

**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

Warszawa 2022

STRESZCZENIE

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.

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).

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 włóknienia 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).

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 $\geq 39,0$ cm² oraz stężenie NT-proBNP $\geq 890,3$ 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. Czynnikiemami

ryzyka wystąpienia pierwszego w życiu napadu migotania przedsionków okazały się wyższe stężenie MMP-2 oraz większe pole prawego przedsionka.

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.

Karolina Bonwierc