objawu choroby, które zwykle występuje podczas wysiłku fizycznego. W fazie klinicznej dominują objawy związane z komorowymi zaburzeniami rytmu serca (zwykle monomorficznymi częstoskurczami komorowymi): kołatania serca i utraty przytomności [28]. Na tym etapie najczęściej stawiane jest rozpoznanie AKPK. W schyłkowej fazie choroby, w wyniku kumulacji zmian strukturalnych dochodzi do rozwoju niewydolności serca. Dominuje obraz rozstrzeni prawej komory z zaawansowanymi zaburzeniami jej kurczliwości, któremu często towarzyszy zajęcie lewej komory [29]. W tej fazie dochodzi do zgonu w wyniku nasilenia objawów niewydolności serca lub migotania komór.

Roczną śmiertelność w AKPK szacuje się na 0,8-3,6% [30]. Z uwagi na powszechne stosowanie kardiowerterów-defibrylatorów w zapobieganiu nagłemu zgonowi sercowemu wzrósł odsetek pacjentów ze schyłkową niewydolnością serca, która aktualnie odpowiada za 2/3 zgonów. Średnia długość życia chorych z AKPK to około 54 lata [31].

3.1.6. Leczenie

Celem leczenia chorych z AKPK jest:

- ograniczenie śmiertelności, zarówno z przyczyn arytmicznych (nagły zgon sercowy), jak również z powodu niewydolności serca,
- zapobieganie progresji choroby, prowadzącej do dysfunkcji prawej oraz lewej komory i rozwoju niewydolności serca,
- poprawa jakości życia poprzez redukcję objawów klinicznych (kołatań serca, napadów arytmii, adekwatnych i nieadekwatnych interwencji ICD),
- redukcja objawów niewydolności serca i poprawa funkcjonowania [30].

Wśród dostępnych opcji terapeutycznych znajdują się modyfikacja stylu życia, leczenie farmakologiczne, ablacja, implantacją kardiowertera-defibrylatora oraz przeszczepienie serca. Najważniejszą modyfikacją stylu życia w AKPK jest zaprzestanie intensywnego

nego uprawiania sportu, gdyż wysiłek fizyczny podwyższa ryzyko nagłego zgonu sercowego oraz przyspiesza progresję niewydolności serca [32]. W leczeniu farmakologicznym stosuje się beta-blokery (u wszystkich pacjentów z AKPK, jeśli nie ma przeciwwskazań), leki antyarytmiczne, wśród których najskuteczniejszy jest amiodaron, a w postaciach bardziej zaawansowanych standardowe leki stosowane w niewydolności serca [30]. W zapobieganiu nawracającym częstoskurczom komorowym oraz adekwatnym wyładowaniom ICD stosuje się ablację przezcewnikową (endo- oraz epikardialną), która daje bardzo dobre wyniki wczesne, jednak przy stosunkowo wysokim odsetku nawrotów arytmii komorowej, związanych z postępującym charakterem choroby [33].

U pacjentów z AKPK kluczowa jest stratyfikacja ryzyka arytmicznego, mająca na celu właściwą kwalifikację do wszczepienia kardiowertera-defibrylatora. W kategorii pacjentów wysokiego ryzyka klasyfikuje się chorych po przebyłym nagłym zatrzymaniu krążenia w mechanizmie migotania komór, z utrwalonym częstoskurczem komorowym w wywiadach, jak również z ciężką dysfunkcją prawej bądź lewej komory. Chorzy tacy mają bezwzględne wskazanie do wszczepienia ICD, ponieważ w grupie tej ryzyko groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca szacowane jest na $>10\%/rok$ [30]. W obrębie kategorii ryzyka pośredniego (ryzyko arytmii $1-10\%/rok$) ocenia się liczne czynniki podzielone na większe (utrata przytomności o niewyjaśnionej etiologii, nieutralone częstoskurcze komorowe oraz umiarkowana dysfunkcja prawej bądź lewej komory) i mniejsze (m.in. status probanda, płeć męska, liczne dodatkowe pobudzenia komorowe, odwrócenie załamków T w elektrokardiogramie). W tej grupie kwalifikacja do implantacji ICD jest trudna i wymaga indywidualnego podejścia. Szacowane ryzyko u pacjentów bez wyżej wymienionych czynników, jak również u zdrowych nosicieli mutacji związanych z AKPK wynosi $<1\%/rok$, w związku z czym nie mają oni wskazań do wszczepienia ICD [30, 34].

Aktualnie, w związku z powszechnym stosowaniem kardiowerterów-defibrylatorów, skutecznie przerywających zagrażające życiu komorowe zaburzenia rytmu serca, obserwuje się coraz więcej chorych z AKPK, którzy rozwijają niewydolność serca. W przypadku schyłkowej niewydolności serca, po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych, pacjentów kwalifikuje się do przeszczepienia serca. W wyjątkowych przypadkach wskazaniami do HTx są nawracające epizody arytmii komorowej, nieodpowiadające na leczenie farmakologiczne oraz inwazyjne przy pomocy ablacji przedcewnikowej.

Wybranie optymalnego momentu kwalifikacji do transplantacji serca u pacjentów z AKPK jest szczególnie trudne ze względu na zwykle dominującą niewydolność prawokomorową, niemieszczącą się w obrębie klasycznych wskazań do HTx [35]. Chorzy z AKPK z bardzo nasilonym uszkodzeniem prawej komory charakteryzują się często prawidłową bądź łagodnie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory, nie spełniają kryteriów ciężkiego upośledzenia wydolności fizycznej w ergospirometrii [36] oraz nie wymagają stosowania amin presyjnych. Przewlekły zastój żylny powoduje u nich jednak uszkodzenie wątroby, skutkujące nierzadko trudnym do opanowania i zagrażającym życiu krwawieniem w okresie okołoperacyjnym, będącym przyczyną niekorzystnych wyników transplantacji serca. W rzadkich przypadkach zdarza się, że z powodu ciężkiej dysfunkcji wątroby pacjenci wymagają przeszczepienia dwunarządowego [37]. Podczas gdy dostępne są bardzo skuteczne i wciąż udoskonalane kalkulatory ryzyka arytmicznego [38-39], poszukiwanie czynników ryzyka progresji niewydolności serca, wskazujących na konieczność rozpoczęcia kwalifikacji do przeszczepienia serca jest obecnie jednym z najważniejszych wyzwań w AKPK. Znalezienie takich czynników byłoby przełomem w codziennej opiece nad chorymi. Potencjalnie obiecującą rolę w realizacji tego zadania mogą pełnić biomarkery.

3.2. Biomarkery

Biomarker według definicji Narodowych Instytutów Zdrowia (*National Institutes of Health*) jest to wskaźnik biologiczny, który daje się obiektywnie zmierzyć i ma zastosowanie w ocenie procesów fizjologicznych, patologicznych oraz odpowiedzi organizmu na interwencje terapeutyczne [40]. Biomarkery mogą mieć szereg zastosowań w praktyce klinicznej, pełniąc rolę w procesie diagnostycznym, ocenie zaawansowania choroby i przewidywaniu jej przebiegu, jak również w monitorowaniu leczenia. W ostatnim czasie są one coraz szerzej wykorzystywane w medycynie, w tym również w kardiologii.

3.2.1. Peptydy natriuretyczne i troponiny sercowe

Jednymi z niewielu dotychczas uznanych i rutynowo stosowanych w kardiologii biomarkerów są peptydy natriuretyczne: peptyd natriuretyczny typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) oraz N-końcowy fragment pro-BNP (NT-proBNP, *N-terminal B-type natriuretic propeptide*). Są one uwalniane do krwioobiegu bezpośrednio z miokardium w wyniku zwiększonego obciążenia końcoworozkurczowego (objętościowego lub ci-

śnieniowego). Kolejnymi stosowanymi powszechnie w kardiologii markerami są troponiny sercowe: troponina T (TnT) oraz troponina I (TnI). Białka te wchodzą w skład kardiomiocytów i są uwalniane w wyniku ich uszkodzenia związanego z niedokrwieniem, jak również innymi przyczynami, wśród których znajduje się niewydolność serca [40].

3.2.2. Markery włóknienia miokardium

Coraz więcej badań prowadzonych jest obecnie nad nowymi biomarkerami, a ich wyniki pozwalają sądzić, że niedługo niektóre z nich zostaną wprowadzone do rutynowej praktyki klinicznej. Jedną z grup nowych biomarkerów niewydolności serca są markery włóknienia miokardium, a wśród nich rozpuszczalna forma białka ST2 (sST2), galektyna-3 (Gal-3) oraz metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej (MMPs) i ich tkankowe inhibitory (TIMPs) [40]. Białko ST2 (*suppressor of tumorigenicity 2*) jest receptorem dla interleukiny-33 (IL-33) i występuje w formie przezbłonowej oraz rozpuszczalnej (*soluble ST2*, sST2). Wiązanie się IL-33 z przezbłonowym ST2 powoduje aktywację szlaków przeciwdziałających przerostowi i włóknieniu. To kardioprotekcyjne działanie jest hamowane, gdy IL-33 wiąże się z receptorem „pułapka” (*decoy receptor*), jakim jest sST2. Tak więc podwyższone stężenie sST2 prowadzi do śmierci miocytów, aktywacji procesów włóknienia oraz w konsekwencji progresji choroby [41]. Galektyna-3 (*galectin-3*, Gal-3) należy do białek lektynowych wiążących β -galaktozydy i jest markerem zapalnym, wytwarzanym przez aktywowane makrofagi. Ma ona udział w stymulowaniu przebudowy miokardium poprzez stymulowanie proliferacji fibroblastów i odkładanie kolagenu [42]. Metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (*matrix metalloproteinases*, MMPs) to enzymy proteolityczne, odpowiadające za degradację włókien kolagenowych. Podwyższone stężenia MMPs i ich tkankowych inhibitorów (*tissue inhibitors of metalloproteinases*, TIMPs), jak również nieprawidłowy stosunek tych stężeń, świadczy o zaburzeniu równowagi w procesach produkcji oraz degradacji macierzy zewnątrzkomórkowej i koreluje ze stopniem nasilenia procesów patologicznych zachodzących w miokardium [43].

3.2.3. Rola biomarkerów w AKPK

U podłoża niewydolności serca leżą procesy prowadzące do włóknienia mięśnia sercowego, takie jak nadmierne obciążenie mechaniczne, niedokrwienie czy zapalenie. Skutkują one zaburzeniem równowagi pomiędzy syntezą kolagenu i jego degradacją

w przestrzeni pozakomórkowej. W AKPK istotą choroby jest zastępowanie kardiomiocytów przez tkankę włóknistą i tłuszczową, wtórne do uszkodzenia połączeń międzykomórkowych. Jak wcześniej wspomniano, kluczowym aspektem opieki nad chorymi z AKPK jest ocena ryzyka wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz rozwoju niewydolności serca, co wiąże się z decyzjami o implantacji ICD czy kwalifikacji do przeszczepienia serca. W chorobie tej decyzje terapeutyczne bywają dużym wyzwaniem, ponieważ jej rozwój jest często trudny do przewidzenia, stąd potrzebne jest poszukiwanie nowych czynników prognostycznych. Szczególnie istotne jest określenie czynników ryzyka rozwoju schyłkowej niewydolności serca, które byłyby pomocne w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu kwalifikacji do transplantacji serca. Biomarkery znajdują się wśród kandydatów do pełnienia tej roli.

Dotychczas ukazało się niewiele badań oceniających zależność między stężeniem biomarkerów w surowicy krwi a obrazem klinicznym u pacjentów z AKPK. Nie ma żadnych doniesień dotyczących roli biomarkerów w stratyfikacji ryzyka arytmicznego. W pojedynczych badaniach na niewielkich grupach chorych z AKPK wykazano związek pomiędzy stężeniem BNP lub NT-proBNP w surowicy a stopniem uszkodzenia prawej komory [44-46], a w jednej pracy pokazano, że poziom NT-proBNP oraz troponiny T oznaczonej testem wysokiej czułości (hs-TnT) jest wyższy u chorych z postacią obukomorową choroby i może prognozować zajęcie lewej komory [47]. Jeszcze mniej wiadomo o roli markerów włóknienia miokardium w ocenie chorych z AKPK. Stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem sST2 a funkcją prawej i lewej komory oraz zaawansowaniem choroby [46], a także pomiędzy stężeniem Gal-3 a wywiadem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca [48]. Analizy te zostały jednak przeprowadzone na małych grupach pacjentów. Jedyne większe badanie dotyczące markerów włóknienia miokardium w AKPK opublikowano w 2022 roku [49]. W badaniu tym stwierdzono, że sST2 oraz GDF-15 (różniujący czynnik wzrostu 15), ale nie Gal-3, mogą prognozować zajęcie lewej komory, jak również wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca. Dotychczas nie ukazały się żadne badania dotyczące stężenia metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej w surowicy chorych z AKPK. Wykazano natomiast związek między stężeniem MMP-2 i MMP-9 a zaawansowaniem choroby i rokowaniem u pacjentów z niewydolnością serca, przede wszystkim w przebiegu choroby niedokrwiennej serca i kardiomiopatii rozstrzeniowej [50-51]. Niewątpliwie biomarkery są potencjalnie obiecującym czynnikiem w ocenie klinicznej i prognostycznej w AKPK, jednak ich rola nie została jak dotąd jasno określona i wymaga dalszej ewaluacji.

Spośród markerów włóknienia miokardium, jedynie w przypadku Gal-3 podjęto próbę wyjaśnienia jej udziału w patogenezie AKPK na poziomie molekularnym. Cason i wsp. w 2021 roku opublikowali pracę, pokazującą, że Gal-3 może uczestniczyć w patogenezie AKPK poprzez regulację szlaku Wnt/ β -katenina oraz wpływ na adhezję międzykomórkową [52]. Praca pokazuje na modelu mysim oraz ludzkim, że szlaki sygnałowe związane z Gal-3 są zahamowane na wczesnym etapie choroby w przeciwieństwie do jej zaawansowanych stadiów. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że obniżenie ekspresji Gal-3 przyczynia się do rozwoju choroby w jej wczesnej, przedklinicznej fazie. Jednocześnie zwiększona ekspresja Gal-3 przyczynia się do progresji AKPK w fazie późniejszej, gdy obserwowane jest włóknienie w obrębie miokardium. Trzeba jednak podkreślić, że wyniki tych eksperymentów niosą ze sobą więcej pytań niż odpowiedzi i bez wątpienia temat ten wymaga dalszych badań [53].

IV. GŁÓWNE ZAŁOŻENIA, CELE I HIPOTEZY BADAWCZE

4.1. Główne założenia pracy

U podłoża AKPK leży włóknisto-tłuszczowa przebudowa miokardium, która jest substratem dla arytmii komorowej oraz prowadzi to rozwoju zaburzeń kurczliwości komór i niewydolności serca. Wiadomo, że w wyniku procesu włóknienia mięśnia sercowego do krwiobiegu uwalniane są biomarkery, takie jak sST2, galektyna-3 czy metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej (m.in. MMP-2 i MMP-9). Postulowano, że stężenie tych biomarkerów w surowicy krwi pacjentów z AKPK koreluje z obrazem klinicznym (wywiad zaburzeń rytmu serca, obraz morfologiczny i czynnościowy serca) oraz jest czynnikiem prognostycznym (prognozuje wystąpienie zaburzeń rytmu serca oraz rozwój schyłkowej niewydolności serca). Zasadne wydaje się także porównanie wartości klinicznej i prognostycznej markerów włóknienia miokardium z biomarkerami powszechnie stosowanymi w niewydolności serca, takimi jak NT-proBNP i troponina T mierzona testem wysokiej czułości (hsTnT).

4.2. Cele pracy

- I. Ustalenie zależności pomiędzy stężeniem wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy a obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca u pacjentów z AKPK.
- II. Ustalenie zależności pomiędzy stężeniem wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy a wywiadem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.
- III. Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w przewidywaniu wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK.
- IV. Ocena wartości prognostycznej wybranych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w przewidywaniu wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.

4.3. Hipotezy badawcze

- I. **Hipoteza zerowa:** Stężenie markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy nie koreluje z obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca u pacjentów z AKPK.
Hipoteza alternatywna: Stężenie markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy koreluje z obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca u pacjentów z AKPK.
- II. **Hipoteza zerowa:** Stężenie markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy nie koreluje z wywiadem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.
Hipoteza alternatywna: Stężenie markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) w surowicy koreluje z wywiadem zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.
- III. **Hipoteza zerowa:** Markery włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) nie mają wartości w przewidywaniu wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK.
Hipoteza alternatywna: Markery włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) mają wartość w przewidywaniu wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK.
- IV. **Hipoteza zerowa:** Markery włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) nie mają wartości w prognozowaniu groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.
Hipoteza alternatywna: Markery włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) mają wartość w prognozowaniu groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z AKPK.

V. METODYKA PRACY

5.1. Plan badania

Za początek badania (początek obserwacji) przyjęto moment pobrania od pacjentów surowicy krwi na oznaczenie stężenia markerów włóknienia miokardium. Zebrane dane z wywiadów dotyczyły okresu sprzed włączenia do badania. Przeprowadzono analizę elektrokardiogramów oraz wyników badań obrazowych wykonanych w momencie włączenia do badania, bądź możliwie najbardziej aktualnych. Następnie obserwowano pacjentów pod kątem wystąpienia punktów końcowych:

- pierwszorzędowego: zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca,
- drugorzędowych: hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca, napadów groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca (zdefiniowanych jako wystąpienie SCD, VF, sVT lub adekwatnej interwencji ICD) oraz napadów nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (w tym pierwszego napadu w życiu).

Uproszczony schemat przebiegu badania przedstawiono na Rycinie 1.



Rycina 1. Uproszczony schemat przebiegu badania.

5.2. Grupa badana

Do badania włączono 91 pacjentów z rozpoznaniem arytmogenicznej kardiomiopatii prawej komory (59 mężczyzn, średni wiek 47 ± 16 lat), będących pod opieką Kliniki Wad Wrodzonych Serca Narodowego Instytutu Kardiologii oraz Poradni Przyklinicznej. Wszyscy włączeni chorzy spełniali zmodyfikowane kryteria diagnostyczne AKPK według Task Force z 2010 roku. Każdy z pacjentów wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

5.3. Metody

5.3.1. Wywiady

Dane dotyczące przebiegu choroby oraz leczenia zebrano na podstawie rozmów z pacjentami i dostępnej dokumentacji medycznej. Zgromadzono informacje na temat objawów choroby, uprawiania sportu, wywiadu rodzinnego, zdarzeń arytmicznych (w tym adekwatnych i nieadekwatnych interwencji ICD), objawów niewydolności serca oraz stosowanego leczenia. Syncope zdefiniowano jako utratę przytomności prawdopodobnie związaną z zaburzeniami rytmu serca. W przypadku arytmii nadkomorowej (migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków lub częstoskurcz przedsionkowy) uwzględniano napady trwające co najmniej 30 sekund. Za objawy prawokomorowej niewydolności serca uznano obrzęki podudzi oraz powiększenie wątroby.

5.3.2. Badania elektrokardiograficzne

Pacjentom wykonywano 12-odprowadzeniowy elektrokardiogram przy użyciu standardowej aparatury podczas hospitalizacji w Klinice oraz wizyt ambulatoryjnych. Fałę epsilon zdefiniowano jako zazębienie na ramieniu zstępującym załamka r' lub na początku odcinka ST zaraz za zespołem QRS, rejestrowane w odprowadzeniach V1-V3. Odwrócenie załamków T (TWI) zdefiniowano jako ujemne wychylenie załamków T o amplitudzie ≥ 1 mV (1 mm).

5.3.3. Badania obrazowe

Badania echokardiograficzne wykonano przy użyciu aparatów typu Vivid 7 oraz Vivid 9 (GE Medical System), wykorzystując tryb M-mode, 2-D oraz technikę Dopplera znakowanego kolorem. Wszystkie badania wykonywane były przez doświadczonych echokardiografistów. Wymiar drogi odpływu prawej komory (RVOT) mierzono w projekcji przymostkowej w osi długiej, natomiast wymiar drogi napływu prawej komory (RVIT), pole prawej komory w rozkurczu (RVAd) i wskaźnik zmiany pola powierzchni prawej komory (FAC) w projekcji koniuszkowej czterojamowej. Niedomykalność trójdzielną oceniano na podstawie zasięgu fali zwrotnej. Gdy opisana została jako więcej niż umiarkowana bądź duża, klasyfikowano ją jako istotną. Frakcję wyrzutową lewej komory obliczano za pomocą metody Simpsona.

Rezonans magnetyczny wykonano przy pomocy aparatu 1,5T (Avanto, Siemens, Erlangen, Niemcy). Protokół badania obejmował ocenę wielkości i morfologii prawej komory, funkcji skurczowej prawej i lewej komory oraz ocenę pozostałych struktur serca.

U części pacjentów nie wykonano rezonansu magnetycznego serca z powodu obecności wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora. Ponadto, u większości chorych analizowano badania wykonane w momencie stawiania rozpoznania choroby, niekiedy kilka lat wcześniej, stąd nie były to obrazy aktualne.

5.3.4. Oznaczenia laboratoryjne

Z próbek krwi pobranych od pacjentów wyizolowano surowicę, którą następnie zamrożono w temperaturze $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Stężenie badanych markerów włóknienia miokardium (sST2, Gal-3, MMP-2 i MMP-9) oznaczono w próbkach surowicy metodą immunoenzymatyczną (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*), przy użyciu zestawów odczynników Quantikine ELISA (R&D Systems). Stężenie hsTnT i NT-pro-BNP zostało oznaczone w próbkach surowicy metodą elektrochemiluminescencji (ECLIA, *electrochemiluminescence*), przy użyciu analizatora Cobas e601 oraz zestawów odczynników: Elecsys troponin T hs STAT oraz Elecsys pro-BNP II STAT (Roche Diagnostics). U części pacjentów wykorzystano wynik oznaczenia hsTnT i NT-pro-BNP wykonanego standardowo ze świeżo pobranej surowicy w ramach oceny klinicznej podczas hospitalizacji bądź wizyty ambulatoryjnej.

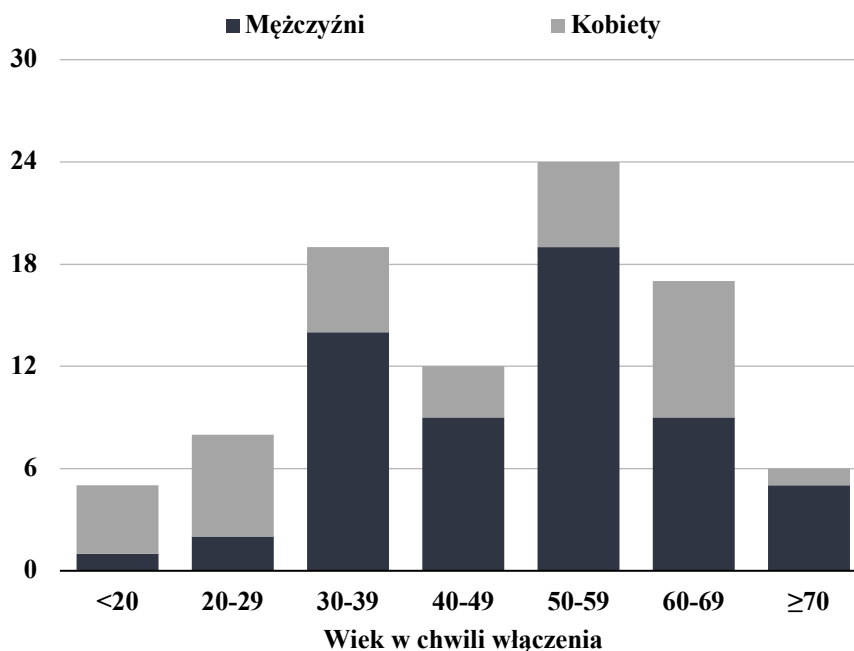
5.3.5. Metody statystyczne

Normalność rozkładów była określana na podstawie testu Shapiro-Wilka. Z uwagi na fakt, że większość zmiennych cechowała się brakiem normalności rozkładu, porównanie zmiennych ciągłych parami zostało wykonane przy wykorzystaniu testu U Mann'a-Whitney'a. Określenie czynników ryzyka i czynników ochronnych ustalono przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa lub modelu regresji logistycznej. Za granicę istotności statystycznej uznawano wartość $p = 0,05$. Przedstawiono także krzywe przeżycia Kaplana-Meyera, które porównywano przy pomocy testu Log-Rank. Analizy statystyczne wykonano w pakiecie STATISTICA 13.

VI. WYNIKI

6.1. Ogólna charakterystyka grupy badanej

W grupie badanej ($n = 91$) dominowali mężczyźni (65%), a mediana wieku wynosiła 50 (36-60) lat. Rozkład wieku pacjentów oraz płci w poszczególnych grupach wiekowych przedstawiono na Rycinie 2. U około $\frac{1}{4}$ chorych stwierdzono dodatni wywiad rodzinny (AKPK u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia rozpoznane na podstawie kryteriów diagnostycznych ITF). Zdecydowana większość pacjentów doświadczyła w przeszłości epizodów komorowych zaburzeń rytmu serca (sVT u 67% chorych), a u 62 osób (68%) implantowano kardiowerter-defibrylator. W grupie chorych z wszczepionym ICD 60% osób doświadczyło w przeszłości adekwatnych interwencji urządzenia. Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadach stwierdzono u 33 (36%) pacjentów i najczęściej było to migotanie przedsionków. Objawy prawokomorowej niewydolności serca (obrzęki podudzi bądź powiększenie wątroby) obserwowano u 16 (18%) chorych, a średnia klasa czynnościowa według NYHA wynosiła $1,6 \pm 0,8$. Ogólną charakterystykę grupy badanej przedstawiono w Tabeli 2.



Rycina 2. Rozkład wieku pacjentów oraz płci w poszczególnych grupach wiekowych.

Tabela 2. Ogólna charakterystyka grupy badanej (n = 91). Wartości są przedstawione jako liczba (%) albo mediana (odchylenie ćwiartkowe), ponieważ większość zmiennych nie pochodziła z rozkładu normalnego.

Parametr	Grupa badana (n = 91)
Płeć męska	59 (65%)
Wiek, lata	50 (35-60)
Wiek w chwili rozpoznania, lata	35 (24-49)
Punktacja ITFC	6 (5,5-7,0)
Sport w wywiadach	31 (34%)
AKPK w wywiadzie rodzinnym	22 (24%)
Arytmia komorowa w wywiadach	
SCA	13 (14%)
Syncope	48 (53%)
VF	11 (12%)
sVT	61 (67%)
nsVT	71 (78%)
>500 PVB/dobę	82 (90%)
PVB/dobę, liczba	1342 (495-3467)
Ablacja arytmii komorowej	40 (44%)
ICD	62 (68%)
Adekwatne interwencje ICD (n = 62)	37 (60%)
ATP	33 (53%)
Interwencje wysokoenergetyczne	37 (60%)
Nieadekwatne interwencje ICD (n = 62)	18 (29%)
Arytmia nadkomorowa	33 (36%)
AF	24 (26%)
AFL	8 (9%)
AT	12 (13%)
Objawy	
Prawokomorowa niewydolność serca	16 (18%)
Klasa NYHA (średnia)	1,6 ± 0,8
NYHA III lub IV	11 (12%)
Elektrokardiogram (n = 89)	
Czas trwania QRS w odpr. V1-V3, ms	120 (110-140)
Fala epsilon	28 (31%)
TWI w odpr. przedsercowych, liczba	4 (3-5)

TWI w odpr. dolnych, liczba	1 (0-2)
Parametry echokardiograficzne	
RVOT, mm	40 (35-50)
RVIT, mm	48 (43-57)
RVAd, cm ² (n = 90)	33,6 (25,9-41,2)
RV FAC, % (n = 90)	29,8 (24,8-36,8)
LVEF, %	60 (45-65)
Uszkodzenie LV (LVEF ≤ 50%)	29 (32%)
Duże uszkodzenie LV (LVEF < 35%)	10 (11%)
Co najmniej umiarkowana TR	45 (49%)
Istotna TR	26 (29%)
RAA, cm ² (n = 90)	22,5 (18,0-30,0)
LAA, cm ² (n = 90)	20,8 (17,0-25,1)
Parametry MRI (n = 38)	
Odcinkowe zaburzenia kurczliwości RV	37 (97%)
RVEF, %	39 (30-45)
LVEF, %	62 (54-66)
RVEDVi, ml/m ²	126 (115-156)

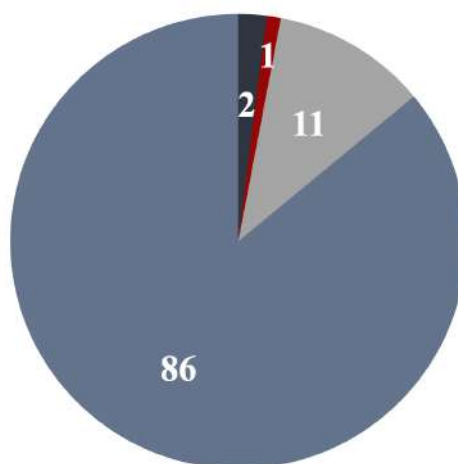
6.2. Czas trwania i wyniki obserwacji

Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 36,4 (29,8-41,2) miesięcy (min. 5,8 miesięcy, maks. 55,8 miesięcy). W trakcie obserwacji 13 (14%) pacjentów osiągnęło punkt końcowy pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca - rozkład tych zdarzeń przedstawiono na Rycinie 3. Groźne komorowe zaburzenia rytmu serca (SCD/VF/sVT/adekwatna interwencja ICD) wystąpiły u 27 (30%) pacjentów. Napad nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (AF/AFL/AT) stwierdzono u 18 (20%) spośród chorych, u których nie obserwowano utrwalonej arytmii nadkomorowej w momencie włączenia do badania. Pierwszy w życiu napad AF/AFL/AT wystąpił u 5 (5%) spośród pacjentów, u których nie stwierdzono w wywiadach epizodów arytmii nadkomorowej przed rozpoczęciem badania - u wszystkich tych pacjentów był to napad migotania przedsionków. Szczegółowe informacje o zdarzeniach, które wystąpiły w trakcie obserwacji przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3. Informacje o zdarzeniach, które wystąpiły w trakcie obserwacji.

Parametr	Grupa badana (n = 91)
Czas trwania obserwacji, miesiące	36,4 (29,8-41,2)
Zdarzenia	
Zgon	3 (3%)
Zgon z powodu niewydolności serca	2 (2%)
Nagły zgon sercowy	1 (1%)
HTx	10 (11%)
Hospitalizacja z powodu zaostrzenia HF	12 (13%)
Groźna arytmia komorowa (SCD/VF/sVT/ interwencja ICD)	27 (30%)
Adekwatna interwencja ICD (n = 62)	22 (24%)
Burza elektryczna (n = 62)	12 (13%)
Napad AF/AFL/AT (n = 86)	18 (20%)
Pierwszy w życiu napad AF (n = 59)	5 (5%)

● Zgon z powodu HF ● Nagły zgon sercowy ● HTx ● Pozostali



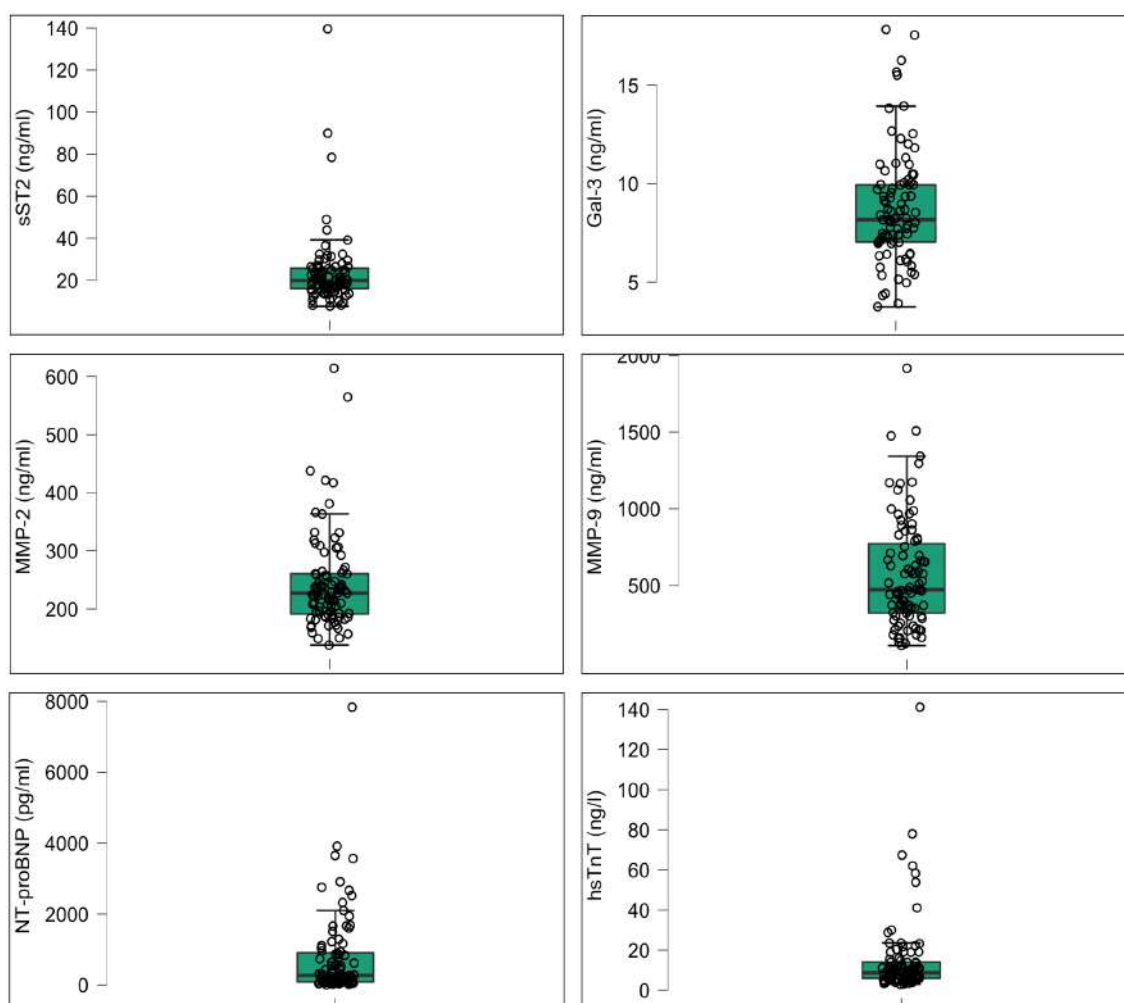
Rycina 3. Odsetek chorych, u których wystąpił punkt końcowy pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca wraz z rozkładem zdarzeń.

6.3. Stężenie biomarkerów

Mediany stężeń poszczególnych biomarkerów w grupie badanej przedstawiono w Tabeli 4 oraz zobrazowano na Rycinie 4.

Tabela 4. Mediany stężeń poszczególnych biomarkerów w grupie badanej.

Biomarker	Stężenie w grupie badanej (n = 91)
sST2, ng/ml	20,0 (16,1-25,8)
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)
MMP-2, ng/ml	227,3 (191,4-260,7)
MMP-9, ng/ml	473,9 (322,7-773,0)
NT-proBNP, pg/ml	272,1 (90,1-914,0)
hsTnT, ng/l	8,7 (6,0-14,0)



Rycina 4. Rozkład stężeń poszczególnych biomarkerów w grupie badanej. Zaciemniony obszar reprezentuje medianę oraz rozstęp międzykwartyłowy.

6.4. Związek biomarkerów z obrazem klinicznym

Związek biomarkerów z danymi demograficznymi, punktacją ITFC oraz podstawowymi informacjami z wywiadu przedstawiono w Tabeli 5. U mężczyzn z AKPK stwierdzono istotnie wyższe stężenie sST2 ($p = 0,01$) i niższe stężenie NT-proBNP ($p = 0,03$) niż u kobiet. Obserwowano dodatnią korelację pomiędzy wiekiem a poziomem Gal-3 ($p = 0,03$), MMP-2 ($p = 0,03$) oraz hsTnT ($p = 0,01$). U pacjentów z AKPK z większą liczbą punktów według kryteriów diagnostycznych Task Force stwierdzono wyższe stężenie sST2 ($p = 0,01$), NT-proBNP ($p = 0,01$) oraz hsTnT ($p = 0,01$), podczas gdy AKPK w wywiadzie rodzinnym wiązało się z wyższym stężeniem MMP-2 ($p = 0,02$).

Tabela 5. Związek biomarkerów z danymi demograficznymi, punktacją ITFC oraz podstawowymi informacjami z wywiadu. W tabeli przedstawiono mediany stężeń biomarkerów albo współczynnik korelacji r-Pearsona oraz wartość p.

Biomarker	Parametr		
	Płeć		
	Mężczyźni	Kobiety	p
sST2, ng/ml	20,7 (16,8-27,0)	17,5 (13,0-22,0)	0,01
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)	8,3 (7,2-10,2)	0,61
MMP-2, ng/ml	223,5 (189,1-260,3)	229,3 (195,0-264,6)	0,61
MMP-9, ng/ml	469,7 (257,5-711,9)	504,0 (362,1-843,7)	0,32
NT-proBNP, pg/ml	193,6 (75,0-623,9)	586,3 (187,0-1368,5)	0,03
hsTnT, ng/l	8,7 (6,6-14,0)	9,0 (4,8-20,6)	0,71
	Wiek		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,08	0,45	
Gal-3, ng/ml	0,22	0,03	
MMP-2, ng/ml	0,23	0,03	
MMP-9, ng/ml	-0,12	0,24	
NT-proBNP, pg/ml	0,12	0,26	
hsTnT, ng/l	0,27	0,01	
	Wiek w chwili rozpoznania		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,12	0,27	
Gal-3, ng/ml	0,19	0,07	

MMP-2, ng/ml	0,04	0,70	
MMP-9, ng/ml	0,01	0,94	
NT-proBNP, pg/ml	-0,05	0,64	
hsTnT, ng/l	0,13	0,21	
	Punktacja ITFC		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,27	0,01	
Gal-3, ng/ml	-0,01	0,95	
MMP-2, ng/ml	0,19	0,07	
MMP-9, ng/ml	-0,01	0,90	
NT-proBNP, pg/ml	0,29	0,01	
hsTnT, ng/l	0,29	0,01	
	Sport w wywiadach		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,0 (14,0-25,7)	19,9 (16,5-26,1)	0,60
Gal-3, ng/ml	8,1 (7,0-9,8)	8,2 (7,2-10,3)	0,31
MMP-2, ng/ml	235,7 (190,4-262,4)	224,7 (190,7-259,5)	0,85
MMP-9, ng/ml	468,1 (238,4-755,2)	483,1 (344,0-814,0)	0,55
NT-proBNP, pg/ml	282,0 (120,0-735,9)	256,7 (82,9-1259,0)	0,82
hsTnT, ng/l	8,5 (6,6-11,9)	9,6 (5,9-15,1)	0,72
	AKPK w wywiadzie rodzinnym		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	23,0 (17,4-29,7)	19,4 (16,1-23,9)	0,14
Gal-3, ng/ml	8,8 (7,0-9,9)	8,2 (7,1-9,9)	0,69
MMP-2, ng/ml	259,2 (207,8-306,5)	222,4 (188,5-240,5)	0,02
MMP-9, ng/ml	490,6 (324,3-658,1)	473,9 (304,3-797,2)	0,95
NT-proBNP, pg/ml	713,1 (244,4-1290,0)	222,6 (87,4-735,9)	0,05
hsTnT, ng/l	11,1 (6,0-19,1)	8,5 (6,0-13,6)	0,34

Związek biomarkerów z wywiadem arytmicznym oraz obrazem elektrokardiograficznym przedstawiono w Tabelach 6 i 7. U pacjentów z wywiadem utrat przytomności obserwowano wyższe stężenie NT-proBNP ($p = 0,003$), natomiast z wywiadem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca (migotanie komór lub niestabilny hemodynamicznie utrwalony częstoskurcz komorowy) wyższe stężenia MMP-2 ($p = 0,04$), NT-proBNP ($p = 0,001$) oraz hsTnT ($p = 0,02$). W przypadku wywiadu utrwalonego częstoskurczu

komorowego taka zależność wystąpiła dla poziomu sST2 ($p = 0,01$) i NT-proBNP ($p = 0,02$). W podgrupie chorych z wywiadem nieutralonych częstoskurczów komorowych stwierdzono wyższe stężenie sST2 ($p = 0,04$), a dla liczby dodatkowych pobudzeń komorowych podobną zależność obserwowano jedynie w zakresie NT-proBNP ($p = 0,01$). Napady nadkomorowych zaburzeń rytmu serca (AF/AFL/AT) w wywiadach częściej występowały u pacjentów z wyższymi stężeniami MMP-2 ($p = 0,001$), NT-proBNP ($p = 0,04$) oraz hsTnT ($p = 0,01$). Nie stwierdzono zależności pomiędzy poziomem żadnego z biomarkerów a przebytych adekwatnymi, jak również nieadekwatnymi interwencjami ICD. W przypadku MMP-9 obserwowano istotnie niższe stężenie markera u pacjentów z wywiadem utrat przytomności ($p = 0,02$), groźnej arytmii komorowej ($p = 0,01$) oraz arytmii nadkomorowej ($p = 0,03$).

Analizując elektrokardiogramy pacjentów z AKPK wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT a czasem trwania zespołów QRS w odprowadzeniach V1-V3 (odpowiednio $p = 0,01$, $p = 0,01$, $p < 0,001$, $p = 0,004$), a także związek pomiędzy wyższym stężeniem NT-proBNP i hsTnT a występowaniem fali epsilon (w obu przypadkach $p < 0,001$). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy poziomem biomarkerów a liczbą ujemnych załamków T w odprowadzeniach przedsercowych i dolnych.

Tabela 6. Związek biomarkerów z wywiadem arytmicznym. W tabeli przedstawiono mediany stężeń biomarkerów albo współczynnik korelacji r-Pearsona oraz wartość p.

Biomarker	Parametr		
	Przebyte nagle zatrzymanie krążenia		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,2 (15,4-23,7)	19,8 (16,5-25,9)	0,54
Gal-3, ng/ml	7,8 (7,1-8,2)	8,5 (7,0-10,1)	0,20
MMP-2, ng/ml	218,4 (194,7-266,7)	227,6 (190,4-260,3)	0,91
MMP-9, ng/ml	531,0 (257,5-606,8)	471,8 (339,7-797,2)	0,46
NT-proBNP, pg/ml	585,1 (227,0-937,8)	252,0 (87,4-890,2)	0,20
hsTnT, ng/l	9,8 (6,6-11,2)	8,6 (6,0-14,0)	0,86
	Syncope		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,1 (15,0-25,9)	19,6 (16,5-25,7)	0,92
Gal-3, ng/ml	8,3 (7,0-10,1)	8,1 (7,1-9,9)	0,81

MMP-2, ng/ml	237,0 (195,3- 282,0)	214,9 (188,4-241,5)	0,11
MMP-9, ng/ml	447,3 (237,7-613,6)	606,8 (374,5-830,8)	0,02
NT-proBNP, pg/ml	563,7 (140,0-1399,5)	168,0 (65,0-531,0)	0,003
hsTnT, ng/l	10,3 (6,9-15,7)	8,3 (5,2-13,9)	0,07
	Groźna arytmia komorowa (VF lub niestabilny VT)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,3 (16,1-26,8)	18,2 (15,4-23,6)	0,17
Gal-3, ng/ml	8,3 (6,7-10,0)	8,1 (7,2-9,9)	0,71
MMP-2, ng/ml	237,9 (205,9-298,7)	214,9 (185,9-241,5)	0,04
MMP-9, ng/ml	424,0 (218,9-613,6)	579,6 (374,5-830,8)	0,01
NT-proBNP, pg/ml	604,5 (162,9-1559,5)	168,0 (70,0-531,0)	0,001
hsTnT, ng/l	11,0 (7,0-19,0)	7,0 (5,0-12,6)	0,02
	VF		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	23,7 (15,4-29,7)	19,5 (16,1-25,4)	0,44
Gal-3, ng/ml	7,8 (6,2-9,9)	8,2 (7,1-10,0)	0,34
MMP-2, ng/ml	231,4 (183,9-258,0)	226,0 (191,4-262,9)	0,65
MMP-9, ng/ml	606,8 (443,8-809,7)	468,9 (313,6-773,0)	0,40
NT-proBNP, pg/ml	735,9 (119,9-1290,0)	264,3 (87,4-914,0)	0,38
hsTnT, ng/l	8,7 (5,9-14,9)	9,0 (6,0-14,0)	1,00
	sVT		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	21,7 (16,5-26,6)	17,4 (15,0-21,1)	0,01
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)	8,3 (7,4-10,2)	0,25
MMP-2, ng/ml	233,6 (192,8-292,3)	214,9 (186,1-238,1)	0,15
MMP-9, ng/ml	452,9 (257,5-696,0)	579,0 (354,9-830,8)	0,09
NT-proBNP, pg/ml	435,9 (124,7-1172,0)	170,3 (72,4-481,5)	0,02
hsTnT, ng/l	9,8 (6,9-16,0)	7,0 (4,7-12,6)	0,09
	nsVT		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,3 (16,5-26,6)	17,3 (13,9-20,9)	0,04
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-10,1)	8,1 (7,4-9,7)	0,78
MMP-2, ng/ml	231,4 (188,5-266,7)	218,9 (195,0-236,8)	0,42
MMP-9, ng/ml	473,9 (321,0-711,9)	522,8 (314,3-814,0)	0,70
NT-proBNP, pg/ml	306,3 (112,0-937,8)	187,0 (78,7-720,6)	0,20
hsTnT, ng/l	10,0 (6,6-15,4)	7,0 (5,0-11,0)	0,10

	>500 ExVe/24h		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,2 (16,1-26,4)	18,2 (17,2-20,2)	0,41
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)	9,4 (8,3-10,2)	0,16
MMP-2, ng/ml	228,4 (190,4-261,0)	214,9 (208,2-229,7)	0,66
MMP-9, ng/ml	471,8 (306,2-755,2)	595,9 (348,2-790,8)	0,49
NT-proBNP, pg/ml	275,1 (87,5-890,2)	227,0 (92,6-1172,0)	0,70
hsTnT, ng/l	9,0 (6,4-14,0)	7,0 (4,6-15,4)	0,38
	Liczba PVB/dobę		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,01	0,89	
Gal-3, ng/ml	-0,11	0,30	
MMP-2, ng/ml	0,13	0,24	
MMP-9, ng/ml	0,09	0,39	
NT-proBNP, pg/ml	0,28	0,01	
hsTnT, ng/l	0,14	0,20	
	Adekwatne interwencje ICD (n = 62)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,4 (16,1-26,7)	18,7 (15,4-26,4)	0,53
Gal-3, ng/ml	8,0 (6,4-9,9)	8,6 (7,4-10,1)	0,13
MMP-2, ng/ml	231,4 (192,4-262,4)	211,2 (186,1-266,7)	0,82
MMP-9, ng/ml	468,1 (306,2-809,7)	450,7 (303,0-668,6)	0,81
NT-proBNP, pg/ml	542,3 (111,9-1111,0)	437,1 (151,9-1669,0)	0,75
hsTnT, ng/l	9,8 (6,6-19,0)	10,0 (7,0-13,6)	0,97
	Nieadekwatne interwencje ICD (n = 62)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	23,7 (18,2-31,9)	19,4 (15,4-25,7)	0,14
Gal-3, ng/ml	8,0 (7,4-10,5)	8,2 (6,7-9,9)	0,55
MMP-2, ng/ml	236,5 (194,7-313,3)	226,3 (187,3-263,6)	0,59
MMP-9, ng/ml	600,6 (354,9-926,5)	451,8 (256,9-643,3)	0,22
NT-proBNP, pg/ml	757,1 (119,9-1666,0)	359,0 (99,7-1200,0)	0,38
hsTnT, ng/l	12,4 (7,2-21,8)	9,0 (6,8-15,7)	0,23
	AF/AFL/AT		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	20,3 (16,5-26,6)	19,3 (14,7-24,3)	0,15
Gal-3, ng/ml	8,6 (7,1-9,9)	8,0 (7,0-9,9)	0,48

MMP-2, ng/ml	247,2 (211,2-318,5)	214,9 (186,1-239,7)	0,001
MMP-9, ng/ml	371,2 (222,7-695,5)	524,2 (374,5-830,8)	0,03
NT-proBNP, pg/ml	435,9 (151,9-1290,0)	242,7 (75,0-735,9)	0,04
hsTnT, ng/l	11,4 (7,7-21,8)	7,4 (5,4-12,0)	0,01

Tabela 7. Związek biomarkerów z obrazem elektrokardiograficznym (n = 89). W tabeli przedstawiono mediany stężeń biomarkerów albo współczynnik korelacji r-Pearsona oraz wartość p.

Biomarker	Parametr		
	Czas trwania QRS w odprowadzeniach V1-V3		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,26	0,01	
Gal-3, ng/ml	0,10	0,34	
MMP-2, ng/ml	0,29	0,01	
MMP-9, ng/ml	-0,10	0,34	
NT-proBNP, pg/ml	0,44	<0,001	
hsTnT, ng/l	0,30	0,004	
	Fala epsilon		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	22,6 (17,4-28,4)	18,7 (16,1-25,1)	0,11
Gal-3, ng/ml	8,2 (6,8-10,6)	8,2 (7,1-9,9)	0,91
MMP-2, ng/ml	237,9 (195,0-315,6)	214,9 (189,1-244,2)	0,09
MMP-9, ng/ml	420,6 (213,3-638,8)	531,0 (353,6-809,7)	0,09
NT-proBNP, pg/ml	993,4 (470,1-1980,8)	170,1 (76,0-437,1)	<0,001
hsTnT, ng/l	12,8 (9,1-22,4)	7,2 (5,8-10,6)	<0,001
	TWI w odprowadzeniach przedsercowych i dolnych		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,12	0,27	
Gal-3, ng/ml	0,15	0,17	
MMP-2, ng/ml	0,10	0,35	
MMP-9, ng/ml	-0,04	0,71	
NT-proBNP, pg/ml	0,19	0,08	
hsTnT, ng/l	0,06	0,56	

Związek biomarkerów z obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca przedstawiono w Tabeli 8. Obserwowano bardzo wyraźną zależność pomiędzy wyższym stężeniem sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT a nasileniem uszkodzenia prawej komory - wymiarem w zakresie drogi odpływu i napływu prawej komory ($p < 0,001$ dla wszystkich czterech wymienionych biomarkerów), polem prawej komory w rozkurczu (dla MMP-2 $p = 0,001$, podczas gdy dla pozostałych trzech $p < 0,001$) oraz frakcją skracania powierzchni prawej komory (dla sST2 $p = 0,005$, dla MMP-2 $p = 0,001$, natomiast dla NT-proBNP i hsTnT $p < 0,001$). Stężenie tych samych czterech biomarkerów (sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT) korelowało z powiększeniem prawego przedsionka ($p < 0,001$ we wszystkich przypadkach) oraz występowaniem istotnej niedomykalności trójdzielnej (dla sST2 $p = 0,004$, dla pozostałych $p < 0,001$), jak również z upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory ($p < 0,001$ dla wszystkich czterech biomarkerów). Analogiczną, lecz nieco słabszą zależność obserwowano w przypadku sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT oraz powiększenia lewego przedsionka (odpowiednio $p = 0,03$, $p = 0,02$, $p = 0,01$, $p = 0,02$). Ponadto wyższe stężenia dokładnie tych samych biomarkerów (sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT) korelowały istotnie z występowaniem objawów prawokomorowej niewydolności serca (dla sST2 $p = 0,01$, dla pozostałych trzech $p < 0,001$) oraz klasą czynnościową III lub IV według NYHA (odpowiednio $p = 0,003$, $p = 0,001$, $p < 0,001$, $p = 0,001$). W przypadku objawów prawokomorowej niewydolności serca analogiczną zależność obserwowano także dla Gal-3 ($p = 0,04$).

Tabela 8. Związek biomarkerów z obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca. W tabeli przedstawiono mediany stężeń biomarkerów albo współczynnik korelacji r-Pearsona oraz wartość p.

Biomarker	Parametr	
	RVOT	
	r	p
sST2, ng/ml	0,44	<0,001
Gal-3, ng/ml	0,03	0,80
MMP-2, ng/ml	0,48	<0,001
MMP-9, ng/ml	-0,09	0,42
NT-proBNP, pg/ml	0,64	<0,001
hsTnT, ng/l	0,59	<0,001

	RVIT		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,40	<0,001	
Gal-3, ng/ml	0,12	0,25	
MMP-2, ng/ml	0,46	<0,001	
MMP-9, ng/ml	-0,04	0,74	
NT-proBNP, pg/ml	0,62	<0,001	
hsTnT, ng/l	0,51	<0,001	
	RVAd (n = 90)		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,41	<0,001	
Gal-3, ng/ml	0,04	0,73	
MMP-2, ng/ml	0,35	0,001	
MMP-9, ng/ml	-0,05	0,61	
NT-proBNP, pg/ml	0,55	<0,001	
hsTnT, ng/l	0,44	<0,001	
	FAC (n = 90)		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,29	0,005	
Gal-3, ng/ml	-0,05	0,62	
MMP-2, ng/ml	-0,34	0,001	
MMP-9, ng/ml	-0,09	0,41	
NT-proBNP, pg/ml	-0,58	<0,001	
hsTnT, ng/l	-0,42	<0,001	
	EF		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,41	<0,001	
Gal-3, ng/ml	-0,18	0,08	
MMP-2, ng/ml	-0,40	<0,001	
MMP-9, ng/ml	0,01	0,92	
NT-proBNP, pg/ml	-0,67	<0,001	
hsTnT, ng/l	-0,39	<0,001	
	Współistniejące uszkodzenie LV (LVEF ≤ 50%)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	25,6 (19,4-32,6)	18,1 (14,8-23,4)	<0,001
Gal-3, ng/ml	8,6 (7,3-9,9)	8,2 (7,0-9,7)	0,24

MMP-2, ng/ml	260,3 (231,4-331,9)	214,7 (186,0-237,8)	<0,001
MMP-9, ng/ml	511,4 (306,2-632,3)	471,8 (328,2-806,6)	0,50
NT-proBNP, pg/ml	1290,0 (585,1-2521,0)	149,5 (74,3-422,8)	<0,001
hsTnT, ng/l	14,9 (8,7-23,6)	7,5 (5,9-11,3)	<0,001
	Duże uszkodzenie LV (LVEF < 35%)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	30,8 (26,4-39,2)	18,7 (15,4-23,7)	<0,001
Gal-3, ng/ml	9,7 (7,4-13,8)	8,2 (7,0-9,9)	0,16
MMP-2, ng/ml	308,0 (233,6-331,9)	222,8 (189,1-255,4)	0,01
MMP-9, ng/ml	555,9 (306,2-926,5)	469,7 (324,3-711,9)	0,62
NT-proBNP, pg/ml	2230,5 (1111,0-3569,0)	227,0 (86,0-623,9)	<0,001
hsTnT, ng/l	21,2 (11,0-30,0)	8,4 (6,0-12,6)	0,004
	Istotna TR		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	23,2 (18,7-32,4)	18,5 (15,4-24,3)	0,004
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,1-9,9)	8,2 (7,0-10,1)	0,89
MMP-2, ng/ml	305,8 (225,3-365,4)	214,9 (185,9-239,7)	<0,001
MMP-9, ng/ml	420,6 (314,6-623,2)	490,6 (324,3-790,8)	0,37
NT-proBNP, pg/ml	1447,0 (649,1-2633,5)	168,0 (75,0-437,1)	<0,001
hsTnT, ng/l	17,2 (8,7-23,5)	7,7 (5,9-11,0)	<0,001
	RAA (n = 90)		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,44	<0,001	
Gal-3, ng/ml	0,23	0,03	
MMP-2, ng/ml	0,43	<0,001	
MMP-9, ng/ml	-0,07	0,50	
NT-proBNP, pg/ml	0,55	<0,001	
hsTnT, ng/l	0,52	<0,001	
	LAA (n = 90)		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,23	0,03	
Gal-3, ng/ml	0,02	0,87	
MMP-2, ng/ml	0,25	0,02	
MMP-9, ng/ml	-0,11	0,31	
NT-proBNP, pg/ml	0,28	0,01	
hsTnT, ng/l	0,25	0,02	

	RVEF (MRI) (n = 38)		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,24	0,15	
Gal-3, ng/ml	0,15	0,38	
MMP-2, ng/ml	-0,50	0,001	
MMP-9, ng/ml	-0,04	0,83	
NT-proBNP, pg/ml	-0,67	<0,001	
hsTnT, ng/l	-0,42	0,01	
	LVEF (MRI) (n = 38)		
	r	p	
sST2, ng/ml	-0,04	0,82	
Gal-3, ng/ml	0,02	0,91	
MMP-2, ng/ml	-0,11	0,51	
MMP-9, ng/ml	0,04	0,82	
NT-proBNP, pg/ml	-0,28	0,09	
hsTnT, ng/l	-0,23	0,17	
	RVEDVi (MRI) (n = 38)		
	r	p	
sST2, ng/ml	0,29	0,08	
Gal-3, ng/ml	0,30	0,07	
MMP-2, ng/ml	0,59	<0,001	
MMP-9, ng/ml	0,19	0,26	
NT-proBNP, pg/ml	0,57	<0,001	
hsTnT, ng/l	0,41	0,01	
	Objawy prawokomorowej niewydolności serca		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	24,5 (20,3-46,5)	18,7 (15,4-24,9)	0,01
Gal-3, ng/ml	9,5 (7,8-12,6)	8,1 (7,0-9,9)	0,04
MMP-2, ng/ml	326,9 (242,7-419,2)	218,4 (188,4-241,5)	<0,001
MMP-9, ng/ml	482,1 (266,5-947,3)	473,9 (339,7-711,9)	0,98
NT-proBNP, pg/ml	1231,0 (865,6-2712,5)	222,6 (76,0-585,1)	<0,001
hsTnT, ng/l	21,1 (13,4-47,5)	8,0 (5,8-11,5)	<0,001
	Klasa NYHA III lub IV		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	27,9 (20,4-49,0)	19,3 (15,4-25,0)	0,003
Gal-3, ng/ml	9,3 (7,3-9,9)	8,2 (7,0-10,0)	0,40

MMP-2, ng/ml	331,1 (231,4-421,5)	222,6 (188,8-245,7)	0,001
MMP-9, ng/ml	452,7 (369,2-632,3)	474,7 (313,6-794,0)	0,71
NT-proBNP, pg/ml	1666,0 (1049,0-2910,0)	224,8 (82,2-604,5)	<0,001
hsTnT, ng/l	20,4 (11,4-30,0)	8,2 (6,0-12,3)	0,001

6.5. Znaczenie prognostyczne biomarkerów

W grupie chorych, którzy osiągnęli w trakcie obserwacji punkt końcowy pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca stwierdzono wyraźnie wyższe stężenia sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT (we wszystkich przypadkach $p < 0,001$). Taki sam wynik otrzymano w grupie chorych, którzy w trakcie obserwacji wymagali hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca (również $p < 0,001$ dla wszystkich czterech markerów). Nie wykazano zależności żadnego z markerów z wystąpieniem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz adekwatnych interwencji ICD. W zakresie prognozowania wystąpienia nadkomorowych zaburzeń rytmu serca, MMP-2 jako jedyny z badanych biomarkerów cechował się wyższym stężeniem u chorych z napadem AF/AFL/AT ($p = 0,004$), jak również pierwszym w życiu napadem arytmii nadkomorowej ($p = 0,03$) w trakcie obserwacji. Szczegółowe dane przedstawiono w Tabeli 9.

Tabela 9. Znaczenie prognostyczne biomarkerów. W tabeli przedstawiono mediany stężeń biomarkerów oraz wartość p .

Biomarker	Parametr		
	Zgon lub HTx		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	31,9 (22,5-49,0)	18,4 (15,4-24,2)	<0,001
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,3-9,9)	8,2 (7,0-9,9)	0,66
MMP-2, ng/ml	313,3 (258,0-416,9)	220,4 (188,4-241,6)	<0,001
MMP-9, ng/ml	369,9 (257,5-594,4)	483,1 (341,8-781,9)	0,22
NT-proBNP, pg/ml	2521,0 (1290,0-3569,0)	224,8 (80,3-582,3)	<0,001
hsTnT, ng/l	21,8 (11,2-30,0)	8,2 (5,9-12,0)	<0,001
	Hospitalizacja z powodu zaostrzenia niewydolności serca		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	33,6 (22,0-56,4)	18,7 (15,4-24,6)	<0,001
Gal-3, ng/ml	9,0 (8,0-10,3)	8,1 (7,0-9,9)	0,15
MMP-2, ng/ml	348,6 (293,8-425,5)	218,4 (188,5-241,6)	<0,001

MMP-9, ng/ml	482,1 (361,8-705,9)	473,9 (313,6-773,0)	1,00
NT-proBNP, pg/ml	2497,0 (1141,3-3074,8)	222,6 (82,2-579,6)	<0,001
hsTnT, ng/l	19,7 (11,8-24,1)	8,0 (6,0-12,0)	<0,001
	Groźna arytmia komorowa (SCD/VF/sVT/interwencja ICD)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	22,5 (16,9-26,6)	18,6 (15,9-24,5)	0,27
Gal-3, ng/ml	8,0 (6,1-11,2)	8,3 (7,3-9,8)	0,71
MMP-2, ng/ml	233,6 (192,6-285,7)	224,1 (189,0-256,2)	0,48
MMP-9, ng/ml	469,7 (338,1-833,2)	474,7 (323,5-722,7)	0,78
NT-proBNP, pg/ml	585,1 (83,0-1231,0)	264,3 (107,1-691,5)	0,25
hsTnT, ng/l	8,5 (6,5-20,5)	9,2 (6,0-12,9)	0,39
	Adekwatna interwencja ICD (n = 62)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	21,4 (16,7-25,8)	19,4 (15,4-27,3)	0,99
Gal-3, ng/ml	7,3 (5,9-11,2)	8,2 (7,4-9,8)	0,44
MMP-2, ng/ml	228,4 (190,9-255,3)	221,5 (186,1-295,5)	0,62
MMP-9, ng/ml	524,2 (391,4-954,4)	445,5 (265,8-675,3)	0,16
NT-proBNP, pg/ml	371,1 (75,9-1067,7)	436,5 (123,5-1666,8)	0,40
hsTnT, ng/l	8,1 (6,3-18,0)	10,0 (7,0-19,0)	0,40
	Napad AF/AFL/PAT (<i>wyłączając chorych z utrwaloną arytmia nadkomorową</i>) (n = 86)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	21,4 (17,4-26,4)	18,9 (15,2-24,0)	0,11
Gal-3, ng/ml	9,0 (7,7-9,9)	8,1 (7,0-9,9)	0,20
MMP-2, ng/ml	252,6 (224,1-327,3)	214,9 (187,8-240,2)	0,004
MMP-9, ng/ml	482,1 (303,8-731,7)	483,1 (354,6-800,3)	0,52
NT-proBNP, pg/ml	510,9 (153,7-1190,1)	224,8 (85,1-665,2)	0,09
hsTnT, ng/l	11,1 (8,8-14,7)	7,9 (6,0-12,2)	0,12
	Pierwszy w życiu napad AF/AFL/PAT (<i>wyłączając chorych z wywiadem arytmii nadkomorowej</i>) (n = 59)		
	Tak	Nie	p
sST2, ng/ml	25,9 (17,1-32,6)	18,9 (14,6-23,4)	0,17
Gal-3, ng/ml	8,7 (7,7-9,4)	8,0 (7,0-9,9)	0,63
MMP-2, ng/ml	236,7 (229,7-313,3)	212,1 (186,0-237,8)	0,03
MMP-9, ng/ml	632,3 (348,2-661,3)	504,0 (377,5-850,2)	0,82

NT-proBNP, pg/ml	481,5 (311,1-2521,0)	208,1 (74,3-627,5)	0,07
hsTnT, ng/l	11,2 (9,9-13,9)	7,0 (5,2-11,3)	0,27

6.6. Analiza czynników ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca

6.6.1. Pełna obserwacja

Porównanie pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpił punkt końcowy pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca z pozostałymi chorymi przedstawiono w Tabeli 10. U pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy obserwowano wyższą punktację według ITFC ($p = 0,03$), częściej AKPK w wywiadzie rodzinnym (z graniczną istotnością statystyczną, $p = 0,05$), sVT w wywiadach ($p = 0,04$), nieadekwatne interwencje ICD ($p = 0,004$), AFL i AT (ale nie AF) w wywiadach ($p < 0,001$ w obu przypadkach), dłuższy czas trwania zespołów QRS ($p = 0,01$) i częściej obecną falę epsilon ($p = 0,01$) w elektrokardiogramie, a także bardziej zaawansowane uszkodzenie prawej i lewej komory w badaniach obrazowych serca (z bardzo dużą istotnością statystyczną - szczegółowe dane w Tabeli 10) oraz większe nasilenie objawów niewydolności serca ($p < 0,001$ dla występowania objawów prawokomorowej niewydolności serca i wyższej średniej klasy czynnościowej według NYHA). Ponadto stwierdzono istotnie wyższe stężenia czterech spośród badanych biomarkerów u pacjentów, u których wystąpił zgon/HTx w trakcie obserwacji: sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT (we wszystkich przypadkach $p < 0,001$). Porównanie stężeń badanych biomarkerów w obu grupach wraz z ich rozkładem przedstawiono na Rycinie 5.

Tabela 10. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji z pozostałymi chorymi.

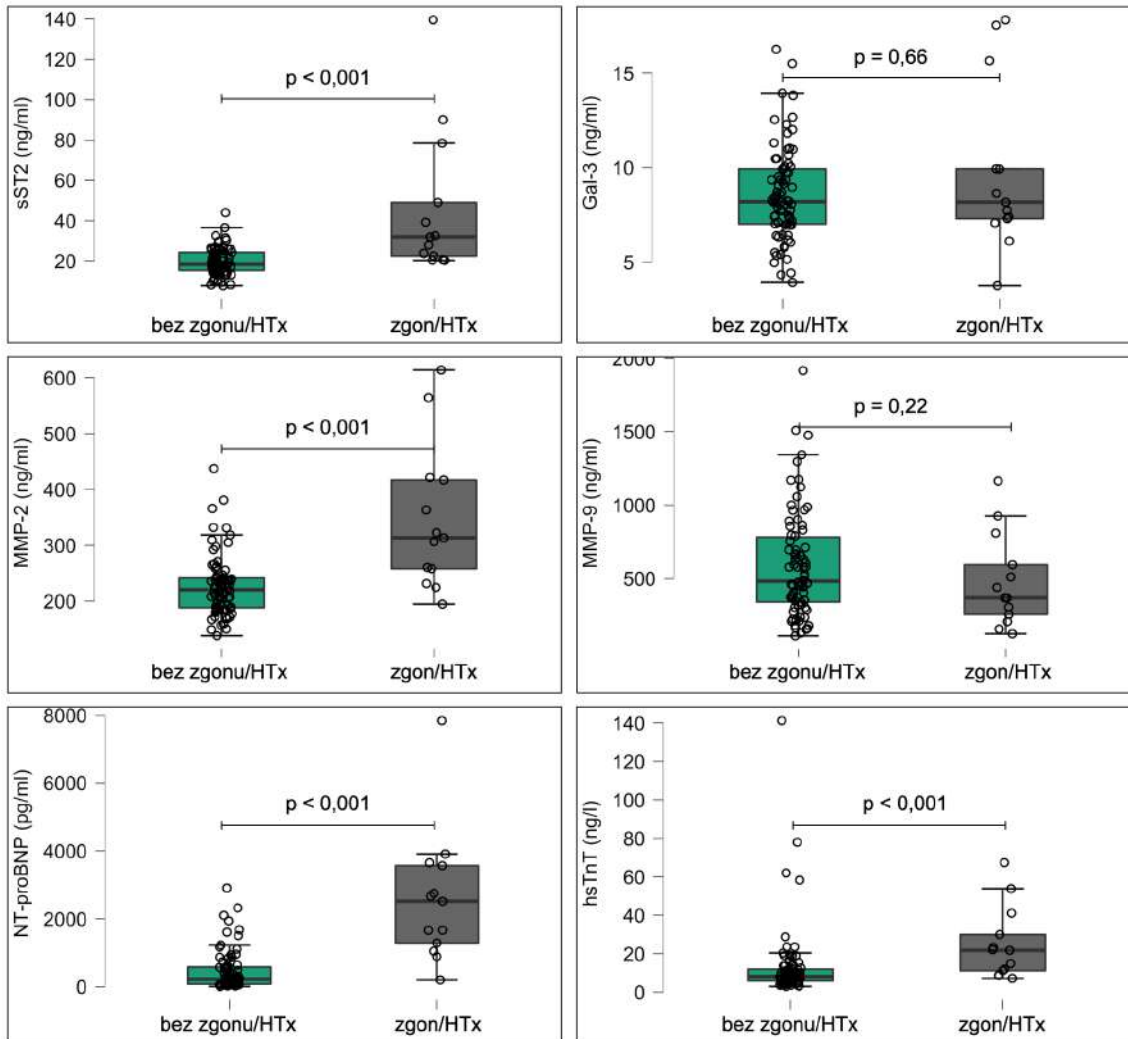
Parametr	Bez punktu końcowego - zgonu/HTx (n = 78)	Punkt końcowy - zgon/HTx (n = 13)	p
Płeć męska	51 (65%)	8 (62%)	0,79
Wiek, lata	51 (35-60)	39 (30-56)	0,32
Łączna liczba punktów ITFC	6 (5-7)	7 (7-9)	0,03
Sport w wywiadach	28 (36%)	3 (23%)	0,37
AKPK w wywiadzie rodzinnym	16 (21%)	6 (46%)	0,05

Wiek w chwili rozpoznania, lata	36 (26-51)	28 (20-38)	0,08
Arytmia komorowa w wywiadach			
SCA	9 (12%)	4 (31%)	0,07
Syncope	38 (49%)	10 (77%)	0,06
VF	8 (10%)	3 (23%)	0,20
sVT	49 (63%)	12 (92%)	0,04
nsVT	60 (77%)	11 (85%)	0,54
>500 PVB/dobę	69 (88%)	13 (100%)	-
PVB/dobę, liczba	1256 (484-3679)	1805 (978-3312)	0,57
Ablacja arytmii komorowej	34 (44%)	6 (46%)	0,87
ICD	49 (63%)	13 (100%)	-
Adekwatne interwencje ICD (n = 62)	28 (36%)	9 (69%)	0,44
Nieadekwatne interwencje ICD (n = 62)	10 (13%)	8 (62%)	0,004
Arytmia nadkomorowa (AF/AFL/AT)	23 (29%)	10 (77%)	0,001
AF	18 (23%)	6 (46%)	0,08
AFL	3 (4%)	5 (38%)	<0,001
AT	6 (8%)	6 (46%)	<0,001
Elektrokardiogram (n = 89)			
Czas trwania QRS w odpr. V1-V3, ms	120 (110-130)	150 (130-160)	0,01
Fala epsilon	20 (26%)	8 (62%)	0,01
TWI w odpr. przedserc- wych i dolnych, liczba	5 (4-7)	5 (2-6)	0,20
Parametry echokardiograficzne			
RVOT, mm	39 (34-45)	52 (50-57)	<0,001
RVIT, mm	47 (41-55)	60 (57-66)	<0,001
RVAd, cm ² (n = 90)	31,4 (25,3-38,4)	44,3 (40,8-46,2)	<0,001
RV FAC, % (n = 90)	32,0 (26,0-37,0)	18,5 (14,0-25,5)	<0,001
LVEF, %	60 (55-65)	40 (27-45)	<0,001
LVEF ≤ 50%	17 (22%)	12 (92%)	<0,001
LVEF < 35%	5 (6%)	5 (38%)	<0,001
Istotna TR	14 (18%)	12 (92%)	<0,001
RAA, cm ² (n = 90)	21,4 (17,7-26,7)	38 (29,1-48,1)	<0,001

LAA, cm ² (n = 90)	20,8 (17,1-24,3)	25,2 (15,2-30,0)	0,63
Parametry MRI (n = 38)			
RVEF, %	40 (35-48)	22 (21-25)	0,002
LVEF, %	62 (58-67)	42 (40-54)	0,01
RVEDVi, ml/m ²	123 (114-147)	189 (168-212)	0,002
Objawy			
Objawy prawokomorowej niewydolności serca	8 (10%)	8 (62%)	<0,001
Klasa NYHA, średnia	1,3 ± 0,5	2,6 ± 0,9	<0,001
NYHA III lub IV	4 (5%)	7 (54%)	<0,001
Czas trwania obserwacji, miesiące	37,2 (32,2-43,4)	18,2 (10,0-24,3)	<0,001
Biomarkery			
sST2, ng/ml	18,4 (15,4-24,2)	31,9 (22,5-49,0)	<0,001
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)	8,2 (7,3-9,9)	0,66
MMP-2, ng/ml	220,4 (188,4-241,6)	313,3 (258,0-416,9)	<0,001
MMP-9, ng/ml	483,1 (341,8-781,9)	369,9 (257,5-594,4)	0,22
NT-proBNP, pg/ml	224,8 (80,3-582,3)	2521,0 (1290,0-3569,0)	<0,001
hsTnT, ng/l	8,2 (5,9-12,0)	21,8 (11,2-30)	<0,001

Parametry będące potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia punktu końcowego poddano analizie przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. W analizie jednoczynnikowej czynnikami ryzyka wystąpienia punktu końcowego okazały się: łączna liczba punktów ITFC ($p = 0,03$), dodatni wywiad rodzinny w kierunku AKPK (z graniczną istotnością statystyczną, $p = 0,05$), groźne komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadach ($p = 0,04$), nieadekwatne interwencje ICD ($p = 0,001$), arytmia nadkomorowa ($p < 0,001$ dla AFL oraz AT w wywiadach), fala epsilon ($p = 0,01$) i dłuższy czas trwania QRS ($p = 0,004$), uszkodzenie prawej oraz lewej komory w badaniach obrazowych (większy wymiar RVOT, RVIT i RVAd, niższa wartość FAC i LVEF - $p < 0,001$ we wszystkich przypadkach), istotna niedomykalność trójdzielna ($p < 0,001$), poszerzenie prawego przedsionka ($p < 0,001$), objawy prawokomorowej niewydolności serca ($p < 0,001$), klasa NYHA III lub IV ($p < 0,001$) oraz wyższe stężenie czterech z badanych biomarkerów: sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT ($p < 0,001$ dla pierwszych trzech markerów, $p = 0,001$ dla hsTnT). Następnie dla czynników, które osiągnęły istotność statystyczną w analizie jednoczynnikowej przeprowadzono analizę wieloczynnikową, wyłaniając trzy niezależne czynniki ryzyka wystąpienia punktu końcowego: AT w wywiadach

($p = 0,003$), większe pole prawej komory w rozkurczu ($p = 0,01$) oraz wyższe stężenie NT-proBNP ($p < 0,001$). Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej przedstawiono w Tabeli 11.



Rycina 5. Porównanie stężeń badanych biomarkerów w grupie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy względem tych, którzy nie osiągnęli punktu końcowego. Zacięnione obszary reprezentują medianę oraz rozstęp międzykwartyłowy. Wartości p obliczono przy pomocy testu Manna-Whitneya.

Tabela 11. Analiza czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. W tabeli przedstawiono jedynie parametry, które osiągnęły istotność statystyczną w analizie jednoczynnikowej.

Parametr	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Łączna liczba punktów ITFC	1,56 (1,06-2,30)	0,03	-	-
AKPK w wywiadzie rodzinnym	3,00 (1,00-8,93)	0,05	-	-
Groźna arytmia komorowa (VF lub niestabilny VT) w wywiadach	3,76 (1,03-13,66)	0,04	-	-
Nieadekwatne interwencje ICD	7,92 (2,23-28,14)	0,001	-	-
Arytmia nadkomorowa w wywiadach				
AFL	8,79 (2,87-26,99)	<0,001	-	-
AT	7,65 (2,56-22,88)	<0,001	7,52 (1,95-28,9)	0,003
AF/AFL/AT	6,54 (1,80-23,76)	0,004	-	-
Utrwalone AF/AFL/AT	13,86 (4,18-45,97)	<0,001	-	-
Elektrokardiogram				
Fala epsilon	4,10 (1,33-12,69)	0,01	-	-
Czas trwania QRS	1,02 (1,01-1,03)	0,004	-	-
Parametry echokardiograficzne				
RVOT	1,12 (1,07-1,18)	<0,001	-	-
RVIT	1,15 (1,08-1,24)	<0,001	-	-
RVAd	1,11 (1,06-1,17)	<0,001	1,12 (1,02-1,22)	0,01
FAC	0,83 (0,77-0,90)	<0,001	-	-
LVEF	0,91 (0,88-0,95)	<0,001	-	-
LVEF ≤ 50%	30,80 (4,00-236,95)	<0,001	-	-
LVEF < 35%	7,31 (2,38-22,45)	<0,001	-	-
Istotna TR	39,02 (5,07-300,42)	<0,001	-	-
RAA	1,10 (1,06-1,14)	<0,001	-	-

Objawy				
Objawy prawokomorowej niewydolności serca	10,03 (3,26-30,83)	<0,001	-	-
Klasa NYHA	11,87 (3,95-35,67)	<0,001	-	-
Biomarkery				
Stężenie sST2 (ln)	31,61 (8,32-120,16)	<0,001	-	-
Stężenie MMP-2 (ln)	89,01 (14,58-543,41)	<0,001	-	-
Stężenie NT-proBNP (ln)	6,07 (2,69-13,72)	<0,001	5,13 (2,06-12,80)	<0,001
Stężenie hsTnT (ln)	2,40 (1,42-4,04)	0,001	-	-

Dla parametrów, które znalazły się w modelu wieloczynnikowym wyznaczono na podstawie krzywych ROC punkty odcięcia, prognozujące wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu/HTx. Wyniosły one:

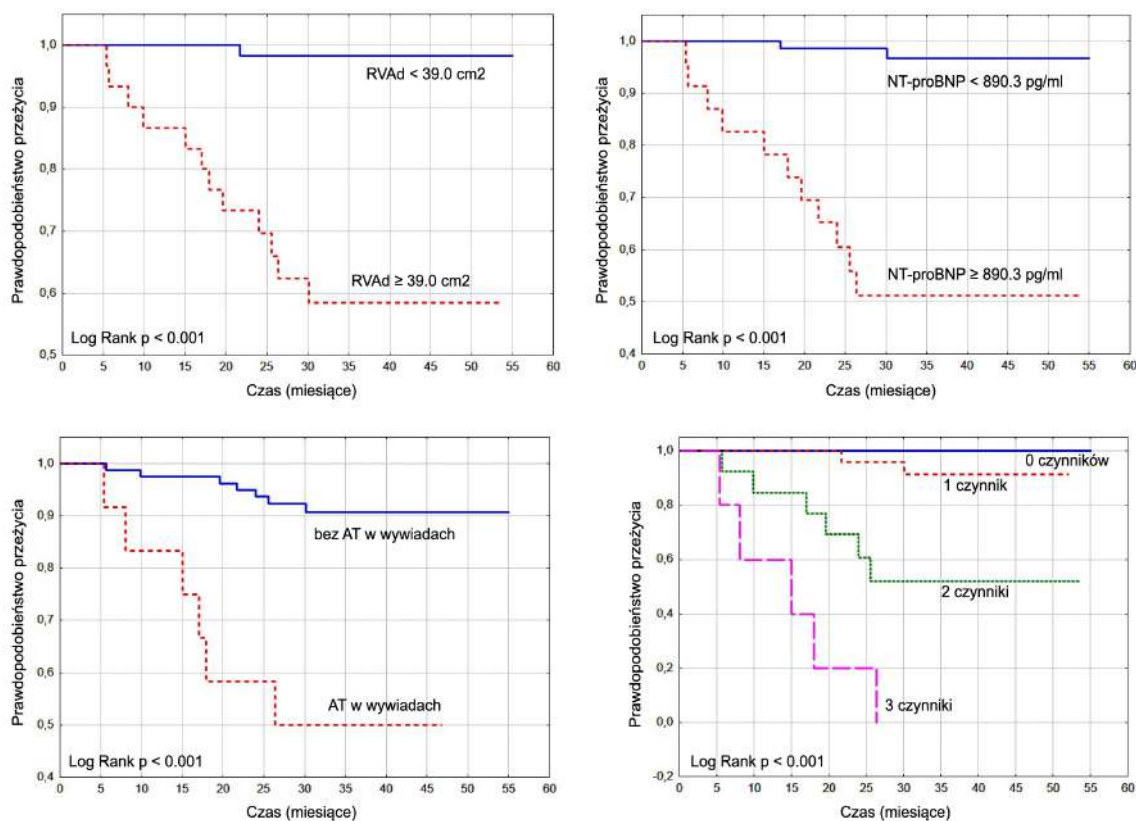
- RVAd $\geq 39,0 \text{ cm}^2$,
- NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$.

Po zastosowaniu powyższych punktów odcięcia model zachował istotność statystyczną (Tabela 12).

Tabela 12. Model wieloczynnikowy prognozujący wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (po wyznaczeniu punktów odcięcia dla RVAd oraz NT-proBNP).

Parametr	Analiza wieloczynnikowa	
	HR (95%CI)	p
AT	4,23 (1,33-13,46)	0,01
RVAd $\geq 39,0 \text{ cm}^2$	10,77 (1,26-92,00)	0,03
NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$	10,66 (2,22-51,00)	0,003

Dla parametrów modelu wieloczynnikowego wykreślono krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx (Rycina 6).

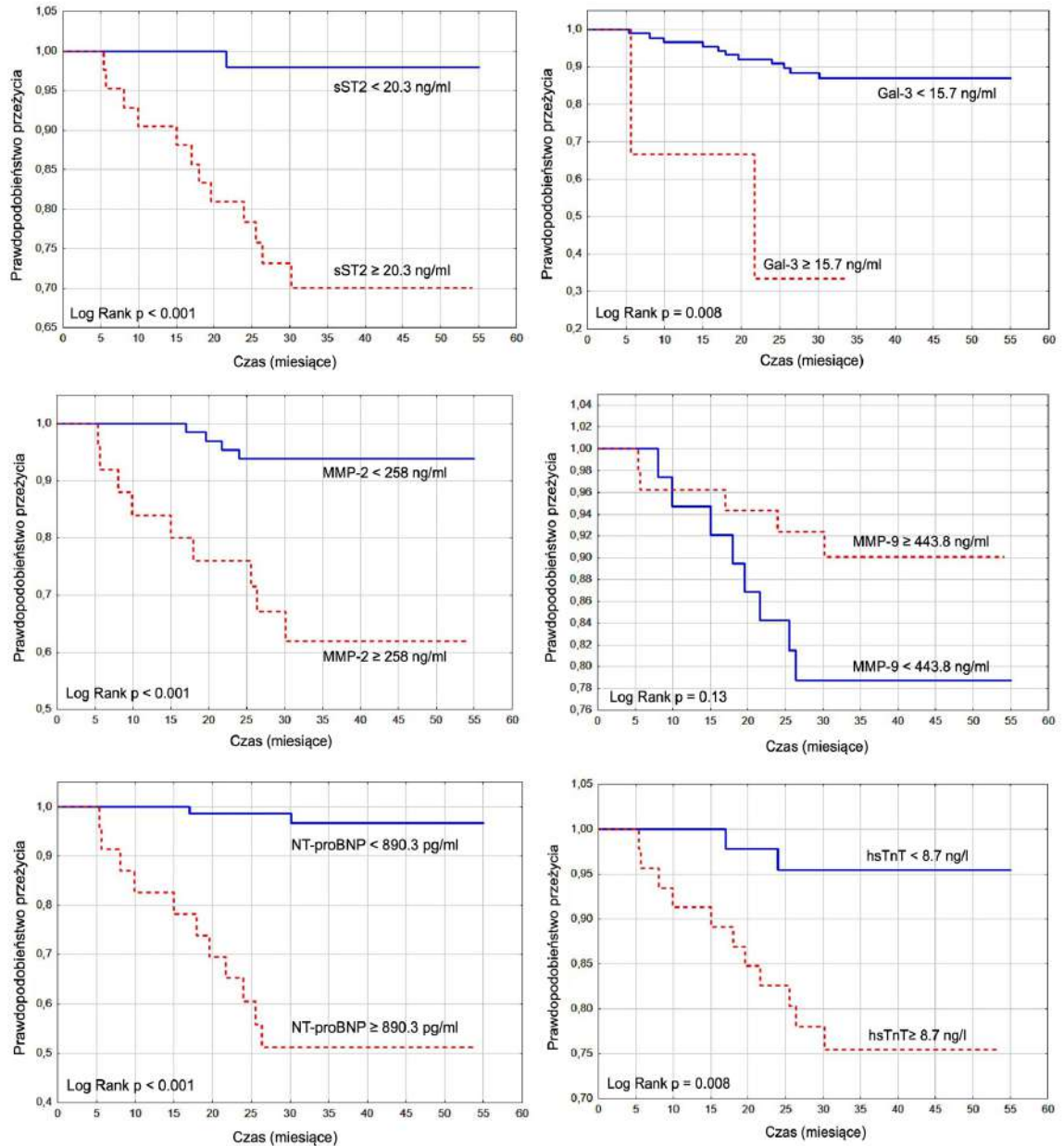


Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w zależności od występowania czynników ryzyka uwzględnionych w modelu wieloczynnikowym.

Ponadto na podstawie krzywych ROC wyznaczono punkty odcięcia dla stężeń biomarkerów prognozujących wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx. Wyniosły one:

- sST2 ≥ 20,3 ng/ml,
- Gal-3 ≥ 15,7 ng/ml,
- MMP-2 ≥ 258,0 ng/ml,
- MMP-9 ≥ 443,8 ng/ml (po wyznaczeniu punktu odcięcia wciąż nie uzyskano istotności statycznej),
- NT-proBNP ≥ 890,3 pg/ml (analogicznie jak w wyżej przedstawionym modelu wieloczynnikowym),
- hsTnT ≥ 8,7 ng/l.

Analogicznie wykreślono krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w zależności od stężenia poszczególnych biomarkerów (Rycina 7).



Rycina 7. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w zależności od stężenia poszczególnych biomarkerów.

6.6.2. Obserwacja dwuletnia (ujednolicona)

Analizę czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca przeprowadzono również w obserwacji ujednoliconej do dwóch lat u wszystkich pacjentów. W tym czasie 10 (11%) chorych osiągnęło punkt końcowy. Porównanie pacjentów, u których w trakcie dwuletniej obserwacji wystąpił zgon lub przeszczepienie serca z pozostałymi chorymi przedstawiono w Tabeli 13.

Tabela 13. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) z pozostałymi chorymi.

Parametr	Bez punktu końcowego - zgonu/HTx (n = 81)	Punkt końcowy - zgon/HTx (n = 10)	p
Płeć męska	52 (64%)	7 (70%)	0,72
Wiek, lata	51 (35-60)	39 (32-52)	0,31
Łączna liczba punktów ITFC	6 (5-7)	7 (7-8,5)	0,06
Sport w wywiadach	30 (37%)	1 (10%)	0,09
AKPK w wywiadzie rodzinnym	17 (21%)	5 (50%)	0,05
Wiek w chwili rozpoznania, lata	35 (26-51)	30 (20-41)	0,21
Arytmia komorowa w wywiadach			
SCA	10 (12%)	3 (30%)	0,14
Syncope	41 (51%)	7 (70%)	0,25
VF	8 (10%)	3 (30%)	0,07
sVT	52 (64%)	9 (90%)	0,11
nsVT	62 (77%)	9 (90%)	0,34
>500 PVB/dobę	72 (89%)	10 (100%)	-
PVB/dobę, liczba	1258 (474-3554)	2051 (1073-3362)	0,43
Ablacja arytmii komorowej	35 (43%)	5 (50%)	0,69
ICD	52 (64%)	10 (100%)	-
Adekwatne interwencje ICD (n = 62)	30 (37%)	7 (70%)	0,48
Nieadekwatne interwencje ICD (n = 62)	11 (14%)	7 (70%)	0,002

Arytmia nadkomorowa (AF/AFL/AT)			
AF	26 (32%)	7 (70%)	0,02
AFL	19 (23%)	5 (50%)	0,08
AT	5 (6%)	3 (30%)	0,01
	7 (9%)	5 (50%)	<0,001
Elektrokardiogram (n = 89)			
Czas trwania QRS w odpr. V1-V3, ms	120 (110-135)	145 (122-160)	0,04
Fala epsilon	22 (27%)	6 (60%)	0,04
TWI w odpr. przedserc- wych i dolnych, liczba	5 (4-7)	5 (2-6)	0,19
Parametry echokardiograficzne			
RVOT, mm	39 (35-47)	52 (50-53)	<0,001
RVIT, mm	47 (41-55)	59 (56-62)	<0,001
RVAd, cm2 (n = 90)	31,9 (25,3-39,6)	43,8 (41,3-45,0)	<0,001
RV FAC, % (n = 90)	31,5 (25,6-37,0)	19,3 (14,5-25,9)	<0,001
LVEF, %	60 (55-65)	33 (26-44)	<0,001
LVEF ≤ 50%	20 (25%)	9 (90%)	<0,001
LVEF < 35%	5 (6%)	5 (50%)	<0,001
Istotna TR	17 (21%)	9 (90%)	<0,001
RAA, cm2 (n = 90)	21,8 (17,9-28,6)	37,6 (26,0-51,9)	0,004
LAA, cm2 (n = 90)	20,7 (17,0-24,4)	25,3 (15,4-29,2)	0,42
Parametry MRI (n = 38)			
RVEF, %	40 (35-48)	22 (21-25)	0,002
LVEF, %	62 (58-67)	42 (40-54)	0,01
RVEDVi, ml/m2	123 (114-147)	189 (168-212)	0,002
Objawy			
Objawy prawokomorowej niewydolności serca	11 (14%)	5 (50%)	0,005
Klasa NYHA, średnia	1,3 ± 0,6	2,6 ± 1	<0,001
NYHA III lub IV	6 (7%)	5 (50%)	<0,001
Czas trwania obserwacji, miesiące	24,4 (24,4-24,4)	16,2 (8,6-19,5)	<0,001
Biomarkery			
sST2, ng/ml	18,7 (15,4-24,3)	32,2 (24,8-68,7)	<0,001
Gal-3, ng/ml	8,2 (7,0-9,9)	8,0 (7,3-14,2)	0,69
MMP-2, ng/ml	222,8 (188,5-247,2)	309,9 (238,1-396,8)	0,003

MMP-9, ng/ml	475,5 (324,3-755,2)	405,1 (322,0-755,9)	0,74
NT-proBNP, pg/ml	241,0 (86,0-641,6)	2596,0 (1384,8-3633,5)	<0,001
hsTnT, ng/l	8,4 (6,0-12,6)	18,3 (9,3-28,3)	0,007

Ponownie parametry będące potencjalnymi czynnikami ryzyka wystąpienia punktu końcowego w obserwacji dwuletniej poddano analizie jedno- i wieloczynnikowej przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej. W analizie jednoczynnikowej czynnikami ryzyka wystąpienia punktu końcowego okazały się: nadkomorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadach ($p = 0,03$ dla AFL oraz $p = 0,002$ dla AT), dłuższy czas trwania QRS ($p = 0,03$), uszkodzenie prawej oraz lewej komory w badaniach obrazowych - większy wymiar RVOT ($p = 0,002$), RVIT ($p = 0,003$) i RVAd ($p = 0,005$), niższa wartość FAC ($p = 0,002$) i LVEF ($p < 0,001$), istotna niedomykalność trójdzielna ($p = 0,002$), poszerzenie prawego przedsionka ($p = 0,001$), objawy prawokomorowej niewydolności serca ($p = 0,01$), wyższa klasa czynnościowa według NYHA ($p < 0,001$) oraz wyższe stężenie czterech z badanych biomarkerów: sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT (odpowiednio $p = 0,01$, $p = 0,002$, $p = 0,001$ oraz $p = 0,02$). W analizie wieloczynnikowej istotne okazały się dwa czynniki: niższa frakcja wyrzutowa lewej komory ($p = 0,002$) oraz większe pole prawego przedsionka ($p = 0,02$). Wyniki analizy jedno- i wieloczynnikowej dla obserwacji dwuletniej przedstawiono w Tabeli 14.

Tabela 14. Analiza czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej.

Parametr	Analiza jednoczynnikowa		Analiza wieloczynnikowa	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Arytmia nadkomorowa w wywiadach				
AFL	6,51 (1,25-33,91)	0,03	-	-
AT	10,57 (2,40-46,54)	0,002	-	-
AF/AFL/AT	4,94 (1,16-21,05)	0,03	-	-
Utrwalone AF/AFL/AT	16,93 (2,35-122,11)	0,006	-	-
Elektrokardiogram				
Czas trwania QRS	1,02 (1,00-1,04)	0,03	-	-

Parametry echokardiograficzne				
RVOT	1,14 (1,05-1,24)	0,002	-	-
RVIT	1,14 (2,05-1,25)	0,003	-	-
RVAd	1,11 (1,03-1,19)	0,005	-	-
FAC	0,85 (0,77-0,94)	0,002	-	-
LVEF	0,89 (0,84-0,95)	<0,001	0,90 (0,84-0,96)	0,002
LVEF ≤ 50%	27,45 (3,18-237,12)	0,003	-	-
LVEF < 35%	15,20 (3,21-72,04)	<0,001	-	-
Istotna TR	33,88 (3,89-294,85)	0,002	-	-
RAA	1,12 (1,05-1,20)	0,001	1,10 (1,01-1,19)	0,02
Objawy				
Objawy prawokomorowej niewydolności serca	6,36 (1,55-26,12)	0,01	-	-
Klasa NYHA	5,80 (2,32-14,45)	<0,001	-	-
Biomarkery				
Stężenie sST2 (ln)	41,60 (4,17-415,49)	0,01	-	-
Stężenie MMP-2 (ln)	57,02 (4,63-701,46)	0,002	-	-
Stężenie NT-proBNP (ln)	6,12 (2,06-18,19)	0,001	-	-
Stężenie hsTnT (ln)	2,52 (1,15-5,49)	0,02	-	-

Dla parametrów, które znalazły się w modelu wieloczynnikowym wyznaczono na podstawie krzywych ROC punkty odcięcia, prognozujące wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu/HTx w obserwacji dwuletniej. Wyniosły one:

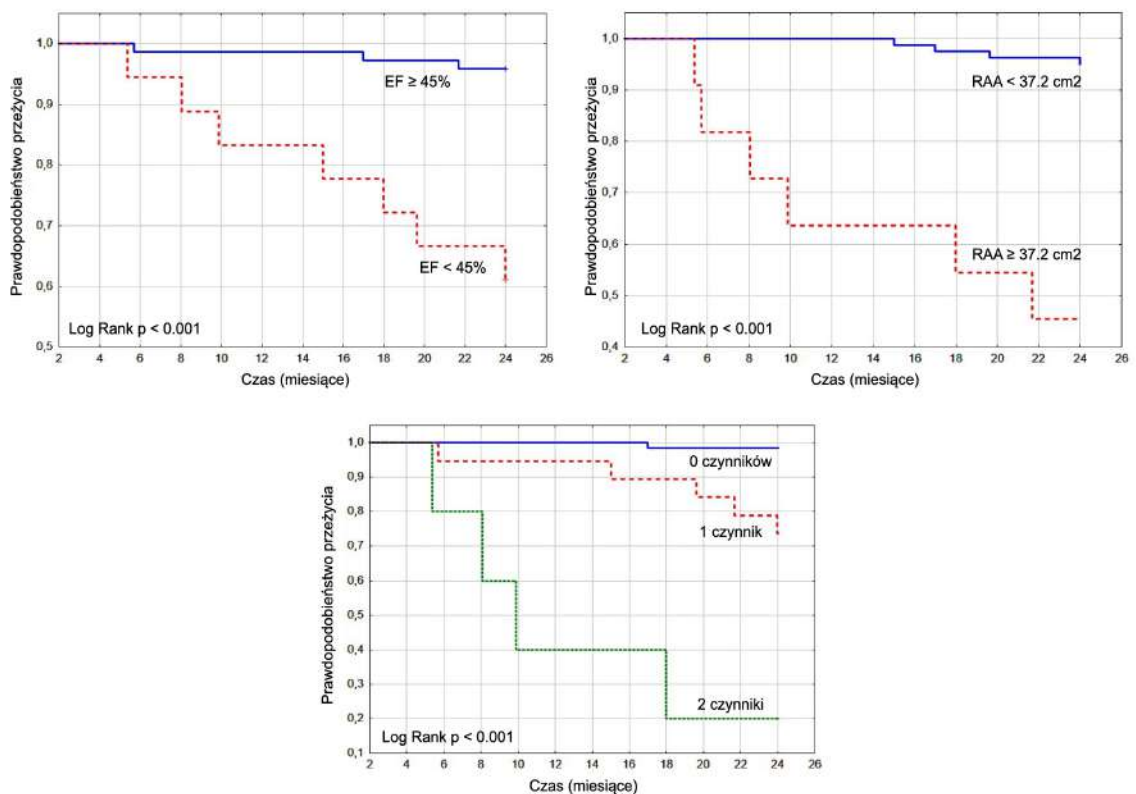
- LVEF < 45%,
- RAA ≥ 37,2 cm².

Po zastosowaniu powyższych punktów odcięcia model zachował istotność statystyczną (Tabela 15).

Tabela 15. Model wieloczynnikowy prognozujący wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej (po wyznaczeniu punktów odcięcia dla LVEF oraz RAA).

Parametr	Analiza wieloczynnikowa	
	HR (95%CI)	p
LVEF < 45%	0,07 (0,001-0,44)	0,005
RAA \geq 37,2 cm ²	21,40 (3,24-141,61)	0,002

Dla parametrów modelu wieloczynnikowego wykreślono krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w obserwacji dwuletniej (Rycina 8).



Rycina 8. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) w zależności od występowania czynników ryzyka uwzględnionych w modelu wieloczynnikowym.

6.7. Analiza czynników ryzyka pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków

Przeprowadzono analizę czynników ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków w trakcie całej obserwacji. W analizie tej brano pod uwagę tylko chorych, u których wcześniej nie występowały nadkomorowe zaburzenia rytmu serca. Porównanie pacjentów, u których w trakcie obserwacji wystąpił pierwszy w życiu napad AF (n = 5) z pozostałymi chorymi (n = 54) przedstawiono w Tabeli 16. U pacjentów, którzy osiągnęli analizowany punkt końcowy częściej obserwowano ekstrasystolię komorową > 500 PVB/dobę w 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera (p = 0,02) oraz stwierdzono wyższe stężenie MMP-2 (p = 0,04).

Tabela 16. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli drugorzędowy punkt końcowy pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków w trakcie całej obserwacji z pozostałymi chorymi. W tej analizie brano pod uwagę tylko chorych, u których wcześniej nie występowały nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (n = 59).

Parametr	Bez punktu końcowego – pierwszego w życiu napadu AF (n = 54)	Punkt końcowy – pierwszy w życiu napad AF (n = 5)	p
Płeć męska	31 (57%)	3 (60%)	0,92
Wiek, lata	43 (33-55)	61 (59-62)	0,05
Łączna liczba punktów ITFC	6 (5-7)	7 (6-7)	0,56
Sport w wywiadach	20 (37%)	1 (20%)	0,46
AKPK w wywiadzie rodzinnym	13 (24%)	1 (20%)	0,85
Wiek w chwili rozpoznania, lata	32 (23-42)	41 (28-51)	0,45
Arytmia komorowa w wywiadach			
SCA	6 (11%)	1 (20%)	0,58
Syncope	24 (44%)	2 (40%)	0,86
VF	7 (13%)	0 (0%)	-
sVT	33 (61%)	3 (60%)	0,97
nsVT	42 (78%)	2 (40%)	0,07
>500 PVB/dobę	50 (93%)	3 (60%)	0,02
PVB/dobę, liczba	1342 (611-3814)	258 (232-4944)	0,59

Ablacja arytmii komorowej	24 (44%)	1 (20%)	0,30
ICD	33 (61%)	2 (40%)	0,37
Adekwatne interwencje ICD (n = 62)	22 (41%)	1 (20%)	0,67
Nieadekwatne interwencje ICD (n = 62)	7 (13%)	1 (20%)	0,38
Elektrokardiogram (n = 89)			
Czas trwania QRS w odpr. V1-V3, ms	120 (110-130)	130 (120-130)	0,15
Fala epsilon	12 (22%)	3 (60%)	0,07
TWI w odpr. przedsercowych i dolnych, liczba	5 (4-7)	6 (4-7)	0,71
Parametry echokardiograficzne			
RVOT, mm	38 (33-47)	39 (34-49)	0,68
RVIT, mm	45 (40-55)	53 (51-59)	0,23
RVAd, cm2 (n = 90)	31,4 (24,9-39,4)	37,3 (35,3-41,4)	0,18
RV FAC, % (n = 90)	29,3 (25,5-37,0)	26,0 (26,0-26,8)	0,14
LVEF, %	60 (55-65)	55 (35-55)	0,12
LVEF ≤ 50%	11 (20%)	2 (40%)	0,32
LVEF < 35%	4 (7%)	1 (20%)	0,35
Istotna TR	9 (17%)	2 (40%)	0,21
RAA, cm2 (n = 90)	21,1 (17,9-25,7)	34,6 (26,7-35,9)	0,07
LAA, cm2 (n = 90)	19,5 (16,6-23,0)	21,1 (15,2-25,0)	0,67
Objawy			
Objawy prawokomorowej niewydolności serca	5 (9%)	1 (20%)	0,47
Klasa NYHA, średnia	1,3 ± 0,6	1,6 ± 0,9	0,4
NYHA III lub IV	4 (7%)	1 (20%)	0,35
Czas trwania obserwacji, miesiące	36,1 (31,3-41,1)	37,1 (32,2-37,9)	0,92
Biomarkery			
sST2, ng/ml	18,9 (14,6-23,4)	25,9 (17,1-32,6)	0,17
Gal-3, ng/ml	8,0 (7,0-9,9)	8,7 (7,7-9,4)	0,63
MMP-2, ng/ml	212,1 (186,0-237,8)	236,7 (229,7-313,3)	0,04
MMP-9, ng/ml	504,0 (377,5-850,2)	632,3 (348,2-661,3)	0,82
NT-proBNP, pg/ml	208,1 (74,3-627,5)	481,5 (311,1-2521,0)	0,08
hsTnT, ng/l	7,0 (5,2-11,3)	11,2 (9,9-13,9)	0,27

Następnie przeprowadzono analizę jednowymiarową czynników ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej (Tabela 17). W analizie tej czynnikami ryzyka okazały się wyższe stężenie MMP-2 ($p = 0,002$) oraz większe pole prawego przedsionka ($p = 0,03$), a także z graniczną istotnością statystyczną liczba dodatkowych pobudzeń komorowych >500 /dobę ($p = 0,05$) oraz wyższe stężenie sST2 ($p = 0,05$). Analiza wieloczynnikowa nie została przeprowadzona z uwagi na zbyt małą liczebność badanej populacji.

Tabela 17. Analiza czynników ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej.

Parametr	Analiza jednoczynnikowa	
	HR (95%CI)	p
Stężenie MMP-2 (ln)	178,69 (2,13-14971,33)	0,02
RAA	1,16 (1,02-1,32)	0,03
>500 PVB/dobę	0,12 (0,01-0,98)	0,05
Stężenie sST2 (ln)	1,13 (1,00-1,27)	0,05

VII. Dyskusja

Podczas procesów patologicznych zachodzących w mięśniu sercowym w przebiegu różnych chorób, w tym kardiomiopatii, do krwioobiegu uwalniane są liczne cząsteczki, nazywane biomarkerami. Ze względu na łatwą dostępność materiału do oznaczania ich stężenia oraz małą inwazyjność takiej procedury, badanie poziomu tych markerów wydaje się obiecujące w kontekście diagnostyki kardiomiopatii, oceny zaawansowania choroby oraz ryzyka jej progresji. Oznaczenie stężenia biomarkerów w surowicy krwi jest precyzyjne, powtarzalne i stosunkowo niedrogi. Pomimo tego liczba biomarkerów stosowanych rutynowo w praktyce klinicznej jest wciąż bardzo ograniczona, a droga do wprowadzenia nowych cząsteczek długa i skomplikowana, gdyż wymaga udowodnienia ich wysokiej czułości i swoistości [54].

W kardiomiopatiach o podłożu genetycznym, w tym również w arytmogennej kardiomiopatii prawej komory, przebieg choroby jest bardzo trudny do przewidzenia. W AKPK, w dobie powszechnej dostępności kardiowerterów-defibrylatorów zabezpieczających pacjentów przed zgonem z przyczyn arytmicznych, wiodącym wyzwaniem jest ocena ryzyka wystąpienia niewydolności serca oraz wybór właściwego momentu dla rozpoczęcia kwalifikacji do transplantacji serca. Istnieje więc potrzeba poszukiwania czynników prognostycznych, które mogłyby mieć zastosowanie w codziennej praktyce. Ze względu na wymienione powyżej zalety, jak również związek z procesami patologicznymi zachodzącymi w miokardium, biomarkery wydają się być idealnymi kandydatami do tego zadania. Wśród biomarkerów o potencjalnym znaczeniu w AKPK wymienia się, poza peptydami natriuretycznymi, czynniki immunologiczne (m.in. cytokiny zapalne), krążące mikroRNA (miRNA), hormony płciowe oraz markery włóknienia miokardium, a wśród nich przede wszystkim Gal-3 i sST2 [40]. Wartość kliniczna tych czynników w AKPK nie została dotychczas ustalona.

7.1. Stężenie biomarkerów u pacjentów z AKPK

Jak dotąd biomarkery, a w szczególności peptydy natriuretyczne, troponiny sercowe oraz markery włóknienia miokardium, nie mają zastosowania w diagnostyce kardiomiopatii, w tym AKPK. Związane to jest z ich małą swoistością, bowiem stężenie tych markerów jest podwyższone w wielu schorzeniach kardiologicznych. Ideą pracy była ocena wartości biomarkerów w różnicowaniu chorych w obrębie grupy badanej, wobec czego w przeprowadzonym badaniu nie uwzględniono oznaczenia stężenia biomarkerów w grupie kontrolnej.

Dla analizowanych w badaniu markerów włóknienia miokardium nie ma oficjalnych norm laboratoryjnych. W przypadku sST2 według literatury stężenia u zdrowych osób mieszczą się w szerokich zakresach zależnie od badanej populacji (badania na populacji europejskiej i amerykańskiej), zwykle 4-45 ng/ml dla mężczyzn i 2-35 ng/ml dla kobiet [55-56]. Stężenie uzyskane w grupie badanej, czyli 20,0 (16,1-25,8) ng/ml, mieści się w powyższych normach i zgodnie z przewidywaniami jest ono wyższe u mężczyzn. Warto jednak zwrócić uwagę, że w innym badaniu przeprowadzonym w Narodowym Instytucie Kardiologii (zgodna metodologia wykonywania oznaczeń laboratoryjnych) dotyczącym pacjentów z kardiomiopatią przerostową [57], średnie stężenie sST2 w grupie kontrolnej (osoby zdrowe) wynosiło zaledwie $11,7 \pm 3,3$ ng/ml. Ponadto w 2022 roku Akdis i wsp. [49] wykazali, że w zakresie stężenia sST2 pacjenci z AKPK z izolowanym zajęciem prawej komory nie różnią się od zdrowych osób z grupy kontrolnej, a stężenie to jest istotnie wyższe dopiero u chorych ze współistniejącym zajęciem lewej komory.

Podobnie dla Gal-3 w literaturze pojawiają się szerokie zakresy stężeń w zdrowej populacji. W jednym z dużych badań zakres ten ustalono na 3,8-21 ng/ml (badanie na zdrowych ochotnikach w wieku ≥ 55 lat) [58]. Stężenie uzyskane w przedstawianej pracy u pacjentów z AKPK, czyli 8,2 (7,0-9,9) ng/ml, mieści się w powyższym zakresie, jednak średni wiek pacjentów w tej populacji jest niższy niż w cytowanym badaniu, a jak udowodniono stężenie Gal-3 rośnie z wiekiem [59]. W przytoczonym powyżej badaniu wykonanym w Narodowym Instytucie Kardiologii [57] stężenie Gal-3 w grupie kontrolnej było niższe i wynosiło 6,2 (5,8-7,7) ng/ml. Ponadto w dwóch publikacjach udowodniono, że stężenie Gal-3 u pacjentów z AKPK jest wyższe niż w grupie kontrolnej [48-49].

W przypadku MMP-2 i MMP-9 nie ukazały się dotychczas żadne badania oceniające ich stężenia u pacjentów z AKPK. Wartości referencyjne stężeń podawane przez producenta testów to 161–301 ng/ml dla MMP-2 oraz 169–705 ng/ml dla MMP-9. Wartości uzyskane w badaniu u chorych z AKPK, czyli 227,3 (191,4-260,7) ng/ml dla MMP-2 oraz 473,9 (322,7-773,0) ng/ml dla MMP-9, mieszczą się w powyższych zakresach.

Pozycja peptydów natriuretycznych jest na tyle ugruntowana w praktyce klinicznej, że w wytycznych dotyczących niewydolności serca znajdują się oficjalne normy dla osób dorosłych. Według wytycznych europejskich z 2021 roku [60] oraz amerykańskich z 2022 roku [61] jest to stężenie NT-proBNP do 125 pg/ml. Wiadomo jednak, że poziom NT-proBNP rośnie z wiekiem oraz jest wyższy u kobiet niż u mężczyzn, w związku z czym niektórzy autorzy postulują, że górne granice normy powinny różnić się zależnie od wieku, wynosząc 50 pg/ml u osób poniżej 50 roku życia, 75 pg/ml u osób w wieku

50-75 lat oraz 250 pg/ml u osób powyżej 75 roku życia [62]. Z danych dostępnych w literaturze wynika, że pacjenci z AKPK wykazują wyższe stężenie BNP w porównaniu do osób zdrowych, jak również do pacjentów z idiopatycznym częstoskurczem komorowym z drogi odpływu prawej komory (jedno badanie wykonane w 1998 roku na małej grupie złożonej z jedynie 17 pacjentów z AKPK) [44]. Zgodne jest to z wynikami prezentowanej pracy, gdzie mediana stężenia NT-proBNP wynosiła 272,1 (90,1-914,0) pg/ml i była istotnie wyższa u kobiet.

Powszechnie przyjętą górną granicą normy dla stężenia wysokoczułej troponiny T jest 14 ng/l [63], jednak w praktyce jest to wartość stosowana przede wszystkim w diagnostyce ostrych zespołów wieńcowych. Averina i wsp. w 2022 roku wykazali, że stosowanie punktu odcięcia na poziomie 14 ng/ml ma wysoką swoistość, lecz małą czułość w rozpoznawaniu niewydolności serca [64]. Ponadto ze względu na zależność stężenia hsTnT od wieku, zespół ten zaproponował wyższy punkt odcięcia (18 ng/l) dla mężczyzn powyżej 60 roku życia. W grupie badanej w omawianej pracy poziom hsTnT był niski i wynosił 8,7 (6,0-14,0) ng/l. Dotychczas w AKPK stężenie troponin w grupie badanej w porównaniu do zdrowej populacji oceniono jedynie u psów bokserów, stwierdzając wyraźnie wyższe stężenie sercowej troponiny I w grupie psów z rozpoznaniem AKPK [65]. Warto również podkreślić, że w rzadkiej postaci AKPK (najczęściej związanej z mutacją w genie desmoplakiny) przebieg choroby charakteryzuje występowanie okresów zaostrzenia (tzw. „hot phases”), przebiegających z bólem w klatce piersiowej i uwolnieniem enzymów martwicy miokardium, wymagających różnicowania z ostrym zespołem wieńcowym oraz zapaleniem mięśnia sercowego [66]. Epizodu tego typu nie stwierdzono u żadnego z pacjentów włączonych do badania.

7.2. Rola biomarkerów w ocenie klinicznej pacjentów z AKPK

Uzyskane wyniki nie potwierdzają wyraźnego związku stężenia biomarkerów z wywiadem komorowych zaburzeń rytmu serca. Pewne zależności jednak udało się zaobserwować: wyższe stężenie MMP-2, NT-proBNP i hsTnT u pacjentów z wywiadem groźnej arytmii komorowej (w przypadku NT-proBNP stwierdzono także dodatnią korelację z liczbą dodatkowych pobudzeń komorowych) oraz wyższe stężenie MMP-2 u pacjentów z utrwalonymi bądź nieutrwalonymi częstoskurczami komorowymi w wywiadach. Nie stwierdzono natomiast zależności pomiędzy poziomem biomarkerów a adekwatnymi interwencjami ICD w wywiadach. W literaturze nie ma żadnych badań oceniających związek NT-proBNP i hsTnT z wywiadem komorowych zaburzeń rytmu serca w AKPK,

a w przypadku markerów włóknienia miokardium ukazało się jedno badanie dotyczące sST2. W badaniu tym Broch i wsp. wykazali, że stężenie sST2 jest wyższe w surowicy pacjentów z AKPK z wywiadem arytmii komorowej (zdefiniowanej jako utrwalony bądź nieutrwalony częstoskurcz komorowy lub nagłe zatrzymanie krążenia) w porównaniu do pacjentów bez takiego wywiadu [46]. Bardzo niewiele ukazało się także analiz dotyczących nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w AKPK, w szczególności nie ma żadnych doniesień o związku biomarkerów z wywiadem AF/AFL/AT. W omawianej pracy stwierdzono wyższe stężenia MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT u chorych z AKPK z wywiadem arytmii nadkomorowej (warto podkreślić, że wszystkie te trzy biomarkery korelowały również z gorszym obrazem morfologicznym serca oraz objawami niewydolności serca). Co ciekawe, wbrew oczekiwaniom obserwowano niższe stężenia MMP-9 u pacjentów z wywiadem utrat przytomności, groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca oraz nadkomorowych zaburzeń rytmu serca. Ta zależność pozostaje niewyjaśniona i jest w pewnej sprzeczności z doniesieniami z literatury, pokazującymi związek pomiędzy podwyższonym poziomem MMP-9 a występowaniem migotania przedsionków w populacji ogólnej [67]. W przypadku związku MMP-9 z wywiadem arytmii komorowej dotychczasowe badania nie są jednoznaczne, wykazując dodatnią korelację (w modelu mysim) [68] bądź brak jakiegokolwiek korelacji (u pacjentów z HCM) [69]. Nie ukazały się dotychczas żadne badania oceniające związek MMP-2 oraz MMP-9 z obrazem klinicznym w AKPK.

Analizując elektrokardiogramy pacjentów stwierdzono związek pomiędzy wyższym stężeniem sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT a dłuższym czasem trwania zespołów QRS w odprowadzeniach prawokomorowych. Dla występowania fali epsilon taką zależność stwierdzono dla NT-proBNP i hsTnT. Z dostępnej literatury wiadomo, że zaburzenia depolaryzacji (w szczególności fala epsilon i czas trwania końcowej aktywacji zespołu QRS ≥ 55 ms) korelują z zaawansowaniem choroby [70]. Zwraca uwagę zgodność z obserwacją, że to właśnie wymienione biomarkery (sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT) mają związek z zaawansowaniem zmian strukturalnych w badaniu echokardiograficznym, objawami niewydolności serca oraz wystąpieniem punktu końcowego pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca.

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniem biomarkerów a rozległością odwrócenia załamek T w odprowadzeniach przedsercowych i znad ściany dolnej. Ta obserwacja również jest w zgodzie z aktualnym stanem wiedzy, według którego odwrócenie załam-

ków T prognozuje wystąpienie groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca [71], podczas gdy według przedstawionych wyników badane biomarkery nie mają wartości prognostycznej w tym zakresie.

Bardzo mocne zależności obserwowano pomiędzy stężeniem biomarkerów a obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca. Otrzymano spójne wyniki pokazujące, że wyższe stężenie sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT koreluje ze stopniem uszkodzenia prawej komory (wymiary w zakresie RVOT i RVIT, pole rozkurczowe prawej komory, FAC), powiększeniem prawego przedsionka i występowaniem istotnej niedomykalności trójdzielnej, a także upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory i powiększeniem lewego przedsionka. Nie stwierdzono natomiast żadnych zależności pomiędzy morfologią i funkcją mięśnia sercowego a stężeniem Gal-3 i MMP-9. Zgodnie z przewidywaniami, te same cztery biomarkery, które wykazały związek z obrazem echokardiograficznym (sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT), korelowały także z występowaniem objawów prawokomorowej niewydolności serca oraz klasą czynnościową według NYHA.

W literaturze można znaleźć nieliczne doniesienia o związku biomarkerów z dysfunkcją prawej komory w AKPK, przede wszystkim dotyczące peptydów natriuretycznych. Matsuo i wsp. w 1998 roku wykazali, że BNP negatywnie koreluje z frakcją wyrzutową prawej komory mierzoną metodą rezonansu magnetycznego [44]. W analizie tej nie stwierdzono związku BNP z indeksowaną objętością prawej i lewej komory, zarówno w rozkurczu jak i w skurczu, oraz frakcją wyrzutową lewej komory, było to jednak badanie na bardzo małej grupie pacjentów (17 chorych z AKPK). W kolejnym, większym badaniu z 2015 roku (56 chorych z AKPK) obserwowano pozytywną korelację pomiędzy stężeniem NT-proBNP a końcoworozkurczową i końcowoskurczową objętością prawej komory w badaniu MRI oraz negatywną korelację z frakcją wyrzutową prawej komory [45]. Tym samym stwierdzono, że NT-proBNP jest użytecznym markerem dysfunkcji prawej komory w AKPK. Podobnie jak w poprzedniej pracy nie stwierdzono korelacji z obrazem lewej komory (w zakresie objętości i frakcji wyrzutowej), jednak z badania wyłączono chorych ze współistniejącym uszkodzeniem lewej komory ($LVEF \leq 55\%$). Natomiast w 2020 roku ukazały się wyniki rejestru szwajcarskiego (64 pacjentów z AKPK), gdzie stwierdzono istotnie wyższe stężenie NT-proBNP i hsTnT u chorych z postacią obukomorową choroby względem tych z izolowanym zajęciem prawej komory (wyznaczono punkty odcięcia dla stężenia NT-proBNP i hsTnT przewidujące wysokie prawdopodobieństwo współistniejącego zajęcia lewej komory, wynoszące odpowiednio

9,5 ng/ml i 193 pg/ml) [47]. Ta obserwacja została potwierdzona w kolejnym, większym badaniu tego samego zespołu (łącznie 155 pacjentów podzielonych na dwie podgrupy - treningową i walidacyjną) [49]. Praca ta, opublikowana w 2022 roku, jest także pierwszą większą publikacją dotyczącą markerów włóknienia miokardium w AKPK - badano w niej sST2, GDF-15 i Gal-3. Stwierdzono, że poza NT-proBNP, także stężenia sST2 i GDF-15 są wyższe u chorych ze współistniejącym uszkodzeniem lewej komory, natomiast poziom Gal-3, choć wyższy u pacjentów z AKPK w porównaniu do grupy kontrolnej, nie różnicuje tych z zajęciem i bez zajęcia lewej komory. Ponadto wykazano istotną korelację stężeń sST2, GDF-15 i NT-proBNP z rozległością ognisk późnego wzmocnienia prokontrastowego w mięśni lewej komory w badaniu MRI [49]. Wcześniej w jednej mniejszej pracy opisano związek stężenia sST2 z poszerzeniem prawej komory i dysfunkcją skurczową obu komór ocenianych metodą echokardiografii [46]. W żadnej z cytowanych prac nie oceniono zależności między poziomem biomarkerów a objawami niewydolności serca w AKPK.

7.3. Wartość prognostyczna biomarkerów w AKPK

Wykazano, że spośród badanych biomarkerów wyższe stężenie sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT prognozuje wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub przeszczepienia serca, a także konieczność hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w trakcie obserwacji, lecz zależności takiej nie obserwowano dla Gal-3 i MMP-9. Warto zwrócić uwagę, że te same biomarkery (sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT) wykazały korelację z obrazem morfologicznym i funkcjonalnym serca oraz objawami niewydolności serca. Wyznaczono także punkty odcięcia dla stężeń biomarkerów prognozujących wystąpienie zgonu/HTx, które wyniosły: sST2 $\geq 20,3$ ng/ml, MMP-2 $\geq 258,0$ ng/ml, NT-proBNP $\geq 890,3$ pg/ml oraz hsTnT $\geq 8,7$ ng/l. Pomimo że nie obserwowano różnicy w stężeniu Gal-3 pomiędzy pacjentami, którzy osiągnęli punkt końcowy oraz tymi, którzy go nie osiągnęli, udało się wyznaczyć punkt odcięcia na poziomie 15,7 ng/ml, różnicujący te dwie podgrupy. Jest to jednak bardzo wysoka wartość stężenia Gal-3, uzyskana przez zaledwie trzech pacjentów. Dla MMP-9 po wyznaczeniu punktu odcięcia wciąż nie uzyskano istotności statycznej w prognozowaniu punktu końcowego, obserwując wręcz odwrotny trend (tendencja do lepszego przeżycia u chorych z wyższym stężeniem MMP-9). Spośród badanych biomarkerów jedynie NT-proBNP okazał się niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu/HTx w analizie wielowymiarowej. Żaden z biomarkerów nie prognozował wystąpienia groźnych komorowych zaburzeń rytmu

serca (SCD/VF/sVT/adekwatna interwencja ICD). Stwierdzono natomiast, że MMP-2 jako jedyny z badanych biomarkerów prognozował wystąpienie napadu arytmii nadkomorowej w trakcie obserwacji, w tym również pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków.

Otrzymane wyniki są spójne z jedynym opublikowanym dotychczas badaniem oceniającym wartość biomarkerów w prognozowaniu schyłkowej niewydolności serca. Akdis i wsp. w swojej pracy z 2022 roku wykazali, że sST2, lecz nie Gal-3, prognozuje wystąpienie złożonego punktu końcowego pod postacią zgonu z powodu niewydolności serca lub przeszczepienia serca, a wartość predykcyjna była jeszcze wyższa przy jednoczesnym uwzględnieniu stężenia NT-proBNP [49]. W pracy tej również nie stwierdzono różnic w poziomie sST2 i Gal-3 pomiędzy podgrupą pacjentów, którzy doświadczyli epizodu groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca (zdefiniowanych jako sVT, VF, adekwatna interwencja ICD lub SCD), a chorymi bez epizodu arytmii w trakcie obserwacji. Wcześniej w jednym badaniu na bardzo małej grupie pacjentów z AKPK (29 chorych) wykazano związek pomiędzy wyższym stężeniem Gal-3 a wystąpieniem VT/VF w trakcie obserwacji [48]. W innym badaniu natomiast obserwowano wyższe stężenia NT-proBNP i hsTnT w podgrupie chorych z AKPK, u których podczas obserwacji wystąpiły groźne zdarzenia arytmiczne (SCD, VF, sVT lub omdlenie arytmiczne) [72]. Co ciekawe, gdy podzielono grupę badaną według płci, u mężczyzn NT-proBNP nie miało już wartości w prognozowaniu wystąpienia arytmicznego punktu końcowego, a hsTnT wykazało graniczną istotność statystyczną. W żadnej z prac nie oceniano dotąd wartości biomarkerów w prognozowaniu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca.

7.4. Czynniki ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca w AKPK. Modele prognostyczne

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu było wystąpienie zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca. Dominującą przyczyną tych zdarzeń w grupie badanej była schyłkowa niewydolność serca. W trakcie średnio trzyletniej obserwacji trzynastu pacjentów osiągnięto złożony punkt końcowy - trzy osoby zmarły, a dziesięć osób zostało poddanych transplantacji serca. Wśród pacjentów z pierwszej podgrupy dwie zmarły z powodu schyłkowej niewydolności serca oczekując na HTx, a jedna zmarła nagle w warunkach pozaszpitalnych (był to pacjent z ciężką, obukomorową postacią AKPK, zabezpieczony ICD, będący pod stałą kontrolą kardiologiczną

w ośrodku prowadzącym leczenie). Natomiast wśród pacjentów z drugiej podgrupy, dziewięć osób oczekiwało na przeszczepienie serca na liście pilnej, wymagając opieki szpitalnej, a jedna osoba została wezwana z listy planowej przebywając w warunkach domowych. Z uwagi na ograniczoną liczebność populacji podjęto decyzję, aby nie wykluczać z analizy żadnego z obserwowanych pacjentów. Celem tej części projektu było stworzenie modelu prognozującego wystąpienie zgonu lub przeszczepienia serca w perspektywie dwu- oraz trzyletniej, który byłby pomocny w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu kwalifikacji do transplantacji serca u pacjentów z AKPK.

Częstość występowania schyłkowej niewydolności serca skutkującej zgonem lub przeszczepieniem serca w AKPK szacuje się na 2-22% [29]. W badanej populacji pierwszorzędowy punkt końcowy wystąpił u 14% pacjentów. Opublikowano bardzo wiele badań, analizujących czynniki złego rokowania w AKPK, jednak w zdecydowanej większości z nich złożonym punktem końcowym był zgon z przyczyn kardiologicznych, wśród których dominował nagły zgon sercowy o etiologii arytmicznej. W badaniach tych czynnikami prognozującymi wystąpienie punktu końcowego były m.in. wywiad utrwalonej arytmii komorowej, dysfunkcja prawej komory, współistniejące uszkodzenie lewej komory czy objawy prawokomorowej niewydolności serca [73-77]. Niewiele natomiast wiadomo o czynnikach ryzyka rozwoju niewydolności serca, w tym jej schyłkowej postaci. Sprzeczne są doniesienia dotyczące wpływu płci na rozwój niewydolności serca w AKPK [78-79]. Zależności takiej nie wykazano również w omawianym badaniu. Według rejestru skandynawskiego niezależnym czynnikiem ryzyka przeszczepienia serca był wiek poniżej 35 roku w momencie rozpoznania AKPK [80]. Obserwacja ta jest spójna z wynikami uzyskanymi przez Bhonsale i wsp., wskazującymi, że starsi chorzy z późniejszą manifestacją choroby są mniej zagrożeni zgonem z przyczyn kardiologicznych i przeszczepieniem serca niż pacjenci z AKPK w młodszym wieku [81]. W badanej populacji pacjenci, którzy osiągnęli punkt końcowy byli młodsi w chwili rozpoznania choroby (mediana ich wieku wynosiła 28 (20-38) lat względem 36 (26-51) lat w drugiej podgrupie), jednak w sposób nieistotny statystycznie. Warto podkreślić, że mediana wieku pacjentów, którzy rozwinęli schyłkową niewydolność serca w chwili rozpoznania AKPK wynosiła poniżej 35 lat, co jest zgodne z wynikami rejestru skandynawskiego. Na podstawie większości badań nie ma związku pomiędzy dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku AKPK oraz statusem probanda, a ryzykiem rozwoju niewydolności serca [19, 74, 80]. W przedstawianym badaniu pacjenci z AKPK w wywiadzie rodzinnym częściej osiągnęli punkt końcowy z graniczną istotnością statystyczną.

Powszechnie wiadomo, że uprawianie sportu przyspiesza progresję AKPK oraz jest czynnikiem ryzyka wystąpienia groźnych zdarzeń arytmicznych [82-83]. Dane wskazują na to, że intensywna aktywność fizyczna przyczynia się również do progresji niewydolności serca, a intensywność ćwiczeń jest związana ze stopniem uszkodzenia prawej i lewej komory [29, 84]. W omawianym badaniu żaden z pacjentów nie kontynuował uprawiania sportu po rozpoznaniu AKPK, a wywiad uprawiania sportu w przeszłości nie był czynnikiem prognozującym wystąpienie punktu końcowego.

W AKPK na przebieg choroby ma wpływ genotyp. Podłoże genetyczne stwierdza się u około 60% chorych i w większości przypadków identyfikuje się patogenne warianty w genach białek desmosomalnych. Wśród nich najczęściej stwierdzane są mutacje w genie plakofiliny-2 (*PKP2*), które odpowiadają za typowy fenotyp choroby z izolowanym zajęciem prawej komory oraz częstym występowaniem groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca [85-86]. U pacjentów tych rzadziej obserwuje się niewydolność serca oraz współistniejące zajęcie lewej komory [87], które są bardziej typowe dla chorych z mutacjami w genie desmogleiny-2 (*DSG2*) [88-90]. Również mutacje w genach desmoplakiny (*DSP*) i fosfolambanu (*PLN*) wiążą się z częstszym uszkodzeniem lewej komory [78, 91-92]. Ponadto dowiedziono, że obecność więcej niż jednego patogennego wariantu jest czynnikiem ryzyka przeszczepienia serca z powodu niewydolności serca [91-92]. W przedstawianej pracy nie brano pod uwagę genotypu, ponieważ zdecydowana większość pacjentów nie miała wykonanego badania genetycznego.

U chorych z AKPK w każdym stadium choroby istotnym problemem klinicznym są zaburzenia rytmu serca, zarówno komorowe, jak i nadkomorowe. Nie ma dowodów w literaturze na to, że arytmia komorowa w wywiadach jest czynnikiem ryzyka rozwoju niewydolności serca [29]. Częstość nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w AKPK na podstawie danych z metaanalizy 16 badań, obejmujących łącznie prawie 2000 pacjentów, szacuje się na około 18%, z czego najczęstsze jest migotanie przedsionków (około 13%), a następnie częstoskurcz przedsionkowy (około 7%) i trzepotanie przedsionków (około 6%) [93]. Arytmia nadkomorowa jeszcze częściej występuje u pacjentów z AKPK ze schyłkową niewydolnością serca i jest czynnikiem ryzyka zgonu oraz przeszczepienia serca [94-95]. W badanej grupie nadkomorowe zaburzenia rytmu serca (zdefiniowane jako trwające co najmniej 30 sekund napady migotania przedsionków, trzepotania przedsionków lub częstoskurczu przedsionkowego) były obserwowane zdecydowanie częściej, bo u 36% chorych. Natomiast w grupie pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowny

punkt końcowy częstość ta wynosiła aż 77%. We wszystkich podgrupach najczęściej obserwowano migotanie przedsionków, jednak wywiad tej arytmii, w przeciwieństwie do trzepotania przedsionków i częstoskurczu przedsionkowego, nie prognozował wystąpienia punktu końcowego. Spośród uwzględnionych typów arytmii nadkomorowej niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca okazał się jedynie częstoskurcz przedsionkowy. W dotychczas przeprowadzonych badaniach w ocenie wpływu nadkomorowych zaburzeń rytmu serca na ryzyko progresji niewydolności serca, różne typy arytmii nadkomorowej analizowano zbiorczo [94-95, 96]. Otrzymany wynik można wyjaśnić w ten sposób, że w badanej populacji wystąpienie częstoskurczu przedsionkowego (najczęściej prawopreedsionkowego) jest wynikiem uszkodzenia prawego przedsionka, wtórnego do rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej prawej komory, związanych z większym stopniem zaawansowania choroby.

Wielokrotnie badany był związek elektrokardiogramu z rokowaniem u chorych z AKPK, szczególnie w zakresie prognozowania komorowych zaburzeń rytmu serca. Wydłużenie odstępu PQ, wydłużenie czasu trwania zespołu QRS w odprowadzeniu V1, odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V4-V6, fala epsilon, blok prawej odnogi pęczka Hisa oraz niski woltaż zespołów QRS są potencjalnymi czynnikami złego rokowania w AKPK, jednak w większości badań punkt końcowy złożony był ze zdarzeń arytmicznych oraz związanych z niewydolnością serca, z przewagą tych pierwszych [29, 74, 97]. W badaniach uwzględniających jedynie zdarzenia związane z progresją niewydolności serca, czynnikami ryzyka okazały się blok przedsionkowo-komorowy I stopnia, niski woltaż zespołów QRS, odwrócenie załamków T w odprowadzeniach V4-V6 oraz obecność fali epsilon [29, 91, 98]. W przedstawianej pracy uzyskano zależność między falą epsilon oraz dłuższym czasem trwania zespołu QRS w odprowadzeniach V1-V3 a ryzykiem wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu/HTx. Zależności takiej nie uzyskano dla odwrócenia załamków T w odprowadzeniach przedsercowych i znad ściany dolnej.

Wykazano bardzo wyraźną zależność pomiędzy wystąpieniem zgonu lub przeszczepienia serca a stopniem uszkodzenia i dysfunkcji skurczowej prawej oraz lewej komory w badaniu echokardiograficznym w zakresie wszystkich analizowanych parametrów (zależność stwierdzono także dla parametrów MRI, jednak badanie to było wykonane u niespełna połowy pacjentów). Zależności te nie są zaskakujące i pozostają w zgodzie z danymi z literatury [80, 98]. W opublikowanych badaniach nie analizowano wielkości

przedsionków w kontekście ryzyka zgonu/HTx, podczas gdy w przedstawianej pracy zależność stwierdzono dla powiększenia prawego (lecz nie lewego) przedsionka.

Jak wcześniej wspomniano, nie ukazały się dotychczas modele prognozujące wystąpienie zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca w kilkuletniej perspektywie czasowej. Ich opracowanie byłoby pomocne klinicystom w podejmowaniu decyzji o rozpoczęciu kwalifikacji do HTx. Uzyskanie takich danych było wiodącym celem tej części badania. W analizie wielowymiarowej czynników ryzyka wystąpienia zgonu/HTx w trakcie całego czasu trwania obserwacji wyłoniono trzy predyktory: częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, większe pole prawej komory w rozkurczu oraz wyższe stężenie NT-proBNP. Dla dwóch ostatnich wyznaczono punkty odcięcia, które wyniosły $RVA_d \geq 39,0 \text{ cm}^2$ oraz $NT\text{-proBNP} \geq 890,3 \text{ pg/ml}$. Warto zwrócić uwagę, że spośród badanych biomarkerów niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu/HTx okazało się jedynie NT-proBNP, co świadczy o jego większej wartości prognostycznej.

Pewnym ograniczeniem powyższej analizy jest fakt, że czas obserwacji nie był jednakowy u wszystkich chorych. Przeprowadzono więc analogiczną ocenę po ujednoczeniu tego czasu do dwóch lat u wszystkich pacjentów. W analizie jednoczynnikowej otrzymano wyniki zbliżone, podczas gdy niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu/HTx w obserwacji dwuletniej w analizie wieloczynnikowej okazały się niższa frakcja wyrzutowa lewej komory oraz większe pole prawego przedsionka (po wyznaczeniu punktów odcięcia $LVEF < 45\%$ oraz $RAA \geq 37,2 \text{ cm}^2$). Warto zwrócić uwagę, że w populacji chorych z AKPK już umiarkowane obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory wiąże się z istotnie gorszym rokowaniem. Natomiast powiększenie prawego przedsionka w AKPK koreluje z występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca w sposób bardzo istotny (mocniej niż powiększenie lewego przedsionka) [99]. Predyktor ten ($RAA \geq 37,2 \text{ cm}^2$) jest więc zgodny z przedstawioną powyżej tezą, że powiększenie prawego przedsionka związane z większym zaawansowaniem choroby (stopniem rozstrzeni i dysfunkcji skurczowej prawej komory) skutkuje wystąpieniem arytmii nadkomorowej, będącej czynnikiem dekompensującym pacjentów hemodynamicznie. Ostatecznie za bardziej wartościową uznano analizę wykonaną na całym czasie trwania obserwacji, ze względu na większą liczbę pacjentów, którzy osiągnęli w tym czasie punkt końcowy. Z tej części analizy płynie bardzo istotny wniosek kliniczny, że u pacjentów z AKPK z wywiadem częstoskurczu przedsionkowego, polem rozkurczowym prawej komory $\geq 39,0 \text{ cm}^2$ oraz stężeniem NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$ należy zachować szczególną czujność i uważnie ocenić ich pod kątem decyzji o rozpoczęciu kwalifikacji do transplantacji serca.

7.5. Czynniki ryzyka pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków

Nadkomorowe zaburzenia rytmu serca są czynnikiem ryzyka złego rokowania w AKPK, w tym zgonu i przeszczepienia serca, co znajduje potwierdzenie zarówno w literaturze, jak i w przedstawianym badaniu. Można więc wyciągnąć wniosek, że moment pojawienia się arytmii nadkomorowej jest istotnym zdarzeniem wpływającym na rokowanie pacjenta. W związku z tym postanowiono podjąć próbę oceny czynników prognozujących wystąpienie pierwszego w życiu napadu AF/AFL/AT. W badanej grupie u 5 pacjentów spośród 59 dotychczas niedotkniętych nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca, w trakcie obserwacji wystąpił pierwszy w życiu napad takiej arytmii. U wszystkich tych chorych był to napad migotania przedsionków. Z uwagi na małą liczebność grupy przeprowadzono jedynie analizę jednowymiarową, w której czynnikami ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu napadu AF okazały się wyższe stężenie MMP-2 oraz większe pole prawego przedsionka, a dodatkowo z graniczną istotnością statystyczną liczba dodatkowych pobudzeń komorowych $>500/\text{dobę}$ oraz wyższe stężenie sST2. Jest to jedyna analiza, w której zaobserwowano wyższość markerów włóknienia miokardium nad NT-proBNP.

Dotychczas opublikowano jedno badanie oceniające czynniki ryzyka pierwszego w życiu napadu AF/AFL, którymi w analizie jednoczynnikowej były wymiary lewego i prawego przedsionka oraz dysfunkcja skurczowa prawej komory [95]. W pozostałych badaniach oceniano różnice pomiędzy populacją chorych z AKPK z i bez arytmii nadkomorowej oraz czynniki predysponujące do wystąpienia tej arytmii w trakcie obserwacji, niezależnie od dotychczasowego wywiadu arytmicznego. Wśród wyników tych analiz powtarzają się płeć męska, starszy wiek, powiększenie i dysfunkcja skurczowa prawej komory, powiększenie obu przedsionków, a także umiarkowana/ciężka niedomykalność trójdzielna [94, 99-100]. Ustalono ponadto, że obecność mutacji desmosomalnej, w tym w genie *PKP2*, nie jest związane z częstszym występowaniem nadkomorowych zaburzeń rytmu serca [99, 101].

VIII. OGRANICZENIA PRACY

Głównym ograniczeniem pracy jest stosunkowo niewielka liczebność grupy badanej. Trzeba jednak podkreślić, że AKPK jest uznawana za chorobę rzadką i większość publikowanych badań przeprowadzanych jest na grupach o podobnej liczebności, a często nawet mniejszych (jak w przypadku dotychczasowych publikacji dotyczących biomarkerów w AKPK). Niezbyt liczna była też podgrupa pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowny punkt końcowy pod postacią zgonu/HTx, niemniej jednak pozwoliła ona na przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej. Nie było to już możliwe w przypadku drugorzędownego punktu końcowego pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków, który osiągnęło jedynie 5 chorych.

Kolejnym ograniczeniem jest sposób zdefiniowania pierwszorzędownego punktu końcowego. W badaniu był to punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn kardiologicznych i przeszczepienia serca. Można powiedzieć, że przeszczepienie serca nie jest równoznaczne ze zgonem, jednak należy zwrócić uwagę, że zdecydowana większość pacjentów została poddana transplantacji przebywając na liście pilnej, wymagając w tym czasie intensywnego leczenia w warunkach szpitalnych z uwagi na schyłkową niewydolność serca. Założeniem tej części analizy było wyłonienie czynników złego rokowania w perspektywie dwu- i trzyletniej, które wskazywałyby na konieczność rozpoczęcia kwalifikacji do przeszczepienia serca. Tak ustalony punkt końcowy wydaje się najlepszym możliwym do tego celu, jest to także uznany punkt końcowy w analogicznych analizach dostępnych w literaturze w zakresie AKPK, jak również innych chorób sercowo-naczyniowych.

Następnym aspektem wymagającym omówienia jest czas trwania obserwacji. Z jednej strony można zarzucić, że był on zbyt krótki i część pacjentów już w momencie włączenia do badania była w ciężkim stanie klinicznym, wskazującym bez wątpliwości na nieopomyślne rokowanie w stosunkowo krótkiej perspektywie. Jeżeli jednak istotą badania było wyznaczenie parametrów pozwalających zidentyfikować właściwy moment rozpoczęcia kwalifikacji do HTx, punkt końcowy nie mógł być oceniany w zbyt odległej perspektywie czasowej. Lepsze zaprojektowanie takiego badania wymagałoby zdecydowanie większej populacji, która jest trudno dostępna w chorobach rzadkich, do jakich należy AKPK. Ponadto czas trwania obserwacji nie był jednakowy u wszystkich pacjentów. Aby wyjść naprzeciw temu problemowi, przeprowadzono dodatkową analizę czynników ryzyka wy-

stąpienia pierwszorzędowego punktu końcowego po ujednoczeniu czasu trwania obserwacji do dwóch lat u wszystkich chorych. Wiązało się to niestety ze zmniejszeniem grupy pacjentów, u których wystąpił zgon/HTx o aż 3 osoby, które punkt końcowy osiągnęły w trzecim roku obserwacji.

W zakresie badań diagnostycznych komentarza wymaga fakt, że niespełna połowa chorych miała wykonany rezonans magnetyczny serca. W dodatku u części pacjentów było to badanie wykonane kilka lat wcześniej, w momencie rozpoznania choroby. Fakt ten związany jest z obecnością u większości pacjentów wszczepialnych kardiowerterów-defibrylatorów. U takich chorych badania MRI nie wykonywano rutynowo, bez istotnych wskazań klinicznych. Ewentualna korelacja rozległości ognisk LGE w badaniu MRI ze stężeniem markerów włóknienia miokardium w AKPK nie byłaby tak wartościowa z klinicznego punktu widzenia jak np. w kardiomiopatii przerostowej, ponieważ ogniska LGE w obrębie lewej komory obserwuje się w tej chorobie rzadko, natomiast ocena włóknienia w mięśniu prawej komory (szczególnie ścieńczałym w wyniku procesu chorobowego) jest trudna i niemiarodajna.

Niewątpliwym ograniczeniem pracy jest także brak wyników badania genetycznego, które jest już standardem na świecie w ocenie chorych z AKPK. Niestety, jest ono kosztowne, a w Polsce wciąż nie podlega refundacji.

IX. WNIOSKI

1. U pacjentów z AKPK wyższe stężenia sST2, MMP-2, NT-proBNP i hsTnT korelują z rozstrzenią prawej komory, dysfunkcją skurczową obu komór, występowaniem istotnej niedomykalności trójdzielnej oraz większym wymiarem obu przedsionków. W tym zakresie nie stwierdzono przewagi markerów włóknienia miokardium nad NT-proBNP.
2. Udowodniono korelację pomiędzy wyższymi stężeniami MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT a groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu serca (VF lub niestabilny hemodynamicznie VT), jak również nadkomorowymi zaburzeniami rytmu serca (AF/AFL/PAT) w wywiadach u chorych z AKPK. W przypadku nadkomorowych zaburzeń rytmu serca obserwowano silniejszą korelację dla MMP-2 w porównaniu do NT-proBNP i hsTnT.
3. Wyższe stężenia sST2, MMP-2, NT-proBNP oraz hsTnT prognozują wystąpienie zgonu lub przeszczepienia serca, jak również hospitalizacji z powodu zaostrzenia niewydolności serca w trakcie średnio trzyletniej obserwacji. Niezależnymi czynnikami ryzyka zgonu lub przeszczepienia serca u pacjentów z AKPK są częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, pole prawej komory w rozkurczu $\geq 39,0 \text{ cm}^2$ oraz stężenie NT-proBNP $\geq 890,3 \text{ pg/ml}$.
4. Biomarkery nie mają wartości w prognozowaniu arytmii komorowej lub adekwatnych interwencji ICD u chorych z AKPK. MMP-2, jako jedyny z badanych biomarkerów, prognozuje wystąpienie napadu arytmii nadkomorowej. Wyższe stężenie MMP-2 oraz większe pole prawego przedsionka są czynnikami ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków.

X. ORYGINALNA WARTOŚĆ PRACY

Dotychczas nie zostało opublikowane badanie tak szczegółowo oceniające wartość kliniczną i prognostyczną biomarkerów w AKPK. Pojedyncze publikacje dotyczące sST2 i Gal-3 w większości przeprowadzone zostały na niewielkich grupach chorych. Jest to też pierwsza praca oceniająca wartość MMP-2 i MMP-9 w populacji chorych z AKPK. Znaczenie stężenia NT-proBNP i hsTnT również nie zostało wcześniej szczegółowo zbadane w tej grupie pacjentów.

Szczególną i unikalną wartością pracy jest analiza czynników ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia serca w AKPK oraz stworzenie modelu uwzględniającego trzy niezależne predyktory: częstoskurcz przedsionkowy w wywiadach, pole prawej komory w rozkurczu $\geq 39,0$ cm² oraz stężenie NT-proBNP $\geq 890,3$ pg/ml. Uzyskane wyniki mogą mieć istotne przełożenie na praktykę kliniczną, pomagając lekarzom w identyfikacji optymalnego momentu rozpoczęcia kwalifikacji do transplantacji serca.

W badaniu ponadto po raz pierwszy wykazano, że MMP-2, jako jedyny z badanych biomarkerów, ma wartość w predykcji arytmii nadkomorowej w AKPK, w tym pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków.

XI. SPIS TABEL I RYCIN

11.1. Tabele

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne AKPK według Międzynarodowej Grupy Roboczej (ITFC, *International Task Force Criteria*) z 2010 roku.

Tabela 2. Ogólna charakterystyka grupy badanej (n = 91).

Tabela 3. Informacje o zdarzeniach, które wystąpiły w trakcie obserwacji.

Tabela 4. Mediany stężeń poszczególnych biomarkerów w grupie badanej.

Tabela 5. Związek biomarkerów z danymi demograficznymi, punktacją ITFC oraz podstawowymi informacjami z wywiadu.

Tabela 6. Związek biomarkerów z wywiadem arytmicznym.

Tabela 7. Związek biomarkerów z obrazem elektrokardiograficznym.

Tabela 8. Związek biomarkerów z obrazem morfologicznym i czynnościowym serca oraz objawami niewydolności serca.

Tabela 9. Znaczenie prognostyczne biomarkerów.

Tabela 10. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji z pozostałymi chorymi.

Tabela 11. Analiza czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Tabela 12. Model wieloczynnikowy prognozujący wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx przy wykorzystaniu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa (po wyznaczeniu punktów odcięcia dla RVAd oraz NT-proBNP).

Tabela 13. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) z pozostałymi chorymi.

Tabela 14. Analiza czynników ryzyka wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej.

Tabela 15. Model wieloczynnikowy prognozujący wystąpienie punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej (po wyznaczeniu punktów odcięcia dla LVEF oraz RAA).

Tabela 16. Porównanie pacjentów, którzy osiągnęli drugorzędowy punkt końcowy pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków w trakcie całej obserwacji

z pozostałymi chorymi. W tej analizie brano pod uwagę tylko chorych, u których wcześniej nie występowała arytmia nadkomorowa (n = 59).

Tabela 17. Analiza czynników ryzyka wystąpienia drugorzędowego punktu końcowego pod postacią pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków przy wykorzystaniu modelu regresji logistycznej.

11.2. Ryciny

Rycina 1. Uproszczony schemat przebiegu badania.

Rycina 2. Rozkład wieku pacjentów oraz płci w poszczególnych grupach wiekowych.

Rycina 3. Odsetek chorych, u których wystąpił punkt końcowy pod postacią zgonu z przyczyn kardiologicznych lub przeszczepienia serca wraz z rozkładem zdarzeń.

Rycina 4. Rozkład stężeń poszczególnych biomarkerów w grupie badanej. Zaciemniony obszar reprezentuje medianę oraz rozstęp międzykwartyłowy.

Rycina 5. Porównanie stężeń badanych biomarkerów w grupie pacjentów, którzy osiągnęli punkt końcowy względem tych, którzy nie osiągnęli punktu końcowego. Zaciemnione obszary reprezentują medianę oraz rozstęp międzykwartyłowy. Wartości p obliczono przy pomocy testu Manna-Whitneya.

Rycina 6. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w zależności od występowania czynników ryzyka uwzględnionych w modelu wieloczynnikowym.

Rycina 7. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w zależności od stężenia poszczególnych biomarkerów.

Rycina 8. Krzywe Kaplana-Meiera przedstawiające przeżycie wolne od wystąpienia punktu końcowego pod postacią zgonu lub HTx w trakcie obserwacji dwuletniej (ujednoliconej) w zależności od występowania czynników ryzyka uwzględnionych w modelu wieloczynnikowym.

XII. STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM

Title: Clinical and prognostic value of selected markers of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

Background

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) is a heart muscle disease characterized by progressive fibrofatty replacement of the myocardium, leading to electrical instability and ventricular arrhythmias, as well as heart failure in the later stages of the disease. In most cases, ARVC is caused by mutations in genes encoding desmosomal proteins, resulting in cardiac myocyte detachment and death. The disease predominantly affects the right ventricle, but biventricular and left-dominant forms are also observed. Therapeutic decisions on cardioverter-defibrillator (ICD) implantation or heart transplantation are challenging because the course of ARVC is hard to predict.

Recently, numerous novel biomarkers have been studied in cardiology and the results suggest that some of them will be introduced into routine clinical practice. Among these novel biomarkers are markers of myocardial fibrosis, such as the soluble form of the ST2 protein (sST2), galectin-3 (Gal-3) and extracellular matrix metalloproteinases (MMPs). According to current knowledge, it seems that markers of myocardial fibrosis could be potentially promising factors in the clinical and prognostic evaluation of ARVC patients.

Aims

The study aimed to establish the role of serum levels of selected markers of myocardial fibrosis (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9) in the clinical assessment of ARVC patients in terms of myocardial dysfunction, heart failure symptoms and arrhythmias. Another goal was to evaluate the prognostic value of these biomarkers in predicting cardiac death or heart transplantation and life-threatening ventricular arrhythmias during follow-up. Moreover, a comparison of the clinical and prognostic value of markers of myocardial fibrosis with biomarkers routinely used in clinical practice such as natriuretic peptides (NT-proBNP) and highly sensitive troponin T (hsTnT) has been planned.

Methods

Ninety-one patients with a definite diagnosis of ARVC according to the current 2010 International Task Force Criteria were included (59 male, mean age 47 ± 16 years). Serum levels of selected markers of myocardial fibrosis (sST2, Gal-3, MMP-2, MMP-9), as well as NT-proBNP and hsTnT, were measured. Patients were evaluated for their medical history, and electrocardiograms and imaging results were analyzed. Furthermore, subjects were followed for the primary endpoint (cardiac death or heart transplantation) and secondary endpoints (hospitalizations due to heart failure, ventricular arrhythmia defined as sudden cardiac death, ventricular fibrillation, sustained ventricular tachycardia or appropriate ICD intervention, and atrial arrhythmias).

Results

In ARVC patients, a correlation was found between higher serum levels of sST2, MMP-2, NT-proBNP and hsTnT (but not Gal-3 and MMP-9) and right ventricular dilatation, systolic dysfunction of both ventricles, presence of moderate/severe tricuspid regurgitation and greater dimensions of both atria. Subjects with a history of life-threatening ventricular arrhythmia (ventricular fibrillation or haemodynamically unstable ventricular tachycardia), as well as those with a history of supraventricular arrhythmia (atrial fibrillation, atrial flutter or atrial tachycardia), had higher concentrations of MMP-2, NT-proBNP and hsTnT. Regarding atrial arrhythmias, a stronger correlation was observed for MMP-2 compared to NT-proBNP and hsTnT.

During follow-up (median 36.4 [29.8-41.2] months), a combined endpoint of death or heart transplantation was reached by 13 patients (14%). These subjects had higher levels of sST2, MMP-2, NT-proBNP and hsTnT (no such correlation was found for Gal-3 and MMP-9). The same four biomarkers predicted unscheduled hospitalizations due to heart failure during observation. Independent risk factors for death or heart transplantation in ARVC patients were a history of atrial tachycardia, right ventricular end-diastolic area ≥ 39.0 cm² and NT-proBNP concentration ≥ 890.3 pg/ml. No correlation was found between the concentration of any of the studied biomarkers and episodes of ventricular arrhythmia during follow-up. MMP-2 was the only one among the studied biomarkers to predict atrial arrhythmia. Higher levels of MMP-2 and a greater area of the right atrium appeared to be risk factors for the first episode of atrial fibrillation.

Conclusions

Higher serum levels of sST2, MMP-2, NT-proBNP and hsTnT correlate with disease severity and are risk factors for poor prognosis in ARVC. History of atrial tachycardia, right ventricular end-diastolic area $\geq 39.0 \text{ cm}^2$ and NT-proBNP concentration $\geq 890.3 \text{ pg/ml}$ are independent predictors of death or heart transplantation. Biomarkers have no value in predicting ventricular arrhythmia in ARVC. MMP-2 concentration is a potentially valuable predictor of atrial arrhythmia, including the first episode of atrial fibrillation.

XIII. PIŚMIENNICTWO

1. Basso C, Corrado D, Marcus FI, Nava A, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet*. 2009 Apr 11;373(9671):1289-300.
2. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med*. 1988 Jan 21;318(3):129-33.
3. Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, Gros-gogeat Y. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation*. 1982 Feb;65(2):384-98.
4. Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Curr Opin Cardiol*. 1995 Jan;10(1):16-20.
5. Gerlis LM, Schmidt-Ott SC, Ho SY, Anderson RH. Dysplastic conditions of the right ventricular myocardium: Uhl's anomaly vs arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Br Heart J*. 1993 Feb;69(2):142-50.
6. Basso C, Thiene G, Corrado D, Angelini A, Nava A, Valente M. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy or myocarditis? *Circulation* 1996; 94: 983–91.
7. Corrado D., Link M., Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017 Jan 5;376(1):61-72.
8. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2.
9. Sen-Chowdhry S, Syrris P, Prasad SK, Hughes SE, Merrifield R, Ward D, Pennell DJ, McKenna WJ. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an underrecognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2175–2187.
10. Corrado D, van Tintelen PJ, McKenna WJ, Hauer RNW, Anastakis A, Asimaki A, Basso C, Bauce B, Brunckhorst C, Bucciarelli-Ducci C, Duru F, Elliott P, Hamilton RM, Haugaa KH, James CA, Judge D, Link MS, Marchlinski FE, Mazzanti A, Mestroni L, Pantazis A, Pelliccia A, Marra MP, Pilichou K, Platonov PGA, Protonotarios A, Rampazzo A, Saffitz JE, Saguner AM, Schmied C, Sharma S, Tandri H, Te Riele ASJM, Thiene G, Tsatsopoulou A, Zareba W, Zorzi A, Wichter T, Mar-

- cus FI, Calkins H; International Experts. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: evaluation of the current diagnostic criteria and differential diagnosis. *Eur Heart J*. 2020 Apr 7;41(14):1414-1429.
11. Corrado D, Perazzolo Marra M, Zorzi A, Beffagna G, Cipriani A, Lazzari M, Migliore F, Pilichou K, Rampazzo A, Rigato I, Rizzo S, Thiene G, Anastasakis A, Asimaki A, Bucciarelli-Ducci C, Haugaa KH, Marchlinski FE, Mazzanti A, McKenna WJ, Pantazis A, Pelliccia A, Schmied C, Sharma S, Wichter T, Bauce B, Basso C. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. *Int J Cardiol*. 2020 Nov 15;319:106-114.
 12. Marcus FI, Zareba W, Calkins H, Towbin JA, Basso C, Bluemke DA, Estes NA 3rd, Picard MH, Sanborn D, Thiene G, Wichter T, Cannom D, Wilber DJ, Scheinman M, Duff H, Daubert J, Talajic M, Krahn A, Sweeney M, Garan H, Sakaguchi S, Lerman BB, Kerr C, Kron J, Steinberg JS, Sherrill D, Gear K, Brown M, Severski P, Polonsky S, McNitt S. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia clinical presentation and diagnostic evaluation: results from the North American Multidisciplinary Study. *Heart Rhythm*. 2009 Jul;6(7):984-92.
 13. Zorzi A, Rigato I, Pilichou K, Perazzolo Marra M, Migliore F, Mazzotti E, Gregori D, Thiene G, Daliento L, Iliceto S, Rampazzo A, Basso C, Bauce B, Corrado D. Phenotypic expression is a prerequisite for malignant arrhythmic events and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Europace*. 2016 Jul;18(7):1086-94.
 14. Thiene G, Basso C. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. An update. *Cardiovasc Pathol* 2001; 10: 109–11.
 15. Fontaine G, Frank R, Tonet JL, Guiraudon G, Cabrol C, Chomette G, Grosogeat Y. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a clinical model for the study of chronic ventricular tachycardia. *Jpn Circ J*. 1984 Jun;48(6):515-38.
 16. Hoorntje ET, Te Rijdt WP, James CA, Pilichou K, Basso C, Judge DP, Bezzina CR, van Tintelen JP. Arrhythmogenic cardiomyopathy: pathology, genetics, and concepts in pathogenesis. *Cardiovasc Res*. 2017 Oct 1;113(12):1521-1531.
 17. Gerull B, Heuser A, Wichter T, Paul M, Basson CT, McDermott DA, Lerman BB, Markowitz SM, Ellinor PT, MacRae CA, Peters S, Grossmann KS, Drenckhahn J, Michely B, Sasse-Klaassen S, Birchmeier W, Dietz R, Breithardt G, Schulze-Bahr E, Thierfelder L. Mutations in the desmosomal protein plakophilin-2 are common

- in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Nat Genet* 2004;36:1162–1164.
18. Lazzarini E, Jongbloed JDH, Pilichou K, Thiene G, Basso C, Bikker H, Charbon B, Swertz M, van Tintelen JP, van der Zwaag PA. The ARVD/C genetic variants database: 2014 update. *Hum Mutat* 2015;36:403–410.
 19. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, Te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, Murray B, Wiesfeld ACP, Sawant AC, Kassamali B, Atsma DE, Volders PG, de Groot NM, de Boer K, Zimmerman SL, Kamel IR, van der Heijden JF, Russell SD, Jan Cramer M, Tedford RJ, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Hauer RN, Calkins H. Clinical presentation, long-term follow-up, and outcomes of 1001 arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patients and family members. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:437–446.
 20. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, Beffagna G, Bauce B, Rossi V, Zimbello R, Simionati B, Basso C, Thiene G, Towbin JA, Danieli GA. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2002;71:1200–1206.
 21. Awad MM, Dalal D, Cho E, Amat-Alarcon N, James C, Tichnell C, Tucker A, Russell SD, Bluemke DA, Dietz HC, Calkins H, Judge DP. DSG2 mutations contribute to arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 2006; 79:136–142.
 22. Syrris P, Ward D, Evans A, Asimaki A, Gandjbakhch E, Sen-Chowdhry S, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in the desmosomal gene desmocollin-2. *Am J Hum Genet* 2006;79. 978–984.
 23. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, Norman M, Baboonian C, Jeffery S, McKenna WJ. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet* 2000;355:2119–2124.
 24. Asimaki A, Saffitz JE. The role of endomyocardial biopsy in ARVC: looking beyond histology in search of new diagnostic markers. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2011;22(1):111-117.
 25. Corrado D, Basso C, Thiene G, McKenna WJ, Davies MJ, Fontaliran F, Nava A, Silvestri F, Blomstrom-Lundqvist C, Wlodarska EK, Fontaine G, Camerini F. Spec-

- trum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Nov 15; 30(6):1512-20.
26. Cipriani A, Bauce B, De Lazzari M, Rigato I, Bariani R, Meneghin S, Pilichou K, Motta R, Aliberti C, Thiene G, McKenna WJ, Zorzi A, Iliceto S, Basso C, Perazzolo Marra M, Corrado D. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: Characterization of Left Ventricular Phenotype and Differential Diagnosis With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc.* 2020 Mar 3;9(5):e014628. doi: 10.1161/JAHA.119.014628.
 27. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, Calkins H, Corrado D, Cox MG, Daubert JP, Fontaine G, Gear K, Hauer R, Nava A, Picard MH, Protonotarios N, Saffitz JE, Sanborn DM, Steinberg JS, Tandri H, Thiene G, Towbin JA, Tsatsopoulou A, Wichter T, Zareba W. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J.* 2010 Apr;31(7):806-14.
 28. Basso C, Corrado D, Bauce B, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012 Dec;5(6):1233-46.
 29. Chen S, Chen L, Duru F, Hu S. Heart Failure in Patients with Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *J Clin Med.* 2021;10(20):4782. Published 2021 Oct 19.
 30. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer RN, Marchlinski FE, Anastasakis A, Bauce B, Basso C, Brunckhorst C, Tsatsopoulou A, Tandri H, Paul M, Schmied C, Pelliccia A, Duru F, Protonotarios N, Estes NM 3rd, McKenna WJ, Thiene G, Marcus FI, Calkins H. Treatment of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: An International Task Force Consensus Statement. *Circulation.* 2015 Aug 4;132(5):441-53.
 31. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation.* 2004; 110:1879–1884.
 32. James CA, Bhonsale A, Tichnell C, Murray B, Russell SD, Tandri H, Tedford RJ, Judge DP, Calkins H. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(14):1290-7.
 33. Dalal D, Jain R, Tandri H, Dong J, Eid SM, Prakasa K, Tichnell C, James C, Abraham T, Russell SD, Sinha S, Judge DP, Bluemke DA, Marine JE, Calkins H. Long-

- term efficacy of catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:432–440.
34. Towbin JA, McKenna WJ, Abrams DJ, Ackerman MJ, Calkins H, Darrieux FCC, Daubert JP, de Chillou C, DePasquale EC, Desai MY, Estes NAM 3rd, Hua W, Indik JH, Ingles J, James CA, John RM, Judge DP, Keegan R, Krahn AD, Link MS, Marcus FI, McLeod CJ, Mestroni L, Priori SG, Saffitz JE, Sanatani S, Shimizu W, van Tintelen JP, Wilde AAM, Zareba W. 2019 HRS expert consensus statement on evaluation, risk stratification, and management of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2019 Nov;16(11):e301-e372.
 35. Giuliano K, Scheel P 3rd, Etchill E, Fraser CD 3rd, Suarez-Pierre A, Hsu S, Wittstein IS, Kasper EK, Florido R, Tandri H, Calkins H, Choi CW, Sharma K, Kilic A, Gilotra NA. Heart transplantation outcomes in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a contemporary national analysis. *ESC Heart Fail.* 2022 Apr;9(2):988-997.
 36. Scheel PJ 3rd, Florido R, Hsu S, Murray B, Tichnell C, James CA, Agafonova J, Tandri H, Judge DP, Russell SD, Tedford RJ, Calkins H, Gilotra NA. Safety and Utility of Cardiopulmonary Exercise Testing in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *J Am Heart Assoc.* 2020 Feb 4;9(3):e013695.
 37. Lewsey SC, Sharma K, Kilic A, Halushka MK, Vaishnav J, Wittstein IS, Tandri H, Calkins H, James CA, Gilotra NA. Dual-Organ Transplantation in a Woman With Right Ventricular Failure Secondary to Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Case Rep.* 2020 Jan 15;2(1):59-63.
 38. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Fortier A, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Tala-jic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, Guertin MC, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2019 Jun 14;40(23):1850-1858.
 39. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K,

- van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Jan;14(1):e008509.
40. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, Fonarow GC, Greenberg B, Januzzi JL Jr, Kiernan MS, Liu PP, Wang TJ, Yancy CW, Zile MR; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2017 May 30;135(22):e1054-e1091.
 41. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7:827–840.
 42. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811–817.
 43. Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res.* 2013;113:725–738.
 44. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, Kurita T, Shimizu W, Taguchi A, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kangawa K, Takamiya M, Shimomura K. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation.* 1998 Dec 1;98(22):2433-40.
 45. Cheng H, Lu M, Hou C, Chen X, Wang J, Yin G, Chu J, Zhang S, Prasad SK, Pu J, Zhao S. Relation between N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac remodeling and function assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2015 Feb 1;115(3):341-7.

46. Broch K, Leren IS, Saberniak J, Ueland T, Edvardsen T, Gullestad L, Haugaa KH. Soluble ST2 is associated with disease severity in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Biomarkers*. 2017 May-Jun;22(3-4):367-371.
47. Akdis D, Saguner AM, Burri H, Medeiros-Domingo A, Matter CM, Ruschitzka F, Tanner FC, Brunckhorst C, Duru F. Clinical predictors of left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2020 May;223:34-43.
48. Oz F, Onur I, Elitok A, Ademoglu E, Altun I, Bilge AK, Adalet K. Galectin-3 correlates with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and predicts the risk of ventricular arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Acta Cardiol*. 2017 Aug;72(4):453-459.
49. Akdis D, Chen L, Saguner AM, Zhang N, Gawinecka J, Saleh L, von Eckardstein A, Ren J, Matter CM, Hu Z, Chen X, Tanner FC, Manka R, Chen K, Brunckhorst C, Song J, Duru F. Novel plasma biomarkers predicting biventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2022 Feb;244:66-76.
50. Chang YY, Chen A, Wu XM, Hsu TP, Liu LY, Chen YH, Wu YW, Lin HJ, Hsu RB, Lee CM, Wang SS, Lo MT, Chen MF, Lin YH. Comparison the prognostic value of galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with chronic systolic heart failure. *Int J Med Sci*. 2014 Aug 13;11(11):1098-106.
51. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, Amaya N, Kaseno K, Ishida K, Fukuoka Y, Ikeda H, Tama N, Yamazaki T, Lee JD, Tada H. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2017 Aug;4(3):321-330.
52. Cason M, Celeghin R, Marinas MB, Beffagna G, Della Barbera M, Rizzo S, Remme CA, Bezzina CR, Tiso N, Bauce B, Thiene G, Basso C, Pilichou K. Novel pathogenic role for galectin-3 in early disease stages of arrhythmogenic cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2021 Aug;18(8):1394-1403.
53. Chelko SP, Saffitz JE. Role of galectin-3 in the pathogenesis of arrhythmogenic cardiomyopathy-It's complicated. *Heart Rhythm*. 2021 Aug;18(8):1404-1405.
54. Stadiotti I, Pompilio G, Maione AS, Pilato CA, D'Alessandra Y, Sommariva E. Arrhythmogenic cardiomyopathy: what blood can reveal? *Heart Rhythm*. 2019 Mar;16(3):470-477.

55. Mueller T, Jaffe AS. Soluble ST2--analytical considerations. *Am J Cardiol.* 2015 Apr 2;115(7 Suppl):8B-21B.
56. Aimo A, Januzzi JL Jr, Bayes-Genis A, Vergaro G, Sciarrone P, Passino C, Emdin M. Clinical and Prognostic Significance of sST2 in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Oct 29;74(17):2193-2203.
57. Gawor M, Śpiewak M, Janas J, Kożuch K, Wróbel A, Mazurkiewicz Ł, Baranowski R, Marczak M, Grzybowski J. The usefulness of sST2 and galectin-3 as novel biomarkers for better risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy. *Kardiol Pol.* 2017;75(10):997-1004.
58. Christenson RH, Duh SH, Wu AH, Smith A, Abel G, deFilippi CR, Wang S, Adourian A, Adiletto C, Gardiner P. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. *Clin Biochem.* 2010 May;43(7-8):683-90.
59. Amin HZ, Amin LZ, Wijaya IP. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure. *Clujul Med.* 2017;90(2):129-132.
60. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
61. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, Deswal A, Drazner MH, Dunlay SM, Evers LR, Fang JC, Fedson SE, Fonarow GC, Hayek SS, Hernandez AF, Khazanie P, Kittleson MM, Lee CS, Link MS, Milano CA, Nwacheta LC, Sandhu AT, Stevenson LW, Vardeny O, Vest AR, Yancy CW. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022 May 3;145(18):e895-e1032.
62. Hildebrandt P, Collinson PO, Doughty RN, Fuat A, Gaze DC, Gustafsson F, Januzzi J, Rosenberg J, Senior R, Richards M. Age-dependent values of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are superior to a single cut-point for ruling out suspected systolic dysfunction in primary care. *Eur Heart J.* 2010 Aug;31(15):1881-9.

63. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, Giannitsis E, Gustafson S, Handy B, Katus H, Melanson SE, Panteghini M, Venge P, Zorn M, Jarolim P, Bruton D, Jarausch J, Jaffe AS. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clin Chim Acta*. 2011 Apr 11;412(9-10):748-54.
64. Averina M, Styliadis M, Brox J, Schirmer H. NT-ProBNP and high-sensitivity troponin T as screening tests for subclinical chronic heart failure in a general population. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1954-1962.
65. Baumwart RD, Orvalho J, Meurs KM. Evaluation of serum cardiac troponin I concentration in Boxers with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Vet Res*. 2007 May;68(5):524-8.
66. Bariani R, Cipriani A, Rizzo S, Celegghin R, Bueno Marinas M, Giorgi B, De Gaspari M, Rigato I, Leoni L, Zorzi A, De Lazzari M, Rampazzo A, Iliceto S, Thiene G, Corrado D, Pilichou K, Basso C, Perazzolo Marra M, Bauce B. 'Hot phase' clinical presentation in arrhythmogenic cardiomyopathy. *Europace*. 2021 Jun 7;23(6):907-917.
67. Lewkowicz J, Knapp M, Tankiewicz-Kwedlo A, Sawicki R, Kamińska M, Waszkiewicz E, Musiał WJ. MMP-9 in atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2015 Sep;64(4):285-91.
68. Weng CH, Chung FP, Chen YC, Lin SF, Huang PH, Kuo TB, Hsu WH, Su WC, Sung YL, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Yeh HI, Chen YJ, Hong YR, Chen SA, Hu YF. Pleiotropic Effects of Myocardial MMP-9 Inhibition to Prevent Ventricular Arrhythmia. *Sci Rep*. 2016 Dec 14;6:38894.
69. Zachariah JP, Colan SD, Lang P, Triedman JK, Alexander ME, Walsh EP, Berul CI, Cecchin F. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia. *Circ Heart Fail*. 2012 Jul 1;5(4):462-6.
70. Nasir K, Bomma C, Tandri H, Roguin A, Dalal D, Prakasa K, Tichnell C, James C, Spevak PJ, Marcus F, Calkins H. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity: a need to broaden diagnostic criteria. *Circulation*. 2004 Sep 21;110(12):1527-34.
71. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, Bourfiss M, Lie ØH, Saguner AM, Svensson A, Andorin A, Tichnell C, Murray B, Zeppenfeld K, van den Berg MP, Asselbergs FW, Wilde AAM, Krahn AD, Talajic M, Rivard L, Chelko S, Zimmerman SL, Kamel IR, Crosson JE, Judge DP, Yap SC, Van der

- Heijden JF, Tandri H, Jongbloed JDH, van Tintelen JP, Platonov PG, Duru F, Haugaa KH, Khairy P, Hauer RNW, Calkins H, Te Riele ASJM, James CA. Sudden Cardiac Death Prediction in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy: A Multinational Collaboration. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2021 Jan;14(1):e008509.
72. Akdis D, Saguner AM, Shah K, Wei C, Medeiros-Domingo A, von Eckardstein A, Lüscher TF, Brunckhorst C, Chen HSV, Duru F. Sex hormones affect outcome in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: from a stem cell derived cardiomyocyte-based model to clinical biomarkers of disease outcome. *Eur Heart J.* 2017 May 14;38(19):1498-1508.
 73. Watkins DA, Hendricks N, Shaboodien G, Mbele M, Parker M, Vezi BZ, Latib A, Chin A, Little F, Badri M, Moolman-Smook JC, Okreglicki A, Mayosi BM; ARVC Registry of the Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA). Clinical features, survival experience, and profile of plakophyllin-2 gene mutations in participants of the arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy registry of South Africa. *Heart Rhythm.* 2009;6(11 Suppl):S10–S17.
 74. Lemola K, Brunckhorst C, Helfenstein U, Oechslin E, Jenni R, Duru F. Predictors of adverse outcome in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: long term experience of a tertiary care centre. *Heart.* 2005;91:1167–1172.
 75. Saguner AM, Vecchiati A, Baldinger SH, Rüeger S, Medeiros-Domingo A, Mueller-Burri AS, Haegeli LM, Biaggi P, Manka R, Lüscher TF, Fontaine G, Delacrétaiz E, Jenni R, Held L, Brunckhorst C, Duru F, Tanner FC. Different prognostic value of functional right ventricular parameters in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/ dysplasia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:230–239.
 76. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G, Di Lenarda A, Morgera T, Mestroni L, Sinagra G. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J.* 2011;32:1105–1113.
 77. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, Frank R, Fontaine G. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/ cardiomyopathy. *Circulation.* 2004;110:1879–1884..

78. Bhonsale A, Groeneweg JA, James CA, Dooijes D, Tichnell C, Jongbloed JD, Murray B, te Riele AS, van den Berg MP, Bikker H, Atsma DE, de Groot NM, Houweling AC, van der Heijden JF, Russell SD, Doevendans PA, van Veen TA, Tandri H, Wilde AA, Judge DP, van Tintelen JP, Calkins H, Hauer RN. Impact of genotype on clinical course in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated mutation carriers. *Eur Heart J*. 2015 Apr 7;36(14):847-55.
79. Laredo M, Oliveira Da Silva L, Extramiana F, Lellouche N, Varlet É, Amet D, Algalarrondo V, Waintraub X, Duthoit G, Badenco N, Maupain C, Hidden-Lucet F, Maury P, Gandjbakhch E; GPUR Groupe Parisien Universitaire en Rythmologie Investigators. Catheter ablation of electrical storm in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):41-48.
80. Gilljam T, Haugaa KH, Jensen HK, Svensson A, Bundgaard H, Hansen J, Dellgren G, Gustafsson F, Eiskjær H, Andreassen AK, Sjögren J, Edvardsen T, Holst AG, Svendsen JH, Platonov PG. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - Experience from the Nordic ARVC Registry. *Int J Cardiol*. 2018 Jan 1;250:201-206.
81. Bhonsale A, Te Riele ASJM, Sawant AC, Groeneweg JA, James CA, Murray B, Tichnell C, Mast TP, van der Pols MJ, Cramer MJM, Dooijes D, van der Heijden JF, Tandri H, van Tintelen JP, Judge DP, Hauer RNW, Calkins H. Cardiac phenotype and long-term prognosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia patients with late presentation. *Heart Rhythm*. 2017 Jun;14(6):883-891.
82. Miles C, Finocchiaro G, Papadakis M, Gray B, Westaby J, Ensam B, Basu J, Parry-Williams G, Papatheodorou E, Paterson C, Malhotra A, Robertus JL, Ware JS, Cook SA, Asimaki A, Witney A, Ster IC, Tome M, Sharma S, Behr ER, Sheppard MN. Sudden Death and Left Ventricular Involvement in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation*. 2019 Apr 9;139(15):1786-1797.
83. Costa S, Gasperetti A, Medeiros-Domingo A, Akdis D, Brunckhorst C, Saguner AM, Duru F. Familial Arrhythmogenic Cardiomyopathy: Clinical Determinants of Phenotype Discordance and the Impact of Endurance Sports. *J Clin Med*. 2020 Nov 23;9(11):3781.
84. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, Ribe M, Holst AG, Edvardsen T, Haugaa KH. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy

- and in mutation positive family members. *Eur J Heart Fail.* 2014 Dec;16(12):1337-44.
85. Gandjbakhch E, Redheuil A, Pousset F, Charron P, Frank R. Clinical Diagnosis, Imaging, and Genetics of Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Aug 14;72(7):784-804.
 86. Dalal D, Molin LH, Piccini J, Tichnell C, James C, Bomma C, Prakasa K, Towbin JA, Marcus FI, Spevak PJ, Bluemke DA, Abraham T, Russell SD, Calkins H, Judge DP. Clinical features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy associated with mutations in plakophilin-2. *Circulation.* 2006 Apr 4;113(13):1641-9.
 87. Biernacka EK, Borowiec K, Franaszczyk M, Szperl M, Rampazzo A, Woźniak O, Roszczyńko M, Śmigielski W, Lutyńska A, Hoffman P. Pathogenic variants in plakophilin-2 gene (PKP2) are associated with better survival in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Appl Genet.* 2021 Dec;62(4):613-620.
 88. Bauce B, Rampazzo A, Basso C, Mazzotti E, Rigato I, Steriotis A, Beffagna G, Lorenzon A, De Bortoli M, Pilichou K, Marra MP, Corbetti F, Daliento L, Iliceto S, Corrado D, Thiene G, Nava A. Clinical phenotype and diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in pediatric patients carrying desmosomal gene mutations. *Heart Rhythm.* 2011 Nov;8(11):1686-95.
 89. Vischer AS, Castelletti S, Syrris P, McKenna WJ, Pantazis A. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Genetic characteristics. *Int J Cardiol.* 2019 Jul 1;286:99-103.
 90. Fressart V, Duthoit G, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, Klug D, Dubourg O, Delacretaz E, Cosnay P, Scanu P, Extramiana F, Keller D, Hidden-Lucet F, Simon F, Bessirard V, Roux-Buisson N, Hebert JL, Azarine A, Casset-Senon D, Rouzet F, Lecarpentier Y, Fontaine G, Coirault C, Frank R, Hainque B, Charron P. Desmosomal gene analysis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: spectrum of mutations and clinical impact in practice. *Europace.* 2010 Jun;12(6):861-8.
 91. Gilotra NA, Bhonsale A, James CA, Te Riele ASJ, Murray B, Tichnell C, Sawant A, Ong CS, Judge DP, Russell SD, Calkins H, Tedford RJ. Heart Failure Is Common and Under-Recognized in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy/Dysplasia. *Circ Heart Fail.* 2017 Sep;10(9):e003819.

92. Hermida A, Fressart V, Hidden-Lucet F, Donal E, Probst V, Deharo JC, Chevalier P, Klug D, Mansencal N, Delacretaz E, Cosnay P, Scanu P, Extramiana F, Keller DI, Rouanet S, Charron P, Gandjbakhch E. High risk of heart failure associated with desmoglein-2 mutations compared to plakophilin-2 mutations in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur J Heart Fail.* 2019 Jun;21(6):792-800.
93. Rujirachun P, Wattanachayakul P, Charoenngam N, Winijkul A, Ungprasert P. Prevalence of atrial arrhythmia in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2020 May;21(5):368-376.
94. Camm CF, James CA, Tichnell C, Murray B, Bhonsale A, te Riele AS, Judge DP, Tandri H, Calkins H. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm.* 2013 Nov;10(11):1661-8.
95. Saguner AM, Ganahl S, Kraus A, Baldinger SH, Medeiros-Domingo A, Saguner AR, Mueller-Burri SA, Wolber T, Haegeli LM, Krasniqi N, Tanner FC, Steffel J, Brunckhorst C, Duru F. Clinical role of atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circ J.* 2014;78(12):2854-61.
96. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946-52.
97. Gallo C, Blandino A, Giustetto C, Anselmino M, Castagno D, Richiardi E, Gaita F. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: ECG progression over time and correlation with long-term follow-up. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2016 Jun;17(6):418-24.
98. Kimura Y, Noda T, Matsuyama TA, Otsuka Y, Kamakura T, Wada M, Ishibashi K, Inoue Y, Miyamoto K, Okamura H, Nagase S, Aiba T, Kamakura S, Noguchi T, Anzai T, Satomi K, Wada Y, Ohno S, Horie M, Shimizu W, Yasuda S, Shimokawa H, Kusano K. Heart failure in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: What are the risk factors? *Int J Cardiol.* 2017 Aug 15;241:288-294.
99. Cardona-Guarache R, Åström-Aneq M, Oesterle A, Asirvatham R, Svetlichnaya J, Marcus GM, Gerstenfeld EP, Klein L, Scheinman MM. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Prevalence, echocardiographic predictors, and treatment. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019 Oct;30(10):1801-1810.

100. Chu AF, Zado E, Marchlinski FE. Atrial arrhythmias in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol.* 2010 Sep 1;106(5):720-2.
101. Bourfiss M, Te Riele AS, Mast TP, Cramer MJ, VAN DER Heijden JF, VAN Veen TA, Loh P, Dooijes D, Hauer RN, Velthuis BK. Influence of Genotype on Structural Atrial Abnormalities and Atrial Fibrillation or Flutter in Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016 Dec;27(12):1420-1428.