

На правах рукописи

Григориади Наталия Евгеньевна

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: РОЛЬ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ
В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО И
ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА,
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ**

14.01.05 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Пермь, 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном общеобразовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная медицинская академия имени академика Е.А.Вагнера» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ректор – д.м.н. профессор И.П.Корюкина)

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор
кафедры госпитальной
терапии ГБОУ ВПО «Пермская

государственная медицинская академия им. ак.
Е.А.Вагнера» Минздрава России

доктор медицинских наук, зав. отделением
РХМДиЛ НРС ГБУЗ ПК «ПККБ №2 «Институт
сердца»

Василец Любовь Михайловна

Щербенев Владимир Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, научный
руководитель по терапии ФГБУ «Центральная
Клиническая больница с поликлиникой
управления делами Президента Российской
Федерации»

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной
терапии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная
медицинская академия» Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор кафедры
госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Кировская
государственная медицинская академия»
Минздрава России

Дощичин Владимир Леонидович

Максимов Николай Иванович

Тарловская Екатерина Иосифовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «11» сентября 2014 года в 9.00 на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздравсоцразвития России по адресу 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России и сайтах www.vak.ed.gov.ru и www.psgma.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Щекотов Владимир Валерьевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частой из всех сердечных аритмий (Go et al., 2001, Wang Zuo Lei et al., 2011). Даже получая оптимальное лечение, пациенты имеют повышенный риск инсультов и периферических эмболий, сердечной недостаточности и когнитивных нарушений. Согласно прогнозам некоторых авторов распространенность ФП предположительно удвоится в течение следующих 50 лет (Savelieva I. and Camm J., 2008). Наличие мерцательной аритмии предполагает основной целью лечения улучшение качества жизни пациентов и уменьшение риска тромбоемболий, что может быть достигнуто путем контроля ритма, либо частоты сердечных сокращений (Peperstraete B., 2013). Такие болезни системы кровообращения, как артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) могут не только выступать в качестве возможных причин ФП, но и усугублять течение самой аритмии (Шилов А.М., 2011, Овечкин А.О., 2000, Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2012г).

По данным ВОЗ, АГ - одна из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, независимо от социально-экономического уровня конкретной популяции (Kucharska E., 2013; Rosenthal T., 2014). ИБС также является ведущей причиной летальности и инвалидности во всем мире, и ее распространенность, как ожидается, увеличится в ближайшие годы (Sayols-Vaixeras S., 2014). Результаты многоцентровых исследований привели к более глубокому пониманию патогенеза как АГ, ИБС, так и фибрилляции предсердий и стратификации риска (Kones R., 2011). Если ранее традиционная оценка факторов риска была сосредоточена на параметрах, полученных из исследования Framingham Heart Study (возраст, пол, повышенное артериальное давление, холестерин, наследственность, курение), то в последнее десятилетие появились новые факторы риска - биологические и генетические маркеры, которые выявляются в сыворотке крови и тканях. Они меняют понимание болезней сердца и подход к стратификации риска, их определение становится доступным, являясь важным инструментом в проведении оценки и лечения ФП, ИБС и АГ (Rudolf J., 2014, Beaudeau J.L., 2004).

Существует убедительные данные экспериментальных исследований, создавшие основу о важной роли воспаления и кардиального фиброза в

инициировании и прогрессировании атеросклероза, ИБС, АГ, а также нарушений ритма сердца, в частности ФП (Yousuf O., 2013, Mora S., 2009). Многочисленные биомаркеры, участвующие на различных уровнях воспалительного каскада, а также в процессе формирования фиброза в миокарде, связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (Ridker P.M., 2013). На сегодняшний день, по-прежнему, не ясно воспаление и фиброз – это следствие кардиальной патологии или один из ее пусковых механизмов (Koenig W., 2013). Также не до конца понятно, какую роль в патогенезе ФП, ИБС и АГ играют сывороточные и тканевые маркеры фиброза и воспаления, их взаимосвязи со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда, насколько в клинической практике возможно и целесообразно выявление данных показателей для уточнения степени выраженности заболеваний и определения риска их дальнейшего прогрессирования.

Поэтому на сегодняшний день актуально изучение и поиск новых предикторов прогрессирования болезней системы кровообращения, а также оценка факторов риска возникновения и хронизации ФП.

Цель работы: изучить значения сывороточных, тканевых и иммуногистохимических маркеров фиброза и воспаления у пациентов с различными формами и генезом фибрилляции предсердий, их взаимосвязь со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда, определить их возможности в качестве предикторов риска возникновения, хронизации аритмии и выбора тактики ведения.

Основные задачи исследования

1. Исследовать сывороточные показатели кардиального фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий при идиопатическом варианте течения, а так же на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца.

2. Оценить сывороточные показатели воспаления у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий, ФП на фоне артериальной гипертонии и при сочетании ФП с ишемической болезнью сердца.

3. Изучить показатели фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от формы ФП и степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

4. Определить прогностическую значимость профибротического и провоспалительного потенциала у больных с ИБС.

5. Установить связь сывороточных показателей фиброза миокарда и системного воспаления с данными структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда.

6. Изучить гистологические и морфометрические особенности миокарда предсердий у больных с различными формами фибрилляцией предсердий, в том числе на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца.

7. Исследовать особенности тканевой экспрессии маркеров фиброза и воспаления в миокарде предсердий с помощью иммуногистохимических методов у больных с различными формами фибрилляцией предсердий, в том числе на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца.

8. Определить прогностическую значимость показателей фиброза, воспаления и параметров структурно-функционального ремоделирования в отношении риска возникновения фибрилляции предсердий и трансформации рецидивирующей формы в постоянную.

Научная новизна

Впервые исследованы сывороточные маркеры фиброза и воспаления у пациентов с «идиопатической» фибрилляцией предсердий. Проанализированы показатели фиброза у больных с ФП на фоне артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца. Выявлено повышение маркеров фиброза (ММП-9, P1СР) и снижение ТИМП-1 у пациентов с аритмией, преимущественно при ее сочетании с ИБС и АГ.

Установлено повышение уровня воспалительных маркеров в сыворотке крови - СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β преимущественно у пациентов с ФП. В большей степени эти показатели выражены при ее сочетании с ИБС, а ИЛ-6 - у больных с АГ и ФП.

Впервые найдено, что степень увеличения маркеров фиброза связана со степенью стеноза коронарных артерий, такие показатели, как ММП-9, соотношение ММП-9/ТИМП-1 и P1СР нарастают при увеличении степени и

количества атеросклеротического поражения коронарных артерий, особенно, если ИБС сочетается с ФП.

Выявлен рост цитокинов при пароксизме ФП (СРП, ФНО- α и ИЛ-1 β) и у пациентов с хронической формой ФП в сравнении с персистирующей.

Обнаружены тесные связи между показателями фиброза, воспаления и параметрами структурно-функционального, электрического ремоделирования миокарда. Дилатация полостей ЛП, ЛЖ и его гипертрофия связаны с изменением уровней ММП-9, P13R и ММП-9/ТИМР-1, ФНО- α , СРП, ИЛ-6.

Дисбаланс вегетативной нервной системы выявлен при оценке вариабельности ритма сердца, он ассоциирован с ремоделированием сердца и гиперпродукцией ИЛ-6. Впервые установлена зависимость между наличием ускоренного АВ-проведения в группах с аритмией с повышением значений ИЛ-6, СРП и увеличением размеров ЛП.

Впервые обнаружена связь между ростом сывороточного уровня факторов фиброза, воспаления и увеличением процента фиброза в ткани ушек предсердий при гистологическом исследовании, а так же увеличение их концентрации в тканях при проведении иммуногистохимических исследований. Наиболее значимые изменения найдены у пациентов с ИБС, АГ и ФП.

Впервые установлена прогностическая значимость сывороточных маркеров фиброза и воспаления, параметров левого предсердия в отношении риска возникновения и хронизации ФП, а также маркеров фиброза в качестве предикторов прогрессирования ИБС.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать **концепцию**, дополняющую существующую гипотезу возникновения и развития фибрилляции предсердий. Дисбаланс сывороточных маркеров фиброза и воспаления прямо коррелирует с патогистологическими и иммуногистохимическими показателями данных процессов. Их тесные связи со структурно-функциональными и электрофизиологическими изменениями позволяет обозначить новый вид ремоделирования миокарда - воспалительно-фиброзное. Факторы, приводящие к его становлению, можно считать факторами риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в

частности таких, как ФП, ИБС и АГ. Максимальный вклад в развитие ИБС приносят маркеры фиброза, в развитие ФП и АГ – воспалительные показатели. Присутствие нескольких заболеваний отягощает течение каждого и, в свою очередь, ухудшает показатели параметров фиброза и воспаления. Их определение может быть причислено к стратификации риска развития и прогрессирования ИБС, АГ и ФП и включено в план обследования пациентов.

Практическая значимость работы

Определены дополнительные критерии, которые могут участвовать в стратификации риска развития ФП и перехода рецидивирующей формы в перманентную у пациентов с идиопатической ФП, АГ и ИБС. Выявлены дополнительные факторы риска прогрессирования ИБС.

Показано, что для оценки риска возникновения ФП могут использоваться интегральные значения показателей ремоделирования левого предсердия (объем ЛП) и показатели воспаления – СРП и ИЛ-6. Вероятность трансформации ФП в хроническую форму представляет уровень маркера фиброза P1СР, значение объема ЛП, СРП и ФНО- α . Для уточнения степени выраженности атеросклеротического процесса могут быть использованы P1СР и ММР-9.

Повышение уровня сывороточных показателей фиброза и воспаления при ФП и различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы сопоставимо с их концентрацией в тканях, и может быть рекомендовано для клинического использования.

Личный вклад автора в исследование

При планировании, организации и проведении исследований по всем разделам работы доля личного участия автора составила не менее 80%. Автором самостоятельно проведен анализ литературы по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации поставленных задач. Определены критерии включения и исключения, на основании которых сформирована группа из 216 пациентов для проведения исследования. У каждого из них получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за пациентами, проведение длительного мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) и АД, электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ сердца), а также создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов выполнены автором лично.

Положения, выносимые на защиту

1. Фибрилляция предсердий ассоциирована с изменениями концентраций сывороточных маркеров фиброза и воспаления. Первые в большей степени изменяются в группах с ИБС, достигая максимума при сочетании ИБС с АГ и ФП, вторые выше при наличии ФП, преимущественно в сочетании с АГ и ИБС. Маркеры фиброза и воспаления зависели от формы аритмии и прогрессивно нарастали от пароксизмальной к хронической. Показатели воспаления значимо повышались во время пароксизма ФП.
2. Количество сывороточных показателей фиброза зависело от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий. При прогрессировании атеросклеротического процесса уровни маркеров фиброза нарастали, особенно при сочетании ИБС с ФП. Маркеры фиброза имеют прогностическое значение для развития ИБС.
3. Показатели фиброза и воспаления взаимосвязаны со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда. Их повышение ассоциировано с дилатацией ЛП, гипертрофией и дилатацией ЛЖ, ускорением АВ-проведения и дисбалансом вегетативной иннервации сердца.
4. Фиброз в стенке ушек предсердий начинает формироваться у пациентов с ИФП, прогрессируя у больных с АГ и ФП и достигая максимума в группе с ИБС, АГ и ФП. Выраженность экспрессии маркеров фиброза и воспаления в тканях ассоциирована с их значениями в сыворотке крови и максимальна у больных с ИБС, АГ и ФП.
5. Маркеры фиброза, воспаления и параметры левого предсердия имеют предикторную ценность в отношении риска возникновения фибрилляции предсердий и перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную что позволяет определить тактику ведения: контроль ритма или частоты сердечных сокращений.

Апробация работы, публикации

Результаты доложены на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012, 2013), 5 Всероссийском съезде аритмологов (Москва, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2012г), Московском Международном форуме кардиологов (Москва, 2013), II съезде терапевтов

Приволжского федерального округа России (Нижний Новгород, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Кардиология: от науки к практике» (Санкт-Петербург, 2013), Российской научно-практической конференции «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации» (Москва, 2013), Пятом всероссийском съезде кардиологов (Москва, 2013), Российском национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва, 2013), научно-практическая конференция с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013» (г. Москва, 2013), IV международный конгресс «Кардиология на перекрестке наук» (Тюмень 2013), Московском международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013), конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Томск, 2013), научно-практической конференции, посвященной 175-летию Пермской краевой клинической больницы (Пермь, 2008), итоговой научной сессии Пермской государственной медицинской академии им. ак. Е.А. Вагнера (Пермь, 2013).

Всего по теме диссертации имеется 67 публикаций, из которых 20 – в рекомендуемых ВАК изданиях, в том числе 2 – в зарубежных журналах. Получено 3 приоритетные справки на изобретения.

Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №2 ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №4 от 31 марта 2014 года).

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы «Ордена «Знак Почета», Пермского краевого госпиталя для ветеранов войн.

Материалы диссертации используются в учебном процессе со студентами, врачами-интернами и клиническими ординаторами на кафедре госпитальной терапии № 1 ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 320 страниц машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 381 источник, из которых 330 зарубежных. Работа иллюстрирована 53 таблицами, 88 рисунками.

Связь работы с научными программами

Тема диссертации утверждена на Ученом Совете ГОУ ВПО «Пермской государственной медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава» 23 октября 2013 г. (протокол №13). Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Минздрава России. Регистрационный номер 01.2.00305520.

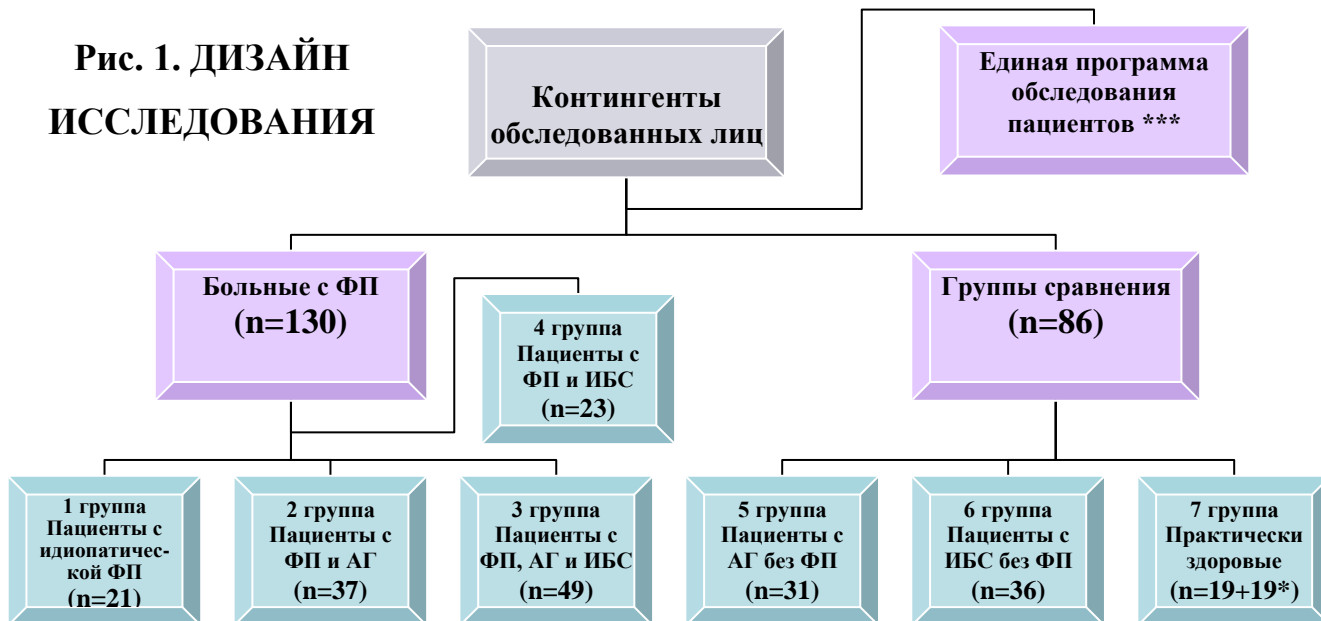
СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на базе кафедр госпитальной терапии ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им.ак. Е.А.Вагнера Минздравсоцразвития России, кардиологического отделения ордена "Знак почета" Пермской краевой клинической больницы, отделения РХМДиЛ нарушений ритма сердца ГБУЗ ПК «ПККБ №2 «Институт сердца», отделе морфологических и патофизиологических исследований ЦНИЛ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздравсоцразвития России (зав. отделом – д.м.н. П.В. Косарева) в период с 2010 по 2014 гг. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Исследование было одномоментным поперечным и включало в себя 216 человек.

Критерии включения: гипертоническая болезнь в качестве возможной причины ФП вне зависимости от степени повышения АД (рекомендации ВОЗ/МОАГ 2007/2010 гг.) и/или стабильная стенокардия не выше III функционального класса, которая также представляла одну из возможных причин ФП; наличие рецидивирующей (пароксизмальной, персистирующей) или хронической (перманентной) форм фибрилляции предсердий.

**Рис. 1. ДИЗАЙН
ИССЛЕДОВАНИЯ**



*****Клиническое обследование пациентов**

- Количественное определение СРП, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, РСР, ТИМП-1, ММП-9
- Структурно-функциональное исследование ССС (ЭХО-КГ, ДМАД, ДМ ЭКГ с определением ВРС, ЭФИ сердца, тредмил-тест, КАГ по показаниям)
- Исследование метаболического обеспечения (ОАК, липидный спектр, биохимический анализ крови, ТТГ)
- Резекция ушка левого предсердия, гистологический анализ тканей ушка левого предсердия, иммуногистохимический анализ с количественным определением в тканях ФНО-альфа, ТИМП-1, ММП-9, NFκB, TRF-β3.

***Практически здоровые лица (19 человек)** – умершие внезапно, осуществлен забор ушек во время аутопсии

Критерии исключения: нарушения углеводного обмена, хроническая болезнь почек, наличие эндокринной патологии, бронхиальной астмы, заболеваний печени, злокачественных новообразований, острых воспалительных или обострения хронических воспалительных заболеваний в предшествующие 2 недели, нестабильные формы стенокардии, инфаркт миокарда, кардиомиопатии, клапанные пороки сердца, миокардиты, перикардиты, ХСН выше II ФК.

После оформления согласия на медицинское вмешательство и в соответствии с критериями исключения были сформированы профильные группы, сопоставимые по возрасту и полу. Из них 130 человек составили основную группу. Это пациенты с фибрилляцией предсердий различной этиологии: «идиопатическая» ФП – 21 человек, ФП на фоне АГ – 37 пациентов, ФП в сочетании с ИБС и АГ – 49 больных, ФП в сочетании с ИБС без АГ – 23 человека. В группу сравнения вошли 86 человек. Это больные с изолированной АГ – 31 пациент, со стабильной стенокардией в сочетании с АГ без нарушений ритма сердца (НРС) – 36 больных и практически здоровые лица – 19 человек. Средний возраст пациентов основной группы составил $54,5 \pm 8,77$ лет. Среди них было 46 женщин (35,4%) и 84 мужчины (64,6%). В группе сравнения средний возраст составил $53,5 \pm 7,26$ года, из них - 35 женщин (40,7%) и 51 мужчина (59,3%).

Диагноз ФП был подтвержден после проведения электрокардиографии и суточного мониторинга ЭКГ. Критериями «идиопатической» (так называемой «alone») ФП считали отсутствие ревматической болезни сердца, ИБС, АГ, некоронарогенных заболеваний миокарда, тиреотоксикоза, застойной недостаточности кровообращения, то есть отсутствие явного структурного субстрата поражения сердца. Согласно классификации ACC/AHA/ESC 2011/2012гг., все 130 пациентов с ФП были разделены на 2 подгруппы: больные с рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) формой – 90 человек (69%) и с перманентной формой ФП – 40 больных (31%). У 1 пациента зафиксированы короткие пароксизмы только по ХМ ЭКГ (по 3-4 комплекса в цепи). Четверо больных имели впервые случившийся пароксизм фибрилляции (3,07%). При этом средняя продолжительность аритмического анамнеза у пациентов с разной формой ФП значительно отличалась: 2,0 [1;4] года при рецидивирующей и 4 [3; 6] - при перманентной форме ФП (U-критерий, $p=0,0005$). Среди пациентов с рецидивирующей ФП ($n=92$) у 30 человек была пароксизмальная (33,3%), а у 60 человек (66,7%) – персистирующая форма ФП.

Критерием артериальной гипертонии считали уровень систолического АД 140мм рт.ст. и более, диастолического – 90мм рт.ст. и более. У лиц, не принимающих антигипертензивных препаратов, в исследование включались пациенты I-III стадии АГ. Диагноз устанавливали после изучения анамнеза заболевания и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. Диагноз ишемической болезни сердца (в исследование включались пациенты со стенокардией напряжения I-III ФК) также верифицировался данными анамнеза и проведения общих и специальных методов обследования. В течение 24 часов пациенты не получали антиангинальной терапии, кроме ситуационного приема нитроглицерина.

При последующем проведении по показаниям аорто-коронарного шунтирования при сочетании ИБС с ФП, либо у пациентов с АГ и ФП без ИБС при наличии показаний, как правило, проводилась операция «лабиринта» (Maze III) с резекцией ушка левого или обоих предсердий (в зависимости от места канюляции). Операция основана на теории множественных кругов тасго re-entry, формирующихся вокруг анатомических образований: устьев легочных вен и коронарного синуса, верхней и нижней полых вен, ушка левого и правого предсердий, отверстий атриовентрикулярных клапанов. Операция предполагает изоляцию этих образований и прерывание путей проведения вдоль митрального и трикуспидального клапанов. Затем проводилось патогистологическое и морфометрическое исследование тканей ушек предсердий с последующим иммуногистохимическим исследованием.

Всем пациентам было проведено **эхокардиографическое исследование** (ЭХО-КГ) на аппарате «Hewlett-Packard, Sonos 4500» (США). Использовались модальный и двухмерный режимы, стандартные позиции (Грачев С.В., 2007) с определением интегральных параметров ЛП (3 размера ЛП, объем ЛП, отношение площади поверхности тела к объему ЛП), массы миокарда ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ). **Длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру** (ХМ ЭКГ) выполнялось всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Astrocard Holversystem» ЗАО «Медитек», Россия, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC-совместимом компьютере. Основываясь на результатах ХМ ЭКГ, исследовали временные и спектральные параметры ВРС согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и

Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1999г), где представлены стандарты измерения, физиологическая интерпретация и клиническое использование данных ВРС. **Длительное мониторирование АД** (ДМ АД) выполняли всем обследуемым в течение 20-24 часов. Использовались портативные регистраторы производства фирмы «ВР-LAB», ЗАО «Петр Телегин», г. Нижний Новгород, Россия. Измерение производилось с интервалами 20 минут днем во время бодрствования пациента и 40 минут ночью во время сна с последующим расчетом средних значений систолического и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования (менее 135/85 мм рт.ст.) и сна (120/70 мм рт.ст.) - рекомендации ВОЗ/МОАГ 2007/2010 гг.). **Электрофизиологическое исследование сердца** (ЭФИ сердца) проводили методом чреспищеводной электрокардиостимуляции левого предсердия, в положении больного лежа, в специально оборудованном кабинете по общепринятой методике (Киркутис А.А., 1990). Использовали универсальный комплекс для проведения ЧП-ЭФИ «Астрокард» фирмы «Медитек», Россия. Стандартные показатели (время восстановления функции синусного узла (ВВФСУ), скорректированное время восстановления функции синусного узла (КВВФСУ), Точка Венкебаха, эффективный рефрактерный период АВ-соединения (ЭРП-АВ) определяли дважды: до и на фоне фармакологической вегетативной блокады сердца обзиданом и атропином. **Селективная коронароангиография** (КАГ) выполнялась в отделении отделения РХМДиЛ нарушений ритма сердца ГБУЗ ПК «ПККБ №2 «Институт сердца» (зав. отд. д.м.н. Щербенев В.М.) через трансфеморальный доступ. Тяжесть поражения коронарного русла оценивали в соответствии с методикой, предложенной АСС и АНА (1999).

В качестве показателей маркеров кардиального фиброза использовали количественное определение **ММП-9, ТИМП-1 и РСР** в сыворотке крови.

Забор крови проводили в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались, плазма замораживалась при температуре -20°C . Хранение плазмы при температурном режиме $-20-70^{\circ}\text{C}$ продолжалось не более 6 месяцев. Для анализа не использовались гемолизированные или липемические пробы. Уровни ММП-9, ТИМП-1, РСР в крови измеряли, используя иммуноферментные тест-системы.

Для оценки уровня **ММП-9** применяли набор реагентов «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия). В образцах сывороток практически здоровых людей, выбранных случайным образом, уровни ММП-9 находились в диапазоне 20,3 - 77,2 нг/мл, средний уровень 43 нг/мл. Уровень **ТИМП-1** определяли с помощью набора реагентов «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия). В образцах сывороток практически здоровых людей, выбранных случайным образом, диапазоном ТИМП-1 - 11-743 нг/мл, среднее значение - 172 нг/мл. Определение **РІСР** проводилось с использованием диагностического набора «Metra CІРС EІA Kit» (Quidel Corporation, США) методом ИФА. При анализе образцов сыворотки взрослых людей старше 25 лет с помощью данного набора полученные значения имели диапазон 69 – 163 нг/мл.

Использовалось количественное определение маркеров воспаления: **ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, СРП**.

Забор крови также проводился в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировались, плазма замораживалась при температуре -20°С. Хранение плазмы при температурном режиме -20-70°С продолжалось не более 6 месяцев. Для анализа не использовались гемолизированные или липемические пробы. Уровни СРП, ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-17 в крови измеряли, используя энзимные иммунологические тест-системы.

Для оценки уровня **ФНО-α** применяли набор реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» код А-8756 (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирская область, пос. Кольцово). В основе лежит твердофазный иммуноферментный метод с применением пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента. Нормальный уровень ФНО-альфа в сыворотке крови здоровых людей находится в диапазоне 0 – 6,0 пг/мл. Определение **СРП** проводилось с использованием диагностического набора фирмы «Roche-Diagnostics» (Швейцария) иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцария). Чувствительность метода/нижний предел определения – 0,24 нг/мл, специфичность – менее 0,017нг/мл. Уровни **ИЛ-6, ИЛ-1β, и ИЛ-17** определяли с помощью набора реагентов «ИЛ-6-ИФА-Бест» код А-8768, «ИЛ-1β-ИФА-Бест» код А-8766, «ИЛ-17-ИФА-Бест» код А-8778 (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирская область, пос. Кольцово) методом твердофазного иммуноферментного анализа. Диапазон измеряемых

концентраций ИЛ-6 0–300 пг/мл, чувствительность анализа – 0,5 пг/мл. Диапазон измеряемых концентраций ИЛ-1 β 0–250 пг/мл, чувствительность анализа – 0,5 пг/мл. Диапазон измеряемых концентраций ИЛ-17 0–500 пг/мл, чувствительность анализа – 0,5 пг/мл.

Объектом морфологических исследований являлись ушки левого предсердия, которые удалялись у пациентов при проведении аорто-коронарного шунтирования и/или операции Maze, а также 19 образцов, полученных при проведении аутопсий у здоровых лиц, умерших внезапно.

Сразу же после резекции ушки левого предсердия помещали в 10% раствор забуференного по Лилли формалина (pH-7,2) на 24 часа. Затем проводили вырезку – забирали фрагменты из 3 частей каждого ушка: основания, верхушки и срединной части. Далее фрагменты, фиксированные в формалине, обезвоживали и обезжировали в соответствии со стандартными гистологическими методиками, после этого осуществляли их заливку в гистамикс еще на 3-6 суток. Затем с парафиновых блоков готовили серийные (5-10 шт.) срезы толщиной 3-5 мкм и помещали их на предметные стекла. В процессе исследований гистологические срезы депарафинировали по стандартным схемам. Материал для морфометрических исследований брали из основания, верхушки и срединной части ушка левого предсердия, фиксацию материала и приготовление гистологических препаратов осуществляли по общепринятым методикам, срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфометрический анализ включал измерение диаметра мышечных волокон и толщины эндокарда. Анализ исследуемых гистологических образцов проводили при помощи окуляр-микрометра и с использованием программного пакета BioVision (Австрия). Измерения гистологических объектов, осуществляемые при помощи окуляр-микрометра, проводили при увеличении микроскопа $\times 400$. Цену деления окуляр-микрометра определяли, используя объект-микрометр (0,0042 мм). В каждом препарате проводили от 5 до 10 измерений, после чего вычисляли средние величины и стандартные отклонения для каждого случая, и средние величины по группам.

С использованием программного пакета BioVision также осуществляли измерение гистологических объектов. Захват изображений обеспечивался использованием цифровой камеры для микроскопа CAM V200, Vision (Австрия) при увеличениях $\times 60$, $\times 150$, $\times 600$. Размеры гистологических объектов выражали в мкм.

Выраженность экспрессии актуальных маркеров при иммуногистохимическом исследовании оценивали в зависимости от интенсивности окрашивания поля зрения относили к 4-м группам: с отрицательной реакцией (-), слабоположительной (+), положительной (++) и резко положительной (+++).

В полученных образцах исследовали экспрессию ФНО- α , нуклеарного фактора каппа В (NF κ B), трансформирующего фактора роста- β 3 (ТРФ- β 3), ММР-9 и ТИМП-1 позитивных клеток в обочках сердца в верхушке, срединной части и основании ушка левого предсердия при увеличении $\times 1500$ в 10-20 полях зрения.

Обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.1.

Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные данные для количественных признаков с нормальным и ненормальным распределением представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25; 75]). Для тех показателей, у которых медиана была равна 0, были приведены дополнительно значения среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – точный критерий Фишера. Для сравнения более двух несвязанных групп проводился тест Краскела–Уоллиса с последующим попарным сравнением групп. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Связь между значениями оценивалась как сильная при $R > |0,7|$, средней силы при R от $|0,3|$ до $|0,7|$, слабая при $R < |0,3|$. Зависимость одной переменной от нескольких других независимых переменных проводилась с помощью множественного регрессионного анализа. Независимые переменные в данной ситуации называются предикторами. Для оценки адекватности множественной линейной регрессионной модели использовали коэффициент детерминации – R^2 . Коэффициент детерминации— это доля дисперсии зависимой переменной, объясняемая рассматриваемой моделью зависимости.

При невозможности описать имеющиеся взаимосвязи с помощью линейной регрессии, в случае если предсказываемая переменная была бинарной, мы использовали модель бинарных откликов – логит-модель. Для регрессионной логит-модели использовалась оценка по методу максимума правдоподобия. Производилось сравнение правдоподобия L_0 нулевой модели с правдоподобием подогнанной модели. Вычислялось значение хи-квадрат. В случае p -уровня, соответствующего полученному значению хи-квадрат менее 0,05 модель считалась адекватной, то есть параметры регрессии статистически значимы. После определения показателей, обладающих предикторной ценностью, оценка их диагностической эффективности и расчет пороговых значений проводился с использованием ROC-анализа. ROC-анализ и логистическая регрессия проводились с помощью статистического модуля MedCalc Software, версия 12.4.0. Для значимых предикторов были рассчитаны отношения шансов Odds ratio (OR). Это отношения числа случаев появления события в выборке к числу случаев отсутствия события.

Результаты исследования и их обсуждение

Исследовались показатели фиброза и воспаления у больных с «идиопатической» ФП, ФП+АГ, ФП+ИБС+АГ, ФП+ИБС, а также у пациентов с изолированной АГ, изолированной ИБС и практически здоровых (Табл. 1). В нашем исследовании при анализе значений ММП-9 в группах с патологией было выявлено, что данный показатель был наибольшим в группах с сочетанной патологией: ФП+ИБС+АГ, ФП+ИБС без гипертонии и у пациентов с изолированной ИБС. Уровень данного показателя при АГ+ФП, изолированной АГ и изолированной ФП практически не отличался от группы здоровых ровесников. Таким образом, повышение ММП-9 у пациентов с ИБС, возможно, ассоциировано с развитием ФП. Присутствие у пациента одновременно с этим АГ способствует дальнейшему повышению уровня ММП-9.

При анализе показателя ТИМП-1 была выявлена обратная зависимость от наличия комбинированной патологии, что сопоставимо с немногочисленными данными литературы. Уровень ТИМП-1 был максимальным у здоровых, в группах пациентов с изолированной АГ и идиопатической фибрилляцией; значения ТИМП-1 в группе с ФП+АГ были практически идентичны с группой сравнения, и, наконец, самые низкие значения ТИМП-1 были получены в

группах с ИБС – у больных с изолированной ИБС и ИБС+ФП. Пациенты с ФП+ИБС+АГ имели самые низкие значения ТИМП-1.

По значению P1СР, в отличие от других маркеров фиброза, все изученные нами группы достоверно отличались от контрольной. Уровень P1СР был повышен у всех пациентов основных групп (идиопатическая ФП, ИБС, ФП+ИБС, ФП+ИБС+АГ), причем максимальные его значения отмечены у пациентов с изолированной ИБС, с сочетанием ИБС и ФП и при ИБС, АГ и ФП.

По нашему мнению, изменение структуры внеклеточного матрикса (ВКМ) при заболеваниях сердца, в том числе и под действием металлопротеиназ, имеет проаритмический потенциал. ММП-9 участвует в разрушении физиологического коллагена вследствие чего происходит его замещение фиброзными депозитами из белков ВКМ и трансформация фибробластов в миофибробласты. Одновременно с этим происходит выброс цитокинов, которые создают воспалительную среду, что, в свою очередь, вновь приводит к увеличению фиброзного ремоделирования. Интересно, что миокард предсердий особенно склонен к этому, что подтверждено далее в нашем исследовании при гистологическом исследовании ушек предсердий. Миофибробласты и фиброзно измененный ВКМ имеют аномальные электрофизиологические свойства и отличную от нормальной скорость проведения электрических импульсов. Все это создает проаритмогенный субстрат для возникновения ФП. В нашем исследовании значения показателей фиброза максимальны в группах пациентов с ИБС, как с изолированной стенокардией, так и в группах с сочетанием ИБС и ФП, и, особенно, с ИБС, АГ и ФП, т.е. присутствие аритмии и АГ еще больше увеличивает степень фиброза. Результаты нашего исследования позволяют предположить следующее: повышение уровня ММП-9 в сыворотке крови при прогрессировании ИБС, маркирующее увеличение фиброзных отложений в ВКМ, формируют нарушения процессов обмена коллагена непосредственно в атеросклеротических бляшках. Это не противоречит данным других исследований. Вероятно, у пациентов с ИБС увеличение ММП-9 ведет к увеличению деградации эластина и снижению упругости миокарда. Снижение активности ТИМП-1 может приводить к образованию и накоплению незрелых и нестабильных продуктов синтеза коллагена. Эта гипотеза подтверждается данными исследования, касающегося оценки риска прогрессирования ИБС, ассоциированного с повышенным уровнем ММП-9.

Показатели фиброза и воспаления в группах с ФП и группах сравнения (Ме [25; 75])

Таблица 1

Показатель	Основная группа (пациенты с ФП) – n=130				Группы сравнения – n=86					
	И ФП (n=21)	ФП+АГ (n=37)	ФП+ИБС+ АГ (n=49)	ИБС+ФП (n=23)	АГ (n=31)	ИБС (n=36)	Здоровые (n=19)	p ¹⁻⁷ p ⁴⁻⁷ p ²⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ³⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻⁵ p ¹⁻³ p ¹⁻⁶ p ¹⁻⁴ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ³⁻⁶ p ²⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ³⁻⁴ p ⁴⁻⁶ p ³⁻⁵ p ⁵⁻⁶
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа			
ММП-9, нг/мл	22,11 [19,9; 25,4]	22,2 [19,0; 24,3]	115,6 [85,0; 126]	106,4 [72,2; 131,1]	23,2 [21,3; 25,4]	107,6 [82,9; 121,0]	23,5 [22,2; 24,3]	0,3 0,003 0,2 0,7 0,0001 0,003	0,9 0,4 0,0001 0,0001 0,0001 0,0001 0,0001	0,1 0,5 0,0001 0,003 0,7 0,8 0,0001 0,0001
ТИМП-1, нг/мл	516 [485; 542,7]	495,5 [395,6; 655]	359,5 [295; 411]	406 [367; 430]	537 [492,5; 611]	404,4 [383,7; 434]	496,8 [419,7; 542]	0,4 0,02 0,6 0,1 0,0001 0,007	0,7 0,2 0,0001 0,00001 0,00005 0,0001 0,0004	0,4 0,001 0,005 0,00008 0,0001 0,7 0,0001 0,00001
ММП-9/ТИМП-1	0,044 [0,04; 0,05]	0,042 [0,03; 0,05]	0,29 [0,2; 0,35]	0,27 [0,23; 0,32]	0,04 [0,03; 0,06]	0,26 [0,21; 0,29]	0,05 [0,04; 0,06]	0,09 0,000 0,08 0,04 0,000 0,000	0,9 0,4 0,0001 0,000 0,0001 0,000 0,000	0,9 0,9 0,000 0,0009 0,1 0,5 0,000 0,000
PCP, нг/мл	84,0 [55; 100,8]	133,2 [64,8; 224,4]	163,2 [128,4; 253]	174,1 [150; 243]	118,8 [58,8; 171,6]	176,4 [105; 205,8]	51,6 [45,6; 74,4]	0,02 0,000 0,005 0,002 0,000 0,000	0,05 0,05 0,000 0,000 0,0000 0,03 0,03	0,4 0,7 0,5 0,003 0,4 0,5 0,002 0,01
ФНО-α, пг/мл	1,9 [1,6; 3,8]	2,6 [0,25; 6,8]	5,6 [4,1; 9,1]	4,9 [3,1; 7,0]	2,3 [1,6; 4,8]	4,8 [2,2; 6,4]	1,4 [1; 2]	0,04 0,000 0,1 0,001 0,000 0,000	0,9 0,4 0,000 0,004 0,002 0,0002 0,02	0,7 0,01 0,06 0,006 0,1 0,4 0,000 0,03
СРП, мг/л	4,0 [3,4; 4,9]	4,2 [2,4; 5,4]	4,3 [3,6; 5,4]	4,0 [2,4; 5,1]	2,8 [1,4; 3,7]	3,2 [2,2; 3,4]	1,4 [0,8; 1,7]	0,000 0,000 0,000 0,001 0,000 0,000	0,9 0,0005 0,4 0,01 0,7 0,3 0,7	0,006 0,001 0,04 0,01 0,3 0,1 0,000 0,1
ИЛ-1β, пг/мл	2,2 [1,0; 4,0]	1,3 [0,4; 4,2]	4,1 [3,1; 4,7]	3,1 [2,2; 4,0]	2,1 [1,3; 4,8]	3,24 [0,8; 4,4]	2,3 [1,6; 2,7]	0,4 0,005 0,3 0,7 0,000 0,2	0,3 0,7 0,008 0,8 0,2 0,0001 0,01	0,1 0,01 0,2 0,08 0,01 0,5 0,001 0,8
ИЛ-6, пг/мл	5,1 [1,1; 6,9]	5,2 [1,9; 8,0]	3,8 [1,3; 9,8]	2,9 [1,4; 4,0]	1,4 [1,1; 1,9]	2,2 [1,4; 3,6]	1,5 [1,1; 1,8]	0,08 0,02 0,00406 0,4 0,006 0,05	0,2 0,008 0,3 0,2 0,6 0,5 0,05	0,000 0,05 0,005 0,001 0,2 0,6 0,000 0,002
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,4±1,24	0 [0; 0] 0,49±1,7	0 [0; 0] 1,5±4,25	0 [0; 0] 0,56±2,71	0 [0; 0] 1,3±4,09	0 [0; 0] 0,19±0,68	0 [0; 0] 1,32±2,85	0,27 0,1 0,2 0,3 0,8 0,2	0,8 0,8 0,1 0,1 0,5 0,03 0,4	0,9 0,1 0,9 0,4 0,04 0,3 0,1 0,9

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Таким образом, очевидно, что металлопротеиназы - ММП-9, P1СР и ТИМП-1 принимают участие не только в обмене коллагена у пациентов с фибрилляцией предсердий, но и, скорее всего, участвуют в патогенезе АГ и ИБС, хотя причинно-следственные отношения еще нуждаются в уточнении.

Участие показателей воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний достаточно широко освещено в литературе, как в становлении АГ, ИБС, так и нарушений ритма сердца. Однако встречается мало работ, описывающих их взаимосвязи с процессами фиброобразования в миокарде, и поведение при сочетании нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, является ли повышение факторов воспаления следствием или первопричиной. Поэтому изучение особенностей воспаления при ФП, АГ и ИБС, а также их сочетании мы сочли актуальным. Были изучены маркеры воспаления – СРП, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17 (Таб. 1). Уровень СРП у пациентов был достоверно выше во всех исследуемых основных группах. С высоким уровнем СРП ассоциированы ФП+ИБС+АГ, причем максимальное повышение уровня СРП отмечалось при ФП и ИБС. У пациентов с изолированной АГ он был ниже. С-реактивный белок действует как опсонин, который связывается с миоцитами предсердий, вызывая местное воспаление и активацию комплемента. Вследствие этого наступает повреждение ткани и фиброз.

Уровень ФНО- α достоверно отличался в основных группах патологией от группы сравнения: его концентрация была максимальной у пациентов с ФП+АГ+ИБС; несколько ниже у больных с изолированной ИБС и сочетанием ФП+ИБС без АГ. Наименьший уровень ФНО- α наблюдался в группах с идиопатической ФП, АГ и ФП+АГ. Таким образом, прослеживается тенденция к повышению маркера у больных с сочетанной патологией - значения ФНО- α повышаются при ИБС. Вероятно, повышение ФНО- α принимает участие в формировании фиброза в миокарде, стимулируя данные процессы.

Нами проанализировано поведение интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17. Наиболее интересные результаты были получены по ИЛ-6, уровень которого достоверно отличался в группе здоровых от больных с ФП+АГ, пациентов с ФП+ИБС+АГ, при ФП+ИБС и у пациентов с ИБС. У пациентов с идиопатической ФП значения интерлейкина были недостоверно выше, чем в группе сравнения. При ИБС динамика данного показателя была менее выражена, чем у пациентов с ФП и АГ.

По значению ИЛ-1 β у больных с сочетанием АГ, ФП и ИБС и ИБС с ФП уровень ИЛ-1 β был достоверно выше показателей контрольной группы. Его повышение было ассоциировано с наличием ИБС у пациентов изучаемых групп. Анализ активности воспалительных маркеров выявил, что у пациентов с ИБС СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β были достоверно выше в сравнении как с группой сравнения, так и в группах с идиопатической ФП и у больных с артериальной гипертонией. При этом прослеживается очевидная связь – снижение показателей происходит в случаях присоединения к ИБС фибрилляции предсердий, и, особенно, при их сочетании с АГ. При этом уровень ИЛ-6 был достоверно выше, в группах с ФП (идиопатическая ФП и ФП+АГ), т.е. ИБС не приносила вклада в увеличение данного цитокина. У больных с АГ и в группе с АГ и ФП уровни СРП, ФНО- α , ИЛ-6 были также выше, чем в контрольной группе. Для пациентов с ИФП это утверждение справедливо для показателей СРП, ИЛ-6 и ФНО- α . У пациентов с ИБС были повышены все маркеры, но значимо меньше, чем при сочетании ИБС с АГ и ФП.

В связи с тем, что максимальные значения показателей фиброза получены в группах с ИБС, было решено выяснить, менялись ли их значения в зависимости от степени выраженности атеросклероза в коронарных сосудах.

Проведен сравнительный анализ, при котором все пациенты с ИБС были поделены на 3 группы – со стенозом коронарных артерий менее 50%, от 50% до 74% и более 75%, включая полную окклюзию артерии. Кроме того, больные разделены по принципу количественного поражения артерий – однососудистое поражение, двухсосудистое поражение, три- и более (мультифокальное) поражение коронарных артерий. Пациенты с изолированной ФП, АГ+ФП и изолированной АГ не были включены в данный анализ, в связи с тем, что большинству из них была сделана КВГ, во время проведения которой была подтверждена интактность коронарных артерий. По показателям воспаления значимых отличий между группами не найдено. По показателям фиброза картина выглядит несколько иначе. Выявлена тенденция к депрессии уровня ТИМП-1 по мере прогрессирования атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Однако отличия между группами недостоверны. что же касается значений РСР, они отличались в группах более значимо с явной тенденцией к его росту от группы к группе (124 [96,6; 159,6] нг/мл, 163,5 [136,8; 253,2] нг/мл и

174,0 [150; 255] нг/мл, соответственно, $p=0,000$, $p=0,01$. По показателю ММП-9 и соотношению ММП-9/ТИМП-1 выявлено, что у обследованных пациентов они достоверно выше в группе со стенозом коронарных артерий или их окклюзией, нежели со стенозами менее 50% и 75% ($p=0,04$ и $p=0,03$ для ММП-9; $p=0,02$ и $p=0,01$ для ММП-9/ТИМП-1). Таким образом, можно заключить, что при прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза, такие как ММП-9 и соотношение ММП-9/ТИМП-1, растут пропорционально коронарной окклюзии.

При сравнении пациентов, разделенных по количеству поражения коронарных артерий, не выявлено достоверных отличий по показателям фиброза и воспаления. Однако имелась тенденция к росту ММП-9, РСР, ММП-9/ТИМП-1 у больных с мультифокальным поражением коронарных артерий; значения ТИМП-1, были, напротив, меньше в этой группе. Значения проколлагена нарастали к группе с мультифокальным поражением (143,2 [100,8; 177,6] нг/мл, 170,1 [132,6; 211,6] нг/мл и 174,1 [148,8; 255,6] нг/мл, $p=0,3$, $p=0,009$, $p=0,5$, соответственно). Таким образом, вероятно, уровень матриксной металлопротеиназы-9 взаимосвязан с ИБС и может быть как ее предиктором, так и диагностическим маркером. Повышенная продукция ММП-9 присутствует в ишемизированном миокарде и в атеросклеротических бляшках приводя к более выраженным морфологическим изменениям миокарда. Возможно, снижение количества нормального коллагена и активация фиброобразования ведет к уменьшению количества кардиомиоцитов, их реактивной гипертрофии. Данный вопрос до настоящего времени не раскрыт и требует дальнейшего изучения.

Анализ значений показателей фиброза и воспаления в зависимости от формы аритмии выявил следующее. ММП-9, ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 практически не имели различий в группах. Достоверно отличался уровень РСР: он был минимальным при пароксизмальной форме аритмии и максимальным при хронической (129,6 [70,8; 174,6] нг/мл и 172,5 [143,7; 254,8] нг/мл, $p=0,000$). Пациенты с рецидивирующей ФП были поделены на 2 подгруппы с учетом наличия у пациентов персистирующей и пароксизмальной формы фибрилляции. Эти группы также сравнивались с хронической ФП. В итоге, у больных с пароксизмальной ФП значения показателей фиброза представлены более низкими количественными параметрами, чем при персистирующей форме, у пациентов с хронической ФП маркеры фиброза имели максимальное значение.

Поскольку P1СР можно рассматривать, в качестве основного предшественника продукции нормального коллагена, логично предположить, что рост его уровня при хронической ФП ассоциирован с увеличением доли фиброзной ткани в предсердиях. В нашем исследовании это подтверждено данными гистологического исследования.

По показателям воспаления СРП также нарастал в основных группах (2,6 [1,6; 5,2] пг/мл против 4,1 [2,2; 7,1] пг/мл и 5,3 [2,6; 10,0] пг/мл), $p=0,08$, $p=0,008$ соответственно). Отличия были выявлены только между пароксизмальной и персистирующей формой ФП. ФНО- α был выше у больных с персистирующей и хронической ФП в сравнении с пароксизмальной. ИЛ-1 β достоверно снижался в группе с пароксизмальной ФП, по сравнению с персистирующей (2,3 [0,7; 3,9] пг/мл и 3,7 [2,0; 4,5] пг/мл, $p=0,04$).

Проведен анализ данных основной группы Мы проанализировали поведение пациентов основной группы в зависимости от ритма. Синусный ритм отмечен у 47 человек, фибрилляция предсердий – у 83 пациентов, которые зарегистрированы в момент забора крови. Цель: влияет ли наличие самого пароксизма на уровень показателей фиброза и воспаления? Выявлено, что показатели фиброза были примерно сопоставимы в группах, в отличие от воспалительных тестов, которые были выше во время пароксизма ФП. Это касалось, прежде всего, СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β (СРП - 3,7 [2,4; 4,2] нг/мл против 4,3 [3,9; 5,5] нг/мл, $p=0,000$, ФНО- α - 3,1 [1,6; 4,7] нг/мл и 5,4 [2,6; 9,9] нг/мл, $p=0,000$, ИЛ-1 β - 2,9 [1,1; 3,8] пг/мл и 3,6 [1,8; 4,9] пг/мл, $p=0,008$). Таким образом, можно предположить, что уровень данных маркеров нарастает у больного во время пароксизма ФП. Возможно, именно во время пароксизма ФП происходит выброс воспалительных маркеров в кровь.

При сопоставлении пациентов по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, выявлено, что маркеры воспаления и фиброза не зависели от пола, возраста, ИМТ, степени гипертонии. При этом наблюдалась тенденция к повышению ММП-9 и снижению ТИМП-1 у пациентов с III стадией АГ (22,3 [19,3; 24,4] нг/мл при II стадии и 115,4 [82,3; 125,3] нг/мл с III стадией, $p=0,000$; 492,6 [408,7; 655] нг/мл и 359,4 [295,2; 411,5] нг/мл, $p=0,000$).

Уровень P1СР был выше у больных со II ФК ХСН (100,8 [84; 160] нг/мл и 162 [106; 230] нг/мл, $p=0,01$. Уровень ФНО- α и ИЛ-1 β также зависели от стадии АГ (2,6 [0,9; 5,2] пг/мл и 5,8 [4,2; 9,1] пг/мл, $p=0,000$); 1,6 [0,6; 4,5] пг/мл и 4,0 [2,9; 4,6]

пг/мл, $p=0,02$), а уровень СРП повышался при увеличении «стажа» ФП более 3 лет (4,1 [2,8; 5,1] и 4,2 [3,8; 5,4], $p=0,03$). Мы получили мало взаимосвязей факторов риска и маркеров фиброза и воспаления, что доказывает, что последние имеют самостоятельное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии.

При анализе линейных и интегральных размеров левого предсердия (таких как объем ЛП и отношение объема ЛП к ППТ) во всех основных группах выявлено статистически значимое их увеличение в сравнении с группой контроля. Установленные различия в линейных размерах диктуют целесообразность применения интегральных параметров для оценки размеров ЛП, т.к. его ремоделирование может носить асимметричный характер. Максимальная степень дилатации левого предсердия была зафиксирована в группе больных с сочетанием ФП+ИБС+АГ. Таким образом, дилатация левого предсердия лежит в основе, как следствия, так и причины ФП.

При анализе показателей, характеризующих параметры ЛЖ, наибольшие значения по уровню ГЛЖ выявлены у пациентов с сочетанной патологией – ФП+ИБС+АГ. Все основные группы по линейным и интегральным показателям (ММЛЖ, ИММЛЖ) достоверно отличались от группы сравнения. Систолическая функция ЛЖ была снижена в группах с ФП в сравнении с пациентами без аритмии и с нормальными показателями, максимально ухудшаясь в группе с ФП+ИБС+АГ (53[47; 60]%). По данным многочисленных исследований дисфункция ЛП при ФП сочетается с дисфункцией ЛЖ, которая встречается достаточно часто. Структурные изменения ЛЖ сопровождаются его дисфункцией, и, как следствие, повышением давления в левом предсердии и его последующей дилатацией. Все это, вероятно, и предрасполагает к развитию ФП.

При анализе основных эхокардиографических показателей в основной группе в зависимости от формы аритмии, выявлены достоверные различия у пациентов с хронической и рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) ФП. Прежде всего, это касалось размеров ЛП: его линейные размеры были значимо больше при хронической форме и соответствовали умеренной дилатации левого предсердия в сравнении с нормальными значениями. Обращали на себя внимание объем левого предсердия и его отношении к площади поверхности тела. Если при рецидивирующей форме их величины укладывались в рамки значений здоровых, то при хронической ФП пациенты имели выраженную дилатацию ЛП.

При корреляционном анализе выявлено, что размеры предсердий обратно пропорциональна значениям ТИМП-1 и прямо пропорциональны повышению уровня ММП-9, РСР и ММП-9/ТИМП-1 (Табл. 2). Проанализированы показатели, характеризующие размеры, сократимость и степень гипертрофии левого желудочка, а также их соотношение с маркерами фиброза. Выявлено следующее: между ММП-9 и соотношением ММП-9/ТИМП-1 и такими показателями как УО ЛЖ и ФВ ЛЖ получены слабые отрицательные связи - $r=-0,2$, $p=0,001$ и $r=-0,3$, $p=0,005$; $r=-0,2$, $p=0,02$ и $r=-0,3$, $p=0,001$ соответственно.

Таблица 2

Корреляционный анализ между эхокардиографическими параметрами предсердий и показателями фиброза у пациентов основной группы

Показатель	ММП-9		ТИМП-1		РСР		ММП-9/ ТИМП-1	
	г	р	г	р	г	р	г	р
Передне-задний размер ЛП, мм	0,06	0,5	0,09	0,3	0,2	0,04	0,2	0,03
Верхне-нижний размер ЛП, мм	-0,2	0,1	0,2	0,2	0,03	0,6	0,15	0,2
Медиально-латеральный размер ЛП, мм	0,4	0,000	-0,4	0,000	0,3	0,006	0,5	0,000
Объем ЛП, мл	0,1	0,1	-0,2	0,02	0,2	0,03	0,2	0,04
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	0,1	0,2	-0,3	0,000	0,2	0,02	0,2	0,02
Передне-задний размер ЛП/ППТ, см/м ²	0,2	0,04	0,04	0,09	0,2	0,03	0,3	0,01
ПП, мм	0,03	0,7	0,07	0,4	0,02	0,8	0,02	0,8
ПП, к/о, мм	0,3	0,000	-0,3	0,000	0,3	0,02	0,3	0,000

Примечание: учитывался коэффициент корреляции г - Спирмана

Выявлено, что чем выше величины ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1, тем более выражена степень гипертрофии левого желудочка - $r=0,4$, $p=0,000$ и $r=0,4$, $p=0,000$ для величины МЖП, $r=0,2$, $p=0,01$ и $r=0,3$, $p=0,000$ для величины ЗС ЛЖ и $r=0,3$, $p=0,002$. Получены прямые связи между размерами, характеризующими величину ЛП и СРП, в том числе с передне-задним размером ЛП - $r=0,3$, $p=0,04$, с верхне-нижним размером ЛП - $r=0,3$, $p=0,001$; с объемом ЛП - $r=0,3$, $p=0,000$, с отношением объема ЛП к ППТ - $r=0,3$, $p=0,001$ и с отношением ПЗ размера ЛП

к ППТ - $r=0,3$, $p=0,005$. По показателю ФНО- α установлены следующие зависимости: чем выше его уровень, тем больше медиально-латеральный размер ЛП ($r=0,2$, $p=0,008$), объем ЛП к ППТ ($r=0,2$, $p=0,02$), и отношение передне-заднего размера к ППТ ($r=0,3$, $p=0,008$). Также при повышении ФНО- α становится более выраженной степень ГЛЖ - $r=0,3$, $p=0,004$ для МЖП и $r=0,3$, $p=0,001$ для ЗС ЛЖ, $r=0,3$, $p=0,003$ для ММЛЖ и $r=0,4$, $p=0,001$ для ИММЛЖ. Величина ФВ обратно пропорциональна уровню ФНО- α ($r=-0,3$, $p=0,003$).

При анализе по ИЛ-1 β была выявлена только слабая его связь с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,2$, $p=0,03$). По ИЛ-6 были отмечены более многочисленные связи. Они касались, в основном, параметров левого желудочка: чем выше был уровень ИЛ-6, тем больше регистрировались значения КСР ($r=0,3$, $p=0,01$), КДР ($r=0,3$, $p=0,01$), КСО ($r=0,3$, $p=0,000$), КДО ($r=0,3$, $p=0,001$). Кроме того, уровень ИЛ-1 β был ассоциирован с показателями ГЛЖ – ЗС ЛЖ ($r=0,2$, $p=0,03$), ММЛЖ ($r=0,3$, $p=0,009$), ИММЛЖ ($r=0,3$, $p=0,01$).

При изучении корреляций показателей фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами отдельно по основным группам, установлено, что значимые связи наблюдаются, в основном, по показателям СРП, ФНО- α и ИЛ-6 и РСР с параметрами ЛП и ПП, а показатели фиброза (ТИМП-1, коэффициент ММР-9/ТИМП-1) - с параметрами левого желудочка – снижением насосной функции и увеличением его полости.

Всем пациентам в нашем исследовании было проведено суточное мониторирование АД. При сопоставлении показателей мониторирования с параметрами фиброза и воспаления выявлено, что уровень ММП-9, ММП-9/ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-1 β достоверно связаны с повышением пульсового АД ($r=0,7$, $p=0,000$ для ММП-9 и пульсового АД). При анализе взаимоотношений ТИМП-1 – получены обратные средней и слабой силы связи с уровнем пульсового АД (общего, дневного и ночного). Вероятно, изменения во ВКМ могут способствовать этому, а прогрессирование АГ, в свою очередь, запускает процессы фиброобразования.

Изучена вариабельность ритма сердца в основных группах и группах сравнения. Для этого применялся временной и спектральный анализ ВРС. Влияния ПНС значительно снижены в сравнении с нормой особенно в группах с аритмией, в то же время активность СНС повышена. Сочетание ФП+ИБС+АГ приводило к максимальному изменению вегетативной регуляции, что позволяет

говорить об общем снижении вариабельности, в частности о снижении влияния ПНС и повышении значимости СНС.

При анализе корреляций с параметрами ЭХО-КГ при remodelировании сердца (гипертрофии и дилатации полости левого желудочка) наблюдается снижение влияний парасимпатического спектра ВРС. Поиск взаимосвязей между показателями ВРС и маркерами фиброза и воспаления выявил следующее: уровень ИЛ-6, ИЛ-1 β имели обратные корреляции с PNN 50 и RMSSD ($r=-0,4$, $p=0,000$; $r=-0,2$, $p=0,01$; и $r=-0,4$, $p=0,000$; $r=-0,2$, $p=0,01$), что предполагает снижение влияния парасимпатической части спектра в ответ на повышение уровня маркеров воспаления. Изменения ВКМ и его фиброзирование могут играть значительную роль в патогенезе нарушений вегетативной регуляции сердца.

Изучены электрофизиологические показатели в основных группах с аритмией и группах сравнения. Уже на исходном фоне такие показатели, как точка Венкебаха и эффективный рефрактерный период АВ-соединения достоверно отличались в группах с аритмией от группы сравнения. Для точки Венкебаха они составили при ИФП 180 [140; 200] импульсов в минуту, $p=0,03$; при сочетании ФП+АГ - 170 [155; 190] имп/мин, $p=0,003$; при ФП+ИБС+АГ - 180 [170; 190] имп/мин, $p=0,000$; и, наконец, при ФП+ИБС - 170 [150; 180] имп/мин, $p=0,03$. И, хотя эти показатели укладывались в установленные нормы, заметно, что у больных в группах с ФП скорость АВ-проведения значимо выше, нежели в группах без аритмии. У пациентов с изолированными АГ и ИБС значения т. Венкебаха были сопоставимы с группой сравнения.

Значения ЭРП-АВ на исходном фоне также во всех группах укладывались в показатели возрастных норм. Однако, группы с аритмией достоверно отличались от группы сравнения (280 [250; 340] мс, $p=0,04$ при ИФП; 280 [255; 300] мс, $p=0,008$ при ФП+АГ; 270 [240; 300] мс, $p=0,007$ при ФП+ИБС+АГ; 280 [255; 320] мс, $p=0,03$ при ИБС и АГ. Между группами оно достоверно отличалось у пациентов с ФП+ИБС+АГ от больных с изолированной АГ и ИБС (330 [260; 380] мс, $p=0,02$ и 310 [270; 360] мс, $p=0,01$), рефрактерность АВ-соединения у пациентов этих групп была выше.

Изучение электрофизиологических свойств миокарда является очень важным этапом в оценке его аритмогенной готовности. Существует так называемое электрическое remodelирование предсердий, которое лежит в основе возникновения и персистирования ФП. Одним из элементов этого

является феномен укорочения эффективного рефрактерного периода предсердий. В нашем исследовании повышение значений таких показателей, как ИЛ-6, СРП и ИЛ-17 связано с увеличением скорости проведения через АВ-соединение и, соответственно, увеличению значений т. Венкебаха и уменьшению значений ЭРП-АВ, как на исходном фоне, так и на фоне фармакологической вегетативной блокады в группах с аритмией. Полученные данные позволяют предположить, что данные маркеры могут участвовать в становлении электрического и структурно-функционального ремоделирования миокарда. Так, в группах с аритмией и большими размерами ЛП наблюдалось большее отклонение при ЭФИ – ускорение АВ-проведения и удлинение времени восстановления функции СУ, нежели в группах без аритмии.

Между маркерами фиброза и воспаления и показателями электрофизиологического ремоделирования были найдены следующие связи: слабая прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и т. Венкебаха ($r=0,4$, $p=0,000$), также между значением ИЛ-17 и этим же показателем ($r=0,3$, $p=0,008$). Значения т. Венкебаха также были ассоциированы с уровнями ИЛ-6 и ИЛ-17 на фоне ФВБ ($r=0,4$, $p=0,000$ и $r=0,2$, $p=0,03$). Таким образом, в группах с аритмией и увеличенными размерами ЛП параметры электрофизиологии были отклонены от нормальных – было ускорено АВ-проведение и время восстановления функции СУ было длиннее, нежели в группах без аритмии. Можно высказать гипотезу о том, что электрическое ремоделирование связано с изменением уровня показателей фиброза и воспаления

Такая взаимосвязь изучаемых маркеров фиброза и воспаления с эхокардиографическими, электрофизиологическими параметрами предполагает, что, вероятно, возможно создание прогностических моделей, характеризующих возникновение и течения ФП для выбора тактики ведения пациентов, причастность некоторых параметров для стратификации риска и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Соответственно, при проведении статистической обработки материала были найдены статистически значимые различия между показателями воспаления и ЭХО-КГ в группах пациентов с ФП и без ФП. Это послужило основой для оценки предикторной ценности маркёров воспаления и параметров ЭХО-КГ в отношении риска развития ФП. Последние данные свидетельствуют о том, что предсердный фиброз связан не только к стимуляции миоцитов и фибробластов, но и состояния

активации лейкоцитов. Лейкоциты выделяют цитокины и факторы роста, которые, в свою очередь, ведут к неблагоприятному мерцательному ремоделированию. Предполагается, что активация воспалительных маркеров является необходимым условием для ФП. Это подтверждает значимость полученной нами модели прогноза.

Построение модели развития ФП было выполнено с использованием всего блоке пациентов, включённых в исследование. Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и разновидностью ФП был использован метод множественной регрессии. Построенная модель оказалась неадекватна, что свидетельствует об отсутствии линейной взаимосвязи между возможными предикторами и риском развития ФП. В окончательную модель было включено 3 предиктора: СРП, ИЛ-6 и объём ЛП.

Для возможности индивидуального использования значимых предикторов развития ФП нами были построены ROC кривые для данных параметров. С этой целью выполнен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых (Рис.2).

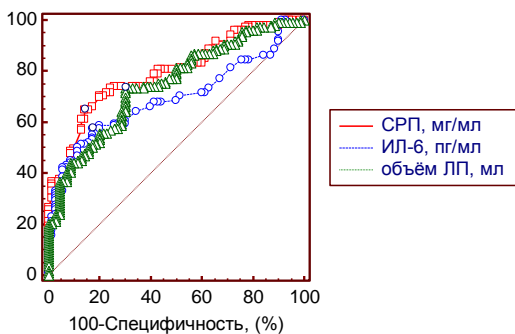


Рис. 2. Сравнительная оценка ROC кривых для СРП, ИЛ-6 и объема ЛП

Таким образом, риск возникновения ФП возрастает при значении СРП более 3,6 мг/л (чувствительность 68,3%, специфичность 81,4%), при значениях ИЛ-6 больше 3,0 пг/мл (чувствительность 60%, специфичность 84,3%) и объема ЛП больше 46,5 мл (чувствительность 71,8%, специфичность 70%).

Количество публикаций, определяющих стратегию врача при персистирующей ФП в пользу контроля частоты или контроля ритма, ограничено. На наш взгляд, эта проблема очень важна в первую очередь для клиницистов. Чтобы обеспечить возможность определения стратегии и для оценки вероятности наступления события для конкретного больного (в нашем случае – возникновение ФП) был использован метод логистической регрессии. При построении модели логистической регрессии значимую предикторную ценность сохранили 3 показателя: СРП, ИЛ-6, объем ЛП.

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -4,83 + 0,62 * X_1 + 0,33 * X_2 + 0,04 * X_3$$

где: $\text{Logit}(p)$ – логит вероятности (p) наступления события, в данном случае возникновение ФП, -4,83 – константный показатель, X_1 – концентрация СРП (нг/мл), X_2 – концентрация ИЛ-6, X_3 – объем ЛП (мл).

Поскольку мы получили различия в значениях показателей фиброза, особенно P1СР, и параметрах ЛП у пациентов с различными формами ФП, определена необходимость построения модели, которая помогла бы в практической деятельности определить риск трансформации персистирующей ФП в хроническую форму. Построение модели прогноза перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную было выполнено на основной группе из 130 пациентов с ФП. Среди них у 40 пациентов зафиксирована перманентная ФП и у 90 человек рецидивирующая форма ФП. Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами перехода рецидивирующей формы ФП в перманентную был использован метод множественной регрессии.

Методом пошаговой оценки была выбрана наиболее оптимальная модель для прогнозирования. В модель были включены следующие параметры: P1СР и объём ЛП.

Для возможности индивидуального использования значимых предикторов хронизации ФП нами были построены ROC кривые для данных параметров. Площадь ROC кривой P1СР для прогнозирования риска перехода ФП в постоянную форму составила 0,709 (доверительный интервал 0,62-0,78) $p < 0,001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,35 (доверительный интервал 0,20-0,43), ассоциированное с ним значение (точка разделения) P1СР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%).

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -5,44 + 0,0098 * X_1 + 0,05 * X_2$$

где: $Logit(p)$ – логит вероятности (p) наступления события, в данном случае хронизация ФП, $-5,44$ – константный показатель, X_1 – концентрация РСР (нг/мл), X_2 – объем ЛП (мл).

Далее, методом пошаговой оценки были выявлены оптимальные составляющие модели для предикторов хронизации ФП (за исключением больных с пароксизмом ФП во время забора крови – у них были повышены показатели воспаления): ФНО- α и СРП. Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$Logit(p) = -3,93 + 0,33 * X_1 + 0,55 * X_2$$

где: $Logit(p)$ – логит вероятности (p) наступления события, в данном случае хронизация ФП, $-3,93$ – константный показатель, X_1 – концентрация ФНО- α (пг/мл), X_2 – СРП (мг/л).

С учетом полученных высоких значений маркеров фиброза и воспаления при ИБС, как в сочетании с ФП, так и без нее, и корреляций с показателями ремоделирования миокарда, мы посчитали возможным определить, насколько реально прогнозировать течение ИБС по этим маркерам. Именно ММП-9 в нашем исследовании стал независимым прогностическим маркером для будущих сердечно-сосудистых событий, поэтому можно предположить его потенциальную роль в стратификации риска и тактике клинического ведения больных со стабильной стенокардией. Построение модели развития ИБС выполнено на всём массиве пациентов (n=108).

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами ИБС был использован метод множественной регрессии. В многофакторный регрессионный анализ были включены следующие показатели: РСР, ТИМП-1, ММП-9, ФНО- α . При этом значимая предикторная ценность была выявлена только для РСР, ТИМП-1, ММП-9.

Уравнение множественной регрессии выглядит вероятности прогрессирования ИБС выглядит следующим образом:

$$Y = 0,144 + 0,008 * X_1 + 0,0003 * X_2 - 0,0005 * X_3$$

где: Y – зависимая переменная (наличие ИБС), $0,757$ – константный показатель, X_1 – концентрация ММП-9 (нг/мл), X_2 – концентрация РСР (нг/мл), X_3 – концентрация ТИМП-1, нг/мл. Таким образом, проведенный анализ множественной регрессии показывает, что ценными предикторами для прогнозирования развития ИБС являются ММП-9, РСР, ТИМП-1. При этом

риск развития ИБС возрастает с повышением концентрации ММП-9 и РСР, снижением концентрации ТИМП-1. Риск прогрессирования ИБС возрастает при уровне ММП-9 более 27,25 нг/мл, значениях РСР более 99,6 нг/мл и величине ТИМП-1 менее 465,3 нг/мл.

Изучение данных показателей проводилось в отношении их значимости в плане развития значимого стеноза (>75%) у пациентов с ИБС. Для обеспечения возможности применения полученных данных в практической работе были определены пороговые значения ММП-9, РСР, ТИМП-1 при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемого показателя (рис. 3). Риск развития критического стеноза коронарных артерий возрастает при уровне ММП-9 более 101,8 нг/мл, значениях РСР более 195,6 нг/мл.

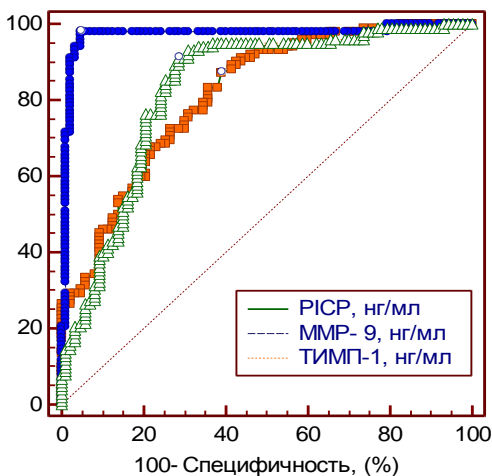


Рис. 3. Сравнительная характеристика ROC кривых ММП-9, ТИМП-1, РСР

Заключительным этапом нашего исследование стала морфологическая и иммуногистохимическая оценка тканей ушек предсердий у пациентов с ИФП, сочетанием ФП+АГ, а также с ФП+АГ+ИБС, для более объективной оценки и подтверждения полученных показателей фиброза и воспаления в сыворотке крови и для практического применения полученных данных.

У здоровых лиц фиброзных и воспалительных изменений с эндокарде, миокарде и эпикарде не найдено, толщина эндокарда составила $0,0252 \pm 0,011$ мм.

В то же время обнаружено, что фиброзирование эндокарда предсердных ушек начинается формироваться уже у пациентов с ИФП. Об этом говорят результаты количественного (морфометрического) анализа ($0,0756 \pm 0,0039$ мм).

Фиброзные изменения миокарда становятся значимыми у пациентов в группах с ФП+АГ ($0,0994 \pm 0,056$ мм) и достигают максимума именно в группе с ФП+АГ+ИБС ($0,121 \pm 0,022$ мм) – рис. 4.

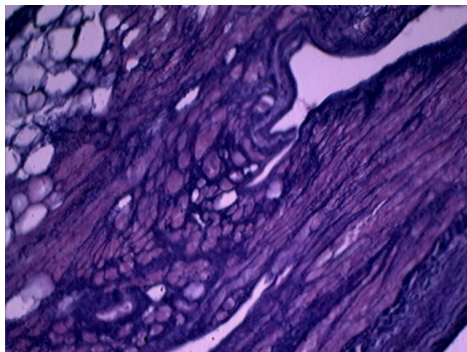


Рис. 4. Выраженный фиброз миокарда предсердия у пациента с ФП+АГ+ИБС. Окраска гематоксилином и эозином x 150

В наших исследованиях в группе с ИФП мы наблюдали незначительный отек соединительной ткани миокарда предсердных ушек на фоне полнокровия кровеносных сосудов. В группах ФП+АГ и ФП+АГ+ИБС выраженность отека визуалью существенно нарастала. Что касается инфильтрации клетками крови оболочек сердца в предсердных ушках, можно утверждать, что у наблюдаемых пациентов визуалью и по количеству больных в группах картина была более или менее идентичной. Соответственно, цитокины, экспрессируемые лимфоцитами, весьма существенно влияют на ремоделирование оболочек сердца при ишемической болезни сердца. Дистрофические изменения кардиомиоцитов миокарда предсердных ушек у наблюдаемых пациентов также нарастают по мере прогрессирования патологии. Так, в группе с ИФП мы находили в миокарде участки с нечетко визуализируемой поперечной исчерченностью и очень ограниченные участки с негомогенной цитоплазмой кардиомиоцитов. В группах с АГ+ФП и АГ+ФП+ИБС выявленные изменения нарастали и проявлялись грубыми повреждениями кардиомиоцитов, выявляемыми на светооптическом уровне: исчезновение ядер, фрагментация цитоплазмы,

появление в ней неокрашенных вакуолей, появление участков некроза кардиомиоцитов, у пациентов АГ+ФП+ИБС – обширных.

При оценке иммуногистохимических реакций в нашем исследовании были получены интересные результаты в миокарде предсердных ушек. У наблюдаемых пациентов отмечается прогрессивное увеличение экспрессии MMP-9, TRF- β , ФНО- α , NF κ B в ряду ИФП; ФП+АГ; ФП+АГ+ИБС (рис. 5). Полученные результаты не противоречат литературным данным. MMP-9 является одним из активаторов TRF- β , а активатором NF κ B является ФНО- α . Экспрессия этих маркеров, таким образом, взаимосвязана. Хроническая ишемическая кардиомиопатия, при которой мы наблюдали максимальное изменение структуры тканей в предсердных ушках представляет собой непрерывный процесс.

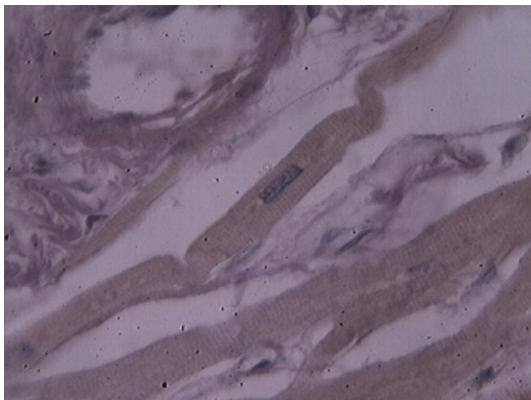


Рис. 5. Выраженная экспрессия MMP-9 в миокарде предсердного ушка пациента III группы (ФП+АГ+ИБС); отмечается также отек соединительной ткани миокарда; поперечная исчерченность сохранена x 600

Полученные данные позволили создать **концепцию**, на основании которой можно заключить, что показатели фиброза и воспаления, такие как MMP-9, TIMP-1 и PCSP, а также воспаления (CRP, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) играют значимую роль в изменениях морфологической структуры миокарда – левого желудочка, и, в большей степени, левого предсердия. При их повышении происходит формирование так называемого воспалительно-фиброзного ремоделирования миокарда, которое дополняет и усугубляет структурно-функциональное и электрическое ремоделирование. Данные показатели могут использоваться в практике для оценки возможного риска возникновения и хронизации ФП, а также

прогрессирования ишемической болезни сердца и оценки степени выраженности атеросклеротического поражения коронарных артерий.

ВЫВОДЫ

1. Фибрилляция предсердий сопровождается дисбалансом уровня сывороточных маркеров фиброза ММП-9, ТИМП-1 и С-терминального пропептида проколлагена I типа. Максимальное повышение ММП-9 отмечено в группах с ИБС и, особенно, при ее сочетании с АГ и ФП. Значения проколлагена достоверно выше во всех группах с аритмией, достигая максимума у больных с ИБС, АГ и ФП.

2. Фибрилляция предсердий ассоциирована с увеличением сывороточного уровня цитокинов. Показатели СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β достигают максимальных значений при сочетании ФП с ИБС и АГ. Повышение значений ИЛ-6 связано только с АГ и ФП.

3. Уровень цитокинов и маркеров фиброза (PCRP, ММП-9, СРП, ФНО- α и ИЛ-1 β) прогрессивно увеличивается от пароксизмальной к хронической форме ФП. Концентрация факторов воспаления - СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β нарастает во время пароксизма фибрилляции.

4. Уровень показателей фиброза зависит от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий. Наблюдается рост ММП-9, ММП-9/ТИМП-1 и PCRP при прогрессировании атеросклеротического процесса, особенно при сочетании ИБС и ФП.

5. Риск прогрессирования ИБС связан с маркерами фиброза – ММП-9, ТИМП-1 и PCRP. С риском развития критического стеноза коронарных артерий ассоциированы ММП-9 и PCRP.

6. Показатели фиброза и воспаления при ФП связаны со структурно-функциональным ремоделированием миокарда. Изменение их концентрации сопровождается дилатацией ЛП, гипертрофией и дилатацией ЛЖ, а также снижением его насосной функции.

7. Изменение уровня маркеров фиброза и воспаления сопряжено с электрическим ремоделированием миокарда и сопровождается синдромом ускоренного АВ-проведения. Фибрилляция предсердий связана с дисбалансом вегетативной иннервации сердца.

8. Фиброзные изменения эндокарда предсердных ушек начинают формироваться у пациентов с идиопатической ФП, прогрессируя у больных с АГ и ФП и достигают максимума в группе с ИБС, АГ и ФП. В тканях ушек предсердий выявлена повышенная экспрессия иммуногистохимических маркеров фиброза и воспаления. Экспрессия ММП-9, как и в сыворотке крови, максимальна у больных с ИБС, АГ и ФП.

9. Маркеры фиброза и воспаления - СРП, ИЛ-6, объем ЛП, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, ФНО- α имеют предикторную ценность для прогнозирования риска возникновения и хронизации ФП, что позволяет определить тактику ведения - контроль ритма или частоты сердечных сокращений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексном клиничко-лабораторном обследовании пациентов с ФП необходимо предусматривать оценку воспалительно-фиброзного ремоделирования миокарда (матриксная металлопротеиназа-9, С-терминальный пропептид проколлагена I типа, тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ – 1, СРП, ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-1 β), в качестве предикторов риска возникновения и хронизации аритмии и для стратификации риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

2. В план обследования больных с ФП необходимо включать комплексное обследование, позволяющее оценить структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: эхокардиографическое исследование с обязательной оценкой трех линейных размеров левого предсердия (ЛП), расчетом объема ЛП для правильной оценки степени дилатации ЛП и возможности прогнозирования риска возникновения и хронизации ФП, электрофизиологическое исследование сердца для оценки функции синусного узла и атрио-вентрикулярного проведения, суточное мониторирование ЭКГ и АД с оценкой variability ритма сердца и показателей нагрузки давлением.

3. Показатели воспаления и ЭХО-КГ обладают предикторной ценностью в отношении риска возникновения ФП при значении СРП более 3,6 мг/л (чувствительность 68,3%, специфичность 81,4%), при значениях ИЛ-6 больше 3,0 пг/мл (чувствительность 60%, специфичность 84,3%) и объема ЛП больше 46,5 мл (чувствительность 71,8%, специфичность 70%).

4. Шансы развития ФП при СРП более 3,6 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляют 4,75 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$), ОШ при ИЛ-6 более 3,0 г/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными, составляет 6,45 (95%-доверительный интервал: 2,73-15,2; $p=0,00002$), ОШ при размере ЛП более 46,5 мл, при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными, равно 4,76 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$).

5. Показатели воспаления (СРП, ФНО- α), маркер фиброза P1СР и объем левого предсердия обладают предикторной ценностью в отношении риска трансформации рецидивирующей ФП в хроническую форму. Риск трансформации ФП из рецидивирующей формы в перманентную возрастает при значении СРП более 4,0 мг/л (чувствительность 67%, специфичность 65%), при значениях ФНО- α больше 4,2 пг/мл (чувствительность 62%, специфичность 72%); уровня P1СР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%) и объёма ЛП больше 87 мл (чувствительность 55%, специфичность 95%).

6. Шансы хронизации ФП при P1СР больше 95 нг/мл, при условии, что размер ЛП остаётся неизменным, составляют 16,8 (95%-доверительный интервал: 1,92-147; $p=0,0099$), ОШ при размере ЛП более 87 мл, при условии, что значения P1СР остаётся неизменными составляет 17,6 (95%-доверительный интервал: 2,87-108,6; $p=0,002$).

7. Шансы хронизации ФП при СРП больше 4,0 мг/л, при условии, что значение ФНО- α остаётся неизменным, составляет 4,53 (95%-доверительный интервал: 1,6-12,8; $p=0,004$), ОШ при ФНО- α больше 4,2 пг/мл, при условии, что значение СРП остаётся неизменным, составляет 5,3 (95%-доверительный интервал: 1,9-15,1; $p=0,002$).

8. Риск прогрессирования ИБС возрастает при уровне ММП-9 более 27,25 нг/мл, значениях P1СР более 99,6 нг/мл и величине ТИМП-1 менее 465,3 нг/мл.

9. Риск развития критического стеноза коронарных артерий возрастает при уровне ММП-9 более 101,8 нг/мл, значениях P1СР более 195,6 нг/мл. Отношение шансов для ММП-9 составляет 3,41 (доверительный интервал 1,38-8,47; $p=0,007$). Отношение шансов для P1СР более 195,6 нг/мл составляет 4,66 (доверительный интервал 1,68-12,9; $p=0,003$).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК РФ

1. Григориади Н.Е. Взаимосвязь показателей временного анализа variability ритма сердца и функции синусного узла у больных артериальной гипертонией / Е.В.Аршин, Н.Е.Григориади, И.А.Севастьянова, С.В.Дыбаль // Пермский медицинский журнал. – 2005. – Т.22, №1. – С.48-51.
2. Григориади Н.Е. Взаимосвязь показателей суточного мониторирования АД и функционального состояния атриовентрикулярного соединения у больных артериальной гипертонией / Е.В.Аршин, Н.Е.Григориади, С.В.Дыбаль, И.А.Севастьянова // Пермский медицинский журнал. – 2004. – Т.21, №4. – С.23-27.
3. Григориади Н.Е. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сывороточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии / Василец Л.М., Агафонов А.В., Хлынова О.В., Ратанова Е.А., Кривая А.А., Треногина К.В. // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, №4. – С.642-646.
4. Григориади Н.Е. Желудочковые нарушения ритма при артериальной гипертензии: роль биомаркеров воспаления в развитии аритмий / Василец Л.М., Туев А.В., Аршин Е.В., Агафонов А.В., Ратанова Е.А., Кривая А.А., Треногина К.В., Григориади Н.Е. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. - №10. – С.12-17.
5. Григориади Н.Е. Особенности показателей системного воспаления у пациентов с артериальной гипертонией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Гордийчук Р.Н., Карпунина Н.С., Кривая А.А., Щербенев В.М. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. - №6. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/106-7539>.
6. Григориади Н.Е. Прогностическая значимость факторов системного воспаления у больных с ишемической болезнью сердца / Л.М.Василец, Н.Е.Григориади, Р.Н.Гордийчук, Н.С.Карпунина, В.М.Щербенев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. - №1. – С.50-52.
7. Григориади Н.Е. Роль С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли-альфа в формировании фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Ратанова Е.А., Тарасова О.А. // Сибирский медицинский журнал (Томск) . - 2013. - №3. – 24-27.
8. Григориади Н.Е. Особенности суточного профиля артериального давления при различных нарушениях ритма сердца у больных с артериальной гипертонией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Корягина Н.А. // Фундаментальные исследования. – 2013. - №2, часть 1. – Электронный журнал. - http://www.rae.ru/fs/?section=content&op=show_article&article_id=10000260.
9. Григориади Н.Е. Особенности состояния менопаузальных женщин, имеющих ишемическую болезнь сердца / Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В., Петрищева А.В., Григориади Н.Е. // Врач-аспирант. – 2013.- №2 (57). – С. 95-101.

10. Григориади Н.Е. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Василец Л.М., Ратанова Е.А., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Петруша А.Ю., Кривая А.А., Туев А.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №2. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/108-9118>.
11. Григориади Н.Е. Особенности показателей фиброза при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Ратанова Е.А., Григориади Н.Е., Василец Л.М., Карпунина Н.С., Петруша А.В., Кривая А.А., Туев А.В. // Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №2. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/108-9123>.
12. Григориади Н.Е. Иммунный статус у больных ишемической болезнью сердца с персистирующей фибрилляцией предсердий / Л.М.Василец, Н.Е.Григориади, Н.С.Карпунина, А.В.Туев, Е.А.Ратанова // Клиническая медицина.- 2013. - №5. – С.32-34.
13. Григориади Н.Е. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии / Н.Е.Григориади, Л.М.Василец, Е.А.Ратанова, Н.С.Карпунина, А.В.Туев // Клиническая медицина. – 2013. - №10. – С.34-37.
14. Григориади Н.Е. Прогнозирование трансформации рецидивирующей формы фибрилляции предсердий в хроническую у пациентов с артериальной гипертензией / Н.Е.Григориади, Л.М.Василец, А.В.Туев, Петруша А.В., Е.А.Ратанова // Архив внутренней медицины. – 2014. – №2 (16). – С.18-22.
15. Григориади Н.Е. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В., Ратанова Е.А., Хлынова О.В., Агафонов А.В. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. - №11. – С.26-29.
16. Григориади Н.Е. Прогностические возможности традиционных лабораторно-инструментальных показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.С.Карпунина, А.В.Туев, Л.М.Василец, Н.Е.Григориади // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30, №6. – С.59-65.
17. Григориади Н.Е. Особенности морфометрических показателей и иммуногистохимических параметров фиброза и воспаления в ушках предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии / Василец Л.М., Григориади Н.Е., А.В.Туев, П.В.Косарева, С.Э.Латышева, Гордийчук Р.Н., Щербенев В.М. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №3. – Электронный журнал. - <http://www.science-education.ru/117-13171>.
18. Григориади Н.Е. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Н.Е.Григориади, Л.М.Василец, А.В.Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №3. – Электронный журнал. -<http://www.science-education.ru/117-13182>.
19. Grigoriadi N.E. New units in the pathogenesis of atrial fibrillation in patients with CHD and hypertension. Grigoriadi N.E., Karpunina N.S., Vasilez L.M., Tuev

A.V. Chlynova O.V., Krivaya A.A., Petrusha A.V. // Middle-East Journal of Scientific Research. - 2013. – 17 (11). – P. 1551-1554.

20. Grigoriadi N.E. The comparative laboratory-instrumental analysis of patients having cardiovascular diseases: a new look at routine tests / Grigoriadi N.E., Karpunina N.S., Vasilez L.M., Tuev A.V. Chlynova O.V., Krivaya A.A., Petrusha A.V. // World Applied Sciences Journal. – 2013. – 26 (9). – P. 1214-1218.

Материалы международных и всероссийских конференций

1. Григориади Н.Е. Исследование маркеров воспаления при фибрилляции предсердий на фоне артериальной гипертензии / Туев А.В., Василец Л.М., Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Гордийчук Р.Н., Петруша А.В. // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара 24-25 октября 2012г. – С.145-146.

2. Григориади Н.Е. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков: особенности проводящей системы, вариабельности ритма и морфологических показателей сердца / Василец Л.М., Туев А.В., Григориади Н.Е., Кривая А.А., Ратанова Е.А., Треногина К.В. // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии». – Москва 3-5 октября 2012г. – С.92.

3. Григориади Н.Е. Комплексная оценка системного воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий при артериальной гипертензии / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Треногина К.В. // Специальный выпуск №12 журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Материалы Московской Международного форума кардиологов. – Москва 26-28 марта 2013г. – С.35.

4. Григориади Н.Е. Новые звенья патогенеза у пациентов с артериальной гипертензией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С. // Специальный выпуск №12 журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Материалы Московской Международного форума кардиологов. – Москва 26-28 марта 2013г. – С.36.

5. Григориади Н.Е. Показатели воспаления у пациентов со стабильной стенокардией и их прогностическое значение / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Туев А.В. // Специальный выпуск №12 журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Материалы Московской Международного форума кардиологов. – Москва 26-28 марта 2013г. – С.36.

6. Григориади Н.Е. Прогностическое значение провоспалительных цитокинов для развития фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Карпунина Н.С., Кривая А.А. // Специальный выпуск №12 журнала Кардиоваскулярная терапия и профилактика Материалы Московской Международного форума кардиологов. – Москва 26-28 марта 2013г. – С.36-37.

7. Григориади Н.Е. Особенности маркеров воспаления у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с желудочковыми нарушениями

ритма сердца / Григориади Н.Е., Корягина Н.А., Ратанова Е.А. // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». – Томск 29-30 марта 2013г. – С.42-43.

8. Григориади Н.Е. Сывороточные маркеры кардиального фиброза у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Корягина Н.А., Ратанова Е.А. // Приложение №2 к Российскому кардиологическому журналу. – Материалы первого международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва 4-6 апреля 2013г. – С. 35.

9. Григориади Н.Е. Оценка показателей фиброза миокарда у пациентов с перманентной фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Корягина Н.А., Ратанова Е.А. // Приложение №2 к Российскому кардиологическому журналу. – Материалы первого международного образовательного форума «Российские дни сердца». – Москва 4-6 апреля 2013г. – С. 35-36.

10. Григориади Н.Е. Особенности сывороточных показателей кардиального фиброза у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий / Василец Л.М., Туев А.В., Григориади Н.Е., Корягина Н.А., Ратанова Е.А. // Сборник материалов 4 международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень, 22-24 апреля 2013г. С. 60-61.

11. Григориади Н.Е. Взаимосвязь показателей вариабельности артериального давления и маркеров кардиального фиброза у пациентов с артериальной гипертензией / Василец Л.М., Туев А.В., Григориади Н.Е., Корягина Н.А., Ратанова Е.А. // Сборник материалов 4 международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук», г. Тюмень, 22-24 апреля 2013г. С. 61.

12. Григориади Н.Е. Опыт включения статинов в терапию нарушений ритма на фоне ишемической болезни сердца в реальной амбулаторной практике / Корягина Н.А., Василец Л.М., Шапошникова А.И., Григориади Н.Е. // Специальный выпуск «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2013 (№12). - Материалы научно-практической конференции с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013». – 3-4 апреля 2013, Москва. – С. 13.

13. Григориади Н.Е. Оценка модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди различных категорий населения Пермского края/ Корягина Н.А., Василец Л.М., Шапошникова А.И., Григориади Н.Е. // Специальный выпуск «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2013 (№12). - Материалы научно-практической конференции с международным участием «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013». – 3-4 апреля 2013, Москва. – С. 60-61.

14. Григориади Н.Е. Различные формы фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертензией: кардиальный фиброз и структурно-

функциональное ремоделирование / Ратанова Е.А., Василец Л.М., Туев А.В., Корягина Н.А., Григориади Н.Е. // *Анналы аритмологии* №2-2013, Приложение. – Материалы 5 Всероссийского съезда аритмологов, Москва 13-15 июня 2013. – С. 18.

15. Григориади Н.Е. Идиопатическая фибрилляция предсердий: показатели кардиального фиброза, их роль в структурно-функциональном ремоделировании / Ратанова Е.А., Василец Л.М., Туев А.В., Корягина Н.А., Григориади Н.Е. // *Анналы аритмологии* №2-2013, Приложение. – Материалы 5 Всероссийского съезда аритмологов, Москва 13-15 июня 2013. – С. 18.

16. Григориади Н.Е. Опыт выявления безболевой ишемии миокарда у женщин среднего возраста, имеющих артериальную гипертензию/ Корягина Н.А., Василец Л.М., Петрищева А.В., Григориади Н.Е., Черкасова Е.В. // *Анналы аритмологии* №2-2013, Приложение. – Материалы 5 Всероссийского съезда аритмологов, Москва 13-15 июня 2013. – С. 18.

17. Григориади Н.Е. Различные формы фибрилляции предсердий у больных с артериальной гипертонией: кардиальный фиброз и структурно-функциональное ремоделирование / Ратанова Е.А., Василец Л.М., Туев А.В., Корягина Н.А., Григориади Н.Е. // 5 Всероссийского съезда аритмологов, Москва 13-15 июня 2013. – Стендовый доклад.

18. Григориади Н.Е. Взаимосвязь маркеров воспаления и эхокардиографических параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий / Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Василец Л.М. // Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва. – С.9.

19. Григориади Н.Е. Взаимосвязь маркеров кардиального фиброза и эхокардиографических параметров у пациентов с фибрилляцией предсердий / Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Василец Л.М. // Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва. – С.9-10.

20. Григориади Н.Е. Комплексная оценка variability сердечного ритма и маркеров кардиального фиброза у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией / Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Василец Л.М. // Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва. – С.18-19.

21. Григориади Н.Е. Комплексная оценка маркеров кардиального фиброза у пациентов с артериальной гипертонией и фибрилляцией предсердий / Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Василец Л.М. // Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва. – С.19.

22. Григориади Н.Е. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда при артериальной гипертонии в зависимости от формы фибрилляции предсердий / Григориади Н.Е., Ратанова Е.А., Василец

Л.М. // Всероссийская научно-практическая конференция «Возможности современной кардиологии в рамках модернизации», Москва. – С.23-24

23. Григориади Н.Е. . Прогнозирование риска возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией / Григориади Н.Е. , Василец Л.М., Туев А.В., Петруша А.В., Ратанова Е.А. // II съезд терапевтов Приволжского федерального округа России 24-25 октября 2013. - Электронная версия.

24. Григориади Н.Е. Роль фактора некроза опухоли альфа в аритмогенезе у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с нарушениями ритма сердца / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Корягина Н.А., Петруша А.В. // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара 24-25 октября 2013г. – С.107-108.

25. Григориади Н.Е. Роль интерлейкина-4 и инетрлейкина-6 в аритмогенезе у пациентов с артериальной гипертонией / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Корягина Н.А., Петруша А.В. // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара 24-25 октября 2013г. – С.14-15.

26. Григориади Н.Е. К вопросу о микроциркуляции у женщин с артериальной гипертензией / Корягина Н.А., Василец Л.М., Григориади Н.Е., Туев А.В., Петрищева А.В. // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара 24-25 октября 2013г. – С.24-25.

27. Григориади Н.Е. Опыт выявления безболевого ишемии миокарда у женщин с артериальной гипертензией в условиях частной медицины / Корягина Н.А., Василец Л.М., Григориади Н.Е., Туев А.В., Петрищева А.В. // Всероссийская конференция «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы». - Самара 24-25 октября 2013г. – С.82-83.

28. Григориади Н.Е. Особенности маркеров системного воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Ратанова Е.А., Корягина Н.А., Петруша А.В. // Российский конгресс кардиологов, Санкт-Петербург.- 2013. – 0175.

29. Григориади Н.Е. Особенности показателей фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Ратанова Е.А., Корягина Н.А. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0176.

30. Григориади Н.Е. Характеристика показателей воспаления и фиброза при различных формах фибрилляции предсердий / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Ратанова Е.А., Корягина Н.А., Петруша А.В. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0177.

31. Григориади Н.Е. Системное воспаление и кардиальный фиброз: роль в патогенезе артериальной гипертонии / Григориади Н.Е., Василец Л.М.,

Ратанова Е.А., Корягина Н.А. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. – 2013. - 0178.

32. Григориади Н.Е. Особенности параметров левого желудочка у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий и артериальной гипертензии / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Ратанова Е.А. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0179.

33. Григориади Н.Е. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с артериальной гипертензией: особенности показателей, характеризующих степень гипертрофии левого желудочка / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Ратанова Е.А. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0180.

34. Григориади Н.Е. Исследование микроциркуляции и вариабельности ритма сердца у женщин с артериальной гипертензией / Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В., Петрищева А.В., Григориади Н.Е. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0365.

35. Григориади Н.Е. Безболевая ишемия миокарда у женщин, страдающих артериальной гипертензией / Корягина Н.А., Василец Л.М., Григориади Н.Е., Туев А.В., Петрищева А.В. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0366.

36. Григориади Н.Е. Распространенность артериальной гипертензии и других факторов риска кардиальной патологии у лиц среднего возраста и необходимость их коррекции / Корягина Н.А., Василец Л.М., Туев А.В., Петрищева А.В., Григориади Н.Е. // Российский конгресс кардиологов. - Санкт-Петербург. - 2013. – 0367.

37. Grigoriadi N. Heart rate variability and levels of cytokines depending on the detection of cardiovascular disease in the working population of Russia / Koryagina N., Petrisheva A., Vasilets L., Grigoriadi N. // European journal of internal medicine. - №8. – 2013. – ID 13.

38. Grigoriadi N. Coronary heart disease and menopause in women of working age / Koryagina N., Vasilets L., Petrisheva A., Grigoriadi N. // European journal of internal medicine. - №8. – 2013. – ID 12.

Публикации в других изданиях

1. Григориади Н.Е. Вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией с различными вариантами гемодинамики / Василец Л.М., Григориади Н.Е., Потешкина Н.Г. // Пермский медицинский журнал. – 2003. - №2. – Т.20. – С.69-72.

2. Григориади Н.Е. Показатели вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом / Аршин Е.В., Туев А.В., Дыбаль С.В., Григориади Н.Е. // Пермский медицинский журнал. – 2005. – Т.22, №2. – С.39-43.

3. Григориади Н.Е. Циркадные нарушения артериального давления у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией в зависимости от

нарушений ритма сердца / Аршин Е.В., Туев А.В., Григориади Н.Е., Дыбаль С.В. // Пермский медицинский журнал. – 2005. – Т.22, №3. – С.20-23.

4. Григориади Н.Е. Развитие аритмологической школы в кардиологической клинике краевой клинической больницы / Л.М.Василец, А.В.Туев, А.Ю.Вышенская, Н.Е.Григориади, И.А.Севастьянова, А.И.Шапошникова, О.А. Тарасова, Н.А.Корягина // Материалы научно-практической конференции, посвященной 175-летию Пермской краевой клинической больницы. – Пермь 14 ноября 2008. – С.65.

5. Григориади Н.Е. Вариабельность ритма сердца, ее взаимосвязь с функциональным состоянием проводящей системы и показателями суточного мониторинга артериального давления у больных артериальной гипертонией / Н.Е.Григориади, Л.М.Василец, А.В.Туев, // Материалы научно-практической конференции, посвященной 175-летию Пермской краевой клинической больницы. – Пермь 14 ноября 2008. – С.76-77.

6. Григориади Н.Е. Особенности временного анализа вариабельности ритма сердца у больных с синдромом и феноменом преждевременного возбуждения желудочков / Григориади Н.Е., Кривая А.А., Ратанова Е.А., Треногина К.В. // Научная сессия ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера, посвященная 90-летию со дня рождения профессора Я.С.Циммермана. – Пермь. - 2013г. – С.34-35.

7. Григориади Н.Е. Особенности кардиального статуса и микроциркуляторного русла у пациентов с некомпенсированным тиреотоксикозом / Табреева Н.С., Макарова Е.В., Григориади Н.Е. // Материалы Всероссийской конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии». – Томск 29-30 марта 2013г. – С.102-103.

8. Григориади Н.Е. Возможности ультразвукового исследования в оценке локального воспаления при ревматоидном артрите / Коробкова А.С., Агафонов А.В., Туев А.В., Василец Л.М., Хлынова О.В., Желобов В.Г., Григориади Н.Е. // Современные проблемы науки и образования. - Электронный журнал. - №6. – 2013. - <http://www.science-education.ru/113-11383>.

9. Григориади Н.Е. Сывороточные маркеры фиброза и воспаления при синдромах преэкситации желудочков / Василец Л.М., Туев А.В., Кривая А.А., Треногина К.В., Григориади Н.Е., Латышева С.Э. // Сборник тезисов XI международного конгресса «Кардиостим». – Санкт-Петербург. – 27.02.14 – 1.03.2014. – С.36.

Приоритетные справки

1. Григориади Н.Е. / Способ прогнозирования риска развития критического стеноза коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца. / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В., Карпунина Н.С., Некрутенко Л.А., Петруша А.В., Корягина Н.А. // №2014119333 от 13.05.2014.

2. Григориади Н.Е. Способ прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий у пациентов с сердечно – сосудистой патологией / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В., Карпунина Н.С., Некрутенко Л.А., Корягина Н.А. // №2014119323 от 13.05.2014.
3. Григориади Н.Е. Способ прогнозирования риска хронизации фибрилляции предсердий у пациентов с сердечно – сосудистыми заболеваниями / Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В., Карпунина Н.С., Некрутенко Л.А., Корягина Н.А. // №2014119325 от 13.05.2014.

Принятые сокращения

АГ – артериальная гипертензия; АД – артериальное давление; ВКМ – внеклеточный матрикс; ВРС – вариабельность сердечного ритма; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ДМ АД – длительное мониторирование АД; ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИА – индекс атерогенности; БС – ишемическая болезнь сердца; В – индекс времени; ИФП – «идиопатическая» фибрилляция предсердий; ИЛ – интерлейкин; ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ – индекс массы тела; ИФА – иммуноферментный анализ; КДР – конечный диастолический размер; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КСР – конечный систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; ЛП – левое предсердие; МЖП – межжелудочковая перегородка; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа-9; МРТ – магнитно-резонансная томография; НЖЭС – наджелудочковая экстрасистолия; НРС – нарушения ритма сердца; ОФИК – объемная фракция интерстициального коллагена; ОХС – общий холестерин; ПАД – пульсовое артериальное давление; ПНС – парасимпатическая нервная система; ППТ – площадь поверхности тела; РЧА – радиочастотная абляция; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система САД – систолическое АД; СНС – симпатическая нервная система; СР – синусный ритм; СРП – С-реактивный протеин; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; ТИМП-1 – тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1; ТРФ-β3 – трансформирующий фактор роста β3 ТГ – триглицериды; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФБ – фибробласты; ФВ – фракция выброса; ФНО-альфа – фактор некроза опухоли-альфа; ФП – фибрилляция предсердий; ЭКГ – электрокардиография; ЭХО-КГ – эхокардиография; NFκB – нуклеарный фактор каппа В; P13P – С-терминальный пропептид проколлагена I типа; PNN50 – процент разниц

между очередными интервалами R-R, превышающих 50 мс; RMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между очередными интервалами R-R; Se – диагностическая чувствительность; SDANN – стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных интервалах; SDNN – стандартное отклонение от среднего арифметического продолжительности очередных интервалов R-R за период наблюдения; SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; Sp– диагностическая специфичность.

Подписано в печать 16.04.2014. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 3,0. Тираж 100 экз. Заказ № 786/2014.

Отпечатано с готового оригинал-макета в типографии издательства
Пермского национального исследовательского
политехнического университета.
Адрес: 614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел. (342) 219-80-33.