

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА. Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Василец Любовь Михайловна

доктор медицинских наук

Щербенев Владимир Михайлович

Пермь – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	8
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Новые данные в патогенезе фибрилляции предсердий различной этиологии. Влияние показателей фиброза на ремоделирование миокарда при ФП	16
1.2. Влияние показателей воспаления на ремоделирование миокарда при ФП	29
1.3. Взаимосвязь артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий, структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда и биомаркеров	34
1.4. Взаимосвязь ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и биомаркеров	44
1.5. Новые данные в проведении гистологической, морфометрической и иммуногистохимической оценки фиброзного ремоделирования предсердий у пациентов с ФП	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Объем наблюдений и дизайн исследования	55
2.2. Клиническая характеристика больных	61
2.3. Методы исследования	75
2.4. Статистическая обработка материала	96
ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРОЗА, ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА	
3.1. Характеристика показателей фиброза и воспаления	97
3.2. Характеристика показателей фиброза и воспаления у пациентов с ФП в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска	114
3.3. Характеристика показателей фиброза и воспаления при различных формах фибрилляции предсердий	121

3.4. Эхокардиографические показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии и в группах сравнения 125

ГЛАВА 4. ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА. СВЯЗЬ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ С МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ

4.1. Взаимосвязь показателей фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами у пациентов с ФП и в группах сравнения 149

4.2. Показатели суточного мониторирования АД, их взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами у пациентов с ФП и в группах сравнения 156

4.3. Взаимосвязь показателей циркадианного профиля АД с маркерами фиброза и воспаления 163

4.4. Вариабельность ритма сердца и ее связь с показателями ЭХО-КГ, фиброза и воспаления и циркадианного профиля АД у пациентов с ФП и в группах сравнения 164

4.5. Электрофизиологические показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии в основной группе и в группах сравнения 172

4.6. Взаимосвязь показателей, характеризующих электрическое ремоделирование миокарда с маркерами фиброза, воспаления, вариабельности ритма сердца, параметрами ЭХО-КГ и циркадианного профиля АД 176

ГЛАВА 5. ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ, ГИСТОМЕТРИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДСЕРДНЫХ УШЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

5.1. Результаты гистологического исследования предсердных ушек в группах с патологией и в группе сравнения 182

<i>5.2. Результаты иммуногистохимического исследования предсердных ушек в группах с патологией и в группах сравнения</i>	<i>195</i>
--	------------

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

<i>6.1 Прогнозирование развития ФП и трансформации рецидивирующей ФП в перманентную форму</i>	<i>207</i>
---	------------

<i>6.2. Прогнозирование развития ИБС</i>	<i>224</i>
--	------------

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	237
-------------------------------------	-----

ВЫВОДЫ	274
--------	-----

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	276
---------------------------	-----

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	278
-------------------	-----

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия;
АД	артериальное давление;
ВКМ	внеклеточный матрикс;
ВРС	вариабельность ритма сердца;
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка;
ДМ АД	длительное мониторирование АД;
ДМ ЭКГ	длительное мониторирование ЭКГ;
ЗСЛЖ	задняя стенка левого желудочка;
ИБС	ишемическая болезнь сердца;
ИФП	«идиопатическая» фибрилляция предсердий;
ИЛ	интерлейкин;
ИММЛЖ	индекс массы миокарда левого желудочка;
ИМТ	индекс массы тела;
КАГ	селективная коронароангиография
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;
НРС	нарушения ритма сердца;
ПНС	парасимпатическая нервная система;
ППТ	площадь поверхности тела;
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САД	систолическое АД;

СНС	симпатическая нервная система;
СР	синусный ритм;
СРП	С-реактивный протеин;
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания;
ТИМП-1	тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1;
ТРФ- $\beta 3$	трансформирующий фактор роста $\beta 3$
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;
ФВ	фракция выброса;
ФНО-альфа	фактор некроза опухоли-альфа;
ФП	фибрилляция предсердий;
ЭКГ	электрокардиография;
ЭХО-КГ	эхокардиография;
NF κ B	нуклеарный фактор каппа В
PICP	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;

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы: фибрилляция предсердий (ФП) на сегодняшний день является одной из наиболее частых форм нарушения сердечного ритма [87, 43, 3]. По общим подсчетам распространенность ФП в общей популяции составляет около 0,4% и увеличивается с возрастом. ФП является независимым фактором риска сердечной недостаточности, системных тромбоэмболий, ишемического инсульта и т.д. [102]. Примерно 30% среди всех госпитализированных пациентов с расстройствами сердечного ритма приходится на различные формы ФП. Риск смертности при ФП увеличивается на 1,5–1,9% независимо от сопутствующих факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний [182].

Известно, что ФП наблюдается при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы (артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца), которые отличаются этиологическими механизмами, патогенезом, гемодинамическими нарушениями, ремоделированием миокарда. Несмотря на большое количество исследований, проведенных в данной области, патогенез этих заболеваний до конца не изучен [281]. В последние годы высказываются гипотезы, что в нем активное участие могут принимать факторы системного воспаления, которое сопровождается одновременным развитием интерстициального фиброза в миокарде, увеличением его «жесткости» [283]. В литературе встречаются единичные исследования, подтверждающие эти предположения [358]. Так, клеточная воспалительная инфильтрация и определение повышения уровня интерстициального коллагена в миокарде предсердий у больных ФП значительно превышала таковую у лиц без ФП.

Однако в современных исследованиях встречаются неполные данные по вопросу роли факторов воспаления в генезе фибрилляции предсердий и единичные, касающиеся проблемы кардиального фиброза. Кроме того, имеющиеся на сегодняшний день данные очень редко подтверждены гистологическими исследованиями тканей сердца, и тем более

иммуногистохимическими исследованиями миокарда с использованием меченых моноклональных антител, во время которых происходит определение уровня продукции цитокинов и маркеров фиброза непосредственно в тканях.

Остается по-прежнему не ясным, воспаление и фиброз – это следствие кардиальной патологии или один из ее пусковых механизмов [198]. 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, и насколько в клинической практике возможно и целесообразно определение данных показателей для уточнения степени выраженности заболеваний и уточнения риска их дальнейшего прогрессирования. Нет убедительных данных о возможностях их участия в прогнозировании течения фибрилляции предсердий у пациентов с различными нозологиями.

Изложенные выше позиции определили цель и задачи настоящего исследования.

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 гипертензии 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, P13P) 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 PСР 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, PСР и ММП-9/ТИМП-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 P1CP, значение объема ЛП, СРП и ФНО-α. Для уточнения степени выраженности атеросклеротического процесса могут быть использованы

РІСР 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.

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.

Внедрение в практику

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы «Ордена «Знак Почета», кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы №2 «Институт сердца», 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.

Связь работы с научными программами

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.

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 мониторингирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) и АД, электрофизиологического исследования сердца (ЭФИ сердца), а также создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов выполнены автором лично.

Апробация работы, публикации

Результаты доложены на Всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2012, 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 65 публикаций, из них 16 – в рекомендуемых ВАК изданиях и 2 – в зарубежных журналах, входящих в базу данных SCOPUS.

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

Структура и объем работы

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке, объемом 319 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Новые данные в патогенезе фибрилляции предсердий различной этиологии. Влияние показателей фиброза на ремоделирование миокарда при ФП

Фибрилляция предсердий остается одним из наиболее распространенных нарушений ритма и представляет сложную клиническую проблему, возникающую в повседневной практике [30, 15, 50]. В настоящее время в связи с ее ростом в геометрической прогрессии у некоторых авторов она получила название эпидемии [92]. Она зарегистрирована у 1-1,5% населения в промышленно развитых странах Запада, и составляет примерно 1/3 всех аритмий, являясь независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и инсульта [77]. В возрасте от 40 лет и старше, риск ФП возрастает на 26% [260]. ФП является наиболее частой из всех постоянных сердечных аритмий, и, даже получая оптимальное лечение, пациенты имеют повышенный риск инсультов и периферических эмболий, сердечной недостаточности и нейрокогнитивных нарушений. Согласно прогнозам некоторых авторов ее распространенность предположительно удвоится в течение следующих 50 лет [148, 314].

Фибрилляция предсердий ассоциирована со значительным уровнем заболеваемости и смертности населения [87, 7, 46]. Одними из самых существенных и опасных осложнений ФП выступают тромбоэмболические события. Именно они вносят существенный вклад в заболеваемость и смертность при наличии у пациента фибрилляции предсердий [342, 352]. Обычно, имея пароксизмальную форму аритмии в своем начале, у большинства пациентов наблюдается повторение эпизодов или хронизация аритмии [193]. Данные из Канадского реестра показывают, что через 5 лет после того, как пациент испытал свой первый эпизод ФП, 25% из них будут иметь хроническую ФП, а еще 40% будут иметь повторные пароксизмы [102, 182, 281, 283, 358].

В настоящее время доступные терапевтические подходы к лечению имеют серьезные недостатки, включая недостаточную эффективность и потенциально серьезные побочные эффекты, такие как индуцированные желудочковые аритмии [121]. Более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе ФП необходимо для разработки новых терапевтических подходов и профилактики возникновения аритмии [272].

Фибрилляция предсердий является наджелудочковой аритмией, которая характеризуется активацией предсердий в виде фибрилляции с нерегулярным желудочковым ответом. Этиологически более чем в 70% случаев ФП возникает вследствие заболеваний самого сердца – артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), клапанные пороки сердца, застойная сердечная недостаточность и особенно при гипертрофии левого желудочка [56, 141], что отнюдь не исключает существование так называемой идиопатической (alone) или первичной ФП, которая присутствует приблизительно от 3 % до 11% всех пациентов с ФП [303, 158]. Для многих практикующих врачей термин «alone» ФП стал синонимом идиопатической ФП. После того, как диагностические возможности расширились, распространенность данного вида ФП снизилась [365]. Идиопатическая ФП (когда другая патология сердца не найдена), вероятно, возникает при изменении тонуса вегетативной нервной системы, нарушениях окислительных процессов, присутствии воспаления, вследствие предсердного ремоделирования и электрической нестабильности миокарда [60].

Хотя патофизиология ФП изучалась во многих исследованиях, ее механизм остается ясным лишь частично. По данным ряда авторов выявлены некоторые особенности, способствующие развитию фибрилляции предсердий. В качестве патогенеза ФП в настоящее время рассматриваются гемодинамические, электрофизиологические и метаболические процессы. Все указанные факторы способны привести к структурному

ремоделированию предсердий, посредством которого развивается и прогрессирует ФП [1].

Патогенез аритмии полностью не изучен, и, вероятно, является многофакторным. Последние электрофизиологические исследования указали, что действие триггерных эктопических фокусов на предрасполагающие субстраты и, как следствие, активация одиночных или множественных очагов re-entry вело к появлению ФП [271]. Кроме того, сюда относятся, прежде всего, нагрузка объемом и давлением в полостях сердца, гормональные, токсические факторы, оксидантный стресс. В последние годы в этот перечень включены воспаление и фиброз [362]. Обычные теории патогенеза сосредоточены на наличие множественных очагов reentry, которые возникают в предсердии, которое работает асинхронно и проводятся с различной скоростью через ткани с различными рефрактерными периодами [127].

Развитие ФП приводит к структурным и электрическим изменениям в предсердиях, этот процесс известен под названием ремоделирование. Эти изменения, в свою очередь, в дальнейшем увековечивают рецидивирование и хронизацию этой аритмии - "фибрилляция предсердий порождает фибрилляцию предсердий» [361]. По данным некоторых авторов, электрическое ремоделирование начинается уже через несколько часов после начала ФП, в то время как структурные изменения развиваются через несколько недель [191].

Кроме того, по последним данным, считается, что помимо нарушения электрической активности, ремоделирования миокарда и, как следствие, его гипертрофии и последующей дилатации, иммунное воспаление и кардиальный фиброз являются одними из ключевых аспектов в патофизиологии ФП [16, 181].

Фиброз играет важную роль в патогенезе многих заболеваний, ассоциированных с ФП, включая старение, застойную сердечную недостаточность, ИБС и АГ [84, 211, 275]. По данным других авторов фиброз является наиболее важным гистопатологическим изменением в

возникновении ФП [84, 101]. Однажды сформировавшись, фиброз полностью меняет функцию и структуру предсердий [71].

В норме миокард здорового человека состоит из нескольких типов клеток: кардиомиоцитов, фибробластов (ФБ), эндотелиальных клеток и клеток гладкой мускулатуры. Сердечный фибробласт имеют самую высокую клеточную популяцию в миокарде, что составляет около двух третей клеток, в то время как кардиомиоциты составляют около двух третей объема ткани миокарда [86], хотя это соотношение может изменяться в различных случаях [320].

Фибробласты являются клетками мезенхимального происхождения и присутствует во всех тканях организма [207]. Морфологически ФБ являются плоскими веретенообразными клетками. В миокарде ФБ являются уникальными среди других типов клеток, в связи с тем, что в них отсутствует базальная мембрана. Хотя исторически ФБ считались однородной популяцией клеток, в настоящее время становится все более ясно, что клетки из различных тканей имеют разное назначение [137].

Фибробласты выполняют различные функции в сердце: гомеостаз и ремоделирования сердечного внеклеточного матрикса, межклеточные взаимосвязи с кардиомиоцитами, электрическая активность, продуцирование факторов роста и цитокинов и межклеточных связей с другими фибробластами, а также эндотелиальными или гладкомышечными клетками, которые могут, в свою очередь, повлиять на такие клеточные события, как ангиогенез, пролиферация кардиомиоцитов, их гипертрофия или апоптоз [332].

Таким образом, фибробласты имеют решающее значение для поддержания нормальной структуры сердечной мышцы, биохимических и электрических особенностей и играют ключевую роль при патологическом ремоделировании сердца. Они являются проводниками с высоким сопротивлением мембраны [199] и разделяют предсердия и желудочки путем формирования фиброзного кольца, для обеспечения адекватной

сократительной способности сердца [201]. Фибробласты связаны с кардиомиоцитами посредством коннексинов, которые необходимы для сохранения оптимальной электрической проводимости в сердце [145].

Другой важной функцией фибробластов является синтез различных биологически активных молекул и секреция их в интерстиций миокарда. Эти молекулы включают в себя цитокины - ФНО- α , интерлейкины, активные пептиды - ангиотензин II, эндотелин 1 и факторы роста - трансформирующий ростовой фактор $\beta 3$ [291]. Фибробласты являются ключевыми клетками, отвечающими за поддержание гомеостаза внеклеточного матрикса (ВКМ) в здоровом сердце и его ремоделировании при сердечных заболеваниях. Фибробласты синтезируют белки ВКМ, а также ферменты, которые затем утилизируют эти белки и ингибиторы этих ферментов.

Кроме того, одной из основных функций фибробластов является сохранение целостности внеклеточного матрикса (ВКМ), который в дополнении к обеспечению структурной и функциональной целостности сердца, также содержит некоторое количество цитокинов и факторов роста [323]. Сердечный матрикс имеет решающее значение в обеспечении механических соединений между кардиомиоцитами, фибробластами и кровеносными сосудами в миокарде. Экстрацеллюлярный матрикс в основном состоит из фибрилл коллагена типа I и III, а также в меньшей степени из коллагена типа IV, V и VI типа.

При заболеваниях сердца ремоделирование ВКМ является ключевым компонентом в ремоделировании сердца. Разрушение сети матрикса прерывает связи между клетками миокарда и кровеносными сосудами, тем самым, подвергая риску целостность конструкции и функции сердца. Одновременно, избыточное производство и накопление ВКМ структурных белков, или фиброз, приводит к повышению жесткости миокарда и препятствует сокращению и расслаблению желудочков, что приводит к искажению архитектуры и функции сердца. Избыток отложения коллагена и

последующий фиброз четко связаны с диастолической и систолической дисфункцией [119].

ВКМ состоит из матричных белков, таких как коллаген и фибронектин, протеогликанов и белков базальной мембраны таких, как ламинины [160]. Кроме того, он включает в себя различные протеазы и сигнальные молекулы [323]. Преобладающими матричными протеинами ВКМ являются коллагены I и III типа, которые откладываются в интерстиции миокарда, чтобы обеспечить стабильную структуру миокарда [323]. Синтез и деградация этих белков находятся в строгом балансе, с его нарушением связаны заболевания сердца [331, 108]. Коллаген матрикса является метаболически активной структурой в том смысле, что баланс между синтезом и деградацией коллагена определяет его эволюцией, которая, по оценкам, длится от 80 до 120 дней [215]. Увеличение синтеза и отложения белков экстрацеллюлярного матрикса может происходить либо в качестве замены фиброзных изменений, связанных с гибелью клеток или как реактивный фиброз. Интерстициальный реактивный фиброз в миокарде предсердий определен, как сильный проаритмик [109].

В то время как синтез белков ВКМ в основном осуществляется ФБ, и в меньшей степени кардиомиоцитами и гладкомышечными клетками, их разрушение происходит в основном через матричные металлопротеиназы (ММП). ММП включают семейство протеолитических ферментов с различными субстратами. Они продуцируются в виде неактивных проферментов, главным образом ФБ, но, в том числе и кардиомиоцитами и лейкоцитами, и могут быть активированы путем расщепления их пропептидов. В свою очередь, ингибирование ММП обусловлено работой тканевых ингибиторов ММП (ТИМП). Взаимосвязи фиброзного ремоделирования и их взаимодействие с ММП сложны и до сих пор еще не полностью выяснены. Активные ММП разрушают белки нормального матрикса, при этом, соответственно, профиброзные процессы в основном

сопровождаются именно усилением, а не снижением деятельности ММР [222, 273].

До конца не определено, является ли повышенная продукция и активность ММП во время процессов ремоделирования миокарда их причиной или следствием [187, 377]. Однако накапливается все больше сведений о том, что именно деятельность ММП поддерживает фиброз [108, 68]. Это предположение подтверждается наблюдениями, что долгосрочное ингибирование ММР подавляет фиброз [273, 261]. Этот профиброзный эффект ММП может быть связан с продукцией биоактивных молекул, таких, например, как цитокины (IL-1 β и ФНО- α) [131, 120]. Кроме того, фрагменты матричных белков сами образуют биологически активные молекулы, так называемые «матрикины» которые служат в качестве лигандов в интеграции лейкоцитов и других рецепторов, активирующих клетки и эффективно стимулирующие образование соединительной ткани [264].

Важно отметить, что белковый состав, организация и структура поперечных связей, а не только величина накопления имеют проаритмический потенциал [286]. Известно, что физиологический коллаген, разрушенный металлопротеиназами, замещается фиброзными депозитами из неорганизованных протеинов экстрацеллюлярной мембраны. В совокупности выброс сигнальных каскадов кардиомиоцитов, ФБ, эндотелиальных клеток и лейкоцитов создают воспалительную среду, что, в свою очередь, приводит к увеличению фиброзного ремоделирования. Коллагеновые волокна представляют собой электрические барьеры, которые могут вызвать асинхронное распространение электрических импульсов [109]. Эти электрические барьеры способствуют образованию дополнительных путей микро- и макро-reentry, и как следствие, более высокой восприимчивости к фибрилляции предсердий [230, 154].

Интересно, что миокард предсердий особенно склонен к фиброзу ремоделированию. Verheule и соавт. [347], например, показали, что у мышей с сверхэкспрессией ММР-9 наблюдается исключительно фиброз предсердий,

но не желудочков. Здоровый миокард предсердий не только содержит больше ФБ, чем миокард желудочков [166, 85], но также имеет более выраженный ответ на профиброзные раздражители. ФБ предсердий обладают отличным от фибробластов желудочков профилем генной экспрессии, что увеличивает склонность к размножению и дифференцировке в культуре и в естественных условиях [85]. После дифференцировки фенотип ФБ называют миофибробластом. Миофибробласты существенно отличаются от фибробластов и являются основным типом клеток в миокарде, которые производят факторы роста, цитокины, металлопротеиназы и белки ВКМ [371]. Кроме того, они обладают более выраженной способностью мигрировать и размножаться [345]. Таким образом, дифференцировка ФБ в миофибробласты является центральным и важным профиброзным событием.

Помимо того, что миофибробласты способствуют фиброзу, они сами по себе могут оказывать аритмогенный эффект. Было замечено, что миофибробласты имеют различные электрофизиологические свойства. С одной стороны, они могут выступать в качестве пассивных электрических каналов, при этом они способствуют искажению нормальной скорости проведения импульсов, так как электрическое раздражение идет по ним медленнее по сравнению с нормальными миоцитами [345]. С другой стороны, миофибробласты могут привести к эктопической активности, вызывая деполяризацию миоцитов [372].

По данным некоторых авторов [364] эти клетки отвечают на механическое растяжение, действие вазоактивных пептидов, такие как ангиотензин II и факторы роста, таких как трансформирующий фактор роста $-\beta 3$ (ТРФ- $\beta 3$) или фактор роста соединительной ткани. Кроме того, ряд провоспалительных цитокинов (например, ФНО- α , интерлейкин- 1β и -6) секретируемые моноцитами и макрофагами также, в свою очередь, оказывают влияние на функцию ФБ и миофибробластов. Влияние вышеупомянутых факторов на эти клетки включают в себя изменения скорость их пролиферации, миграции и модификации, а также их

способность синтезировать и выделять фибриллярные коллагеновые предшественники (2 подтипа проколлагена присутствует в сердце: тип I и III).

Также они оказывают действие на ферменты, которые влияют на предшественников процесса коллагенообразования, ферменты, которые превращают молекулы коллагена в волокна (например, матричные металлопротеиназы), и сигнальные молекулы, которые регулируют взаимодействие с ВКМ. Накопление белков ВКМ было зафиксировано в биопсии образцов предсердий у пациентов с ФП, экспериментальные исследования с использованием животных показали, что осаждения плотных белков ВКМ в интерстиции вызывает разделение между пучками миоцитов предсердий и нарушает импульсы, которые распространяются от клетки к клетке [101].

Кроме того, предсердный фиброз потенциально может увеличивать ишемию миокарда, препятствуя диффузии кислорода и изменяет электрофизические и биомеханические свойства миоцитов предсердий, что позволяет запустить и сохранить ФП [84]. Механизмы, лежащие в основе развития фиброза предсердий при ФП остаются неясными, но данные исследований указывают, что воспаление вовлечено глубоко в процесс структурного ремоделирования предсердия [179]. Таким образом, эти электрические и структурные характеристики фиброзных изменений в миокарде приводят к сильному аритмогенному потенциалу этого процесса.

Все сывороточные маркеры обмена коллагена могут быть классифицированы в зависимости от их функции [232]. К первым относятся маркеры синтеза коллагена: карбокситерминальный пропептид проколлагена типа I (PICP), карбоксиконцевой пропептид проколлагена типа III (PIIP). Во вторую группу входит маркер деградации коллагена - карбоксиконцевой телопептид коллагена типа I (CITP). Существует также маркер ингибирования деградации коллагена - тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ типа I (TIMP-1) и маркер активности фибробластов -

трансформирующий фактор роста $\beta 3$ (ТРФ- $\beta 3$). ТИМП-1 экспрессируется в зрелых кардиомиоцитах [318] на разных стадиях их дифференцировки.

Проколлаген типа I и III является преобладающим компонентами во ВКМ миокарда, они синтезируются фибробластами и макрофагами.

Эти коллагены производятся в виде проколлагенов, которые затем превращаются в зрелые молекулы коллагена при расщеплении пропептида проколлагена ферментами пептидазами. Монтаж и сшивающий зрелой молекулы коллагена приводит к появлению коллагеновых фибрилл и коллагеновых волокон. Во время физиологического превращения ВКМ или его патологического ремоделирования, коллагеновые волокна разрушаются и превращаются в телопептиды в аминотерминальных или карбокситерминальных молекулах коллагена. Измерение этих биомаркеров у пациентов с сердечной болезнью дали представление ремоделирования сердца ВКМ при различных типах болезни сердца. Концепция первичной профилактики ФП предполагает воздействие на возможные факторы риска с целью предупреждения возникновения аритмогенного субстрата ещё на молекулярном уровне [5].

По данным некоторых авторов, помимо электрического ремоделирования и сократительной дисфункции, изменения в структуре ткани предсердий, а именно предсердный фиброз, увеличивают чувствительность к ФП, и может служить в качестве важного субстрата в формировании аритмии [192]. Кроме того, фиброз предсердий крайне трудно обратить вспять, и поэтому он рассматривается в качестве одной из основных причин перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП [367].

При этом не следует забывать, что эти структурные аномалии не связаны исключительно с ФП, но могут также присутствовать у пациентов с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, на чем мы остановимся ниже.

Нарушение обмена коллагена может привести к аномалии в архитектуре всей коллагеновой сети сердца, которая, в свою очередь, ведет к

изменениям морфологии и функции [184]. По данным Brower G.L., 2006, в некоторых случаях, увеличение синтеза коллагена происходит одновременно с его деградацией, что приводит к накоплению коллагеновых волокон [79]. Происходит одновременно репаративный и реактивный фиброз миокарда, вследствие чего повышается жесткость миокарда, появляется гипертрофия ЛЖ и его диастолическая дисфункция [323]. Было высказано предположение, что вышеупомянутые изменения коллагеновой сети присутствуют в основных сердечных заболеваниях, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия [155, 164].

Фиброз наблюдался в ткани предсердий у пациентов с ФП [206, 75, 310, 135, 252]. Кроме того, корреляция между степенью фиброза предсердий и частотой рецидивов ФП была продемонстрирована в исследовании Ху J. и соавт, 2013 [368].

Другие экспериментальные исследования показали, что при формировании фиброза снижается скорость проведения и увеличивается неоднородность миокарда [64, 348, 349, 218, 306, 246].

При появлении фиброза в ткани предсердий возникают нарушения электрической проводимости из-за сбоев в межклеточных связях предсердных миоцитов, и как следствие, может возникать ФП [270, 366]. В процессе изучения показателей фиброза наиболее актуальными можно считать определение уровней ММП-1, ММП-9, ТИМП-1 и значений PISР.

В литературе нам встретились исследования, характеризующие уровень данных показателей у пациентов с ФП. Данные были неполными и неоднозначными. Так, увеличение уровня ММП-9 и снижение уровня ТИМП-1 маркировало увеличение вероятности рецидива ФП после восстановления синусного ритма посредством кардиоверсии [265]. Еще в одном исследовании повышенная экспрессия ММП-9, ИЛ-6, отношения ММП-9/ТИМП-1 положительно коррелировали со степенью выраженности ремоделирования ЛП при ФП [88]. Многофакторный анализ [132] выявил связи между числом пароксизмов ФП и соотношением ММП-9/ТИМП-1, PISР

и фракцией выброса ЛЖ. Автор указывает на необходимость проведения дальнейших исследований по данному вопросу. Нет однозначного мнения на сегодняшний день, о повышении и снижении уровня ММП-9 и ТИМП-1 при ФП. Так, в исследовании [Eleftherios M. et al., 2008](#), было найдено, что уровень ММП-9 был снижен, а уровень ТИМП-1 повышен при хронической ФП в сравнении с персистирующей [123]. На первый взгляд, это кажется парадоксальным, но автор объясняет это тем, что повышение ММП-9 – это в первую очередь, ответ на острое событие, например, сюда можно отнести пароксизм ФП. Напротив, еще в одном исследовании был найден повышенный уровень ММП-9 и сниженный уровень ТИМП-1 у пациентов с ФП в сравнении с контрольной группой. Авторы предположили, что это связано с ремоделированием ВКМ при ФП и дилатации ЛП [375, 5]. В исследовании [Chen C.L., 2008](#), было установлено, что ремоделирование ВКМ в предсердиях, вероятно, при ФП влечет за собой изменения в экспрессии матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов [91]. Вклады ММП-9 и ТИМП-1 в патогенезе развития ФП не были четко определены. При оценке соотношения уровня ММП-9 и ТИМП-1 выявлено, что уровни ММП-9 и ТИМП-1 значительно повышены в сыворотке крови.

На сегодняшний день в условиях *in vitro* установлено, что экспрессия ТИМП-1 кардиомиоцитами существенно уменьшается в присутствии провоспалительных цитокинов (ФНО- α) и при наличии гипоксии, что приводит к антифиброгенным эффектам; напротив, присутствие IL-1 β приводит к избыточному формированию соединительной ткани [90].

Изучения уровня карбокситерминального пропептида проколлагена I типа в зависимости не только от наличия и отсутствия ФП, но и от формы ФП представлено в небольшом количестве работ [330].. Так, в исследовании [Tziakas D.N., 2007](#), выявлено, что уровень P1CP связан с видом и продолжительностью ФП [343]. Так, у пациентов с синусным ритмом, далее пароксизмальной и персистирующей ФП и в дальнейшем хронической ФП имел место рост данного показателя. Далее автор делает заключение, что

ввиду небольшой выборки больных необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить возможное использование значений сывороточных концентраций PISР в качестве диагностического, прогностического и терапевтического теста у пациентов с ФП. В исследовании [Eleftherios M. Kallergis](#), 2008 наоборот, не было получено достоверного увеличения уровня проколлагена от пароксизмальной к персистирующей и хронической форме ФП, хотя в целом в когорте больных с ФП он отличался от лиц с синусным ритмом в большую сторону [123]. Автор предполагает, что интенсивность трансформации PISР у больных с хронической ФП была недостаточна, чтобы привести к расширению фиброзированию у этих пациентов.

В более позднем исследовании этих же авторов [124] сделано заключение, что ФП может привести к изменениям в структуре и архитектонике предсердий, что делает миокард предсердий более восприимчивым к поддержанию аритмии. Восстановление синусного ритма может повлиять на фиброзные процессы, которые усугубляются при дальнейшем сохранении ФП. В нем авторы пытались оценить влияние сывороточных маркеров обмена коллагена в предсказании исхода электрической кардиоверсии у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий. В итоге, базовый уровень PISР был сопоставим у пациентов с синусным ритмом с теми, кто пережил рецидив ФП. Восстановление синусного ритма после дефибрилляции привело к снижению уровня проколлагена. В исследовании [Wang Zuo Lei.](#), 2011, уровень PISР был значительно выше в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, чем при синусном ритме [355].

В исследовании [Querejeta R.](#), 2004 предполагается, что фиброз миокарда играет важную роль в развитии ФП, избыток синтеза PISР вовлечен в формирование фиброза миокарда [296].

Таким образом, в литературе встречаются исследования, посвященные анализу уровня маркеров фиброза у пациентов с ФП. Однако, единого мнения об их роли в становлении аритмогенеза нет. Поэтому их дальнейшее

изучение в зависимости от нозологических форм и вида ФП представляется перспективным.

1.2. Влияние показателей воспаления на ремоделирование миокарда при ФП

За последние годы также наблюдается усиление интереса к роли воспалительных процессов в патогенезе фибрилляции предсердий, начиная от первых проявлений аритмии, и заканчивая такими серьезными осложнениями, как инсульт и периферические эмболии, при том, что процессы воспаления и фиброза интимно связаны между собой [212].

Воспалительные инфильтраты наблюдались в предсердиях как у пациентов с ФП, так и у подопытных животных [267]. Тем не менее, еще предстоит полностью выяснить, как воспаление и фиброз связаны с развитием структурного ремоделирования миокарда, которое становится субстратом в развитии ФП.

Информация о том, что ФП тесно связана с воспалением появилась достаточно давно, первоначально стала результатом наблюдения за пациентами с такими воспалительными заболеваниями, как перикардит, миокардит и посткардиотомный синдром [196]. О вкладе воспалительного каскада в дебют ФП можно судить по высокой частотой ФП в послеоперационном периоде операций на сердце [142, 277, 80]. Другие исследования показали, что воспаление приводит к "предсердному миокардиту" с последующим электрическими и структурными изменениями предсердий, в результате чего индуцируется и поддерживается ФП [66]. Также дисфункция ЛП была описана у пациентов с повышенным уровнем СРП, но без ФП. Таким образом, можно предположить, что воспаление само по себе влияет на функцию ЛП [95].

Воспаление связано не только с дебютом ФП, но и с рецидивами аритмии [66, 240]. По данным [Tim T. Issac](#) и соавт. воспаление также связано с первыми пароксизмами ФП, их рецидивами и переходом аритмии в

постоянную форму [338]. Наконец, воспаление, как представляется, является одним из пусковых механизмов в развитии тромбоэмболических осложнений, связанных с ФП [189, 165].

Цитокины представляют собой внутриклеточные полипептиды. Они активированы моноцитами, которые в последствие трансформируются в макрофаги. Последние определяют выживаемость клеток, стимуляцию и ингибирование их роста, апоптоз [20]. Макрофаги имеют первостепенное значение в активации воспалительных каскадов и в производстве белков острой фазы. Первые, запущенные воспалением, цитокины включают ФНО- α , ИЛ-1 β , ТРФ- β и ИЛ-17, которые, в свою очередь активируют ИЛ-6. ИЛ-6 является основным стимулятором белков острой фазы. Одним из белков острой фазы является СРП, который стал предметом многочисленных исследований [142, 277, 80, 65, 26]. Молекула ИЛ-1 β входит в состав цитокина ИЛ-1 (кроме того, в его состав входит еще 2 молекулы и 2 рецептора), он отвечает за воспаление, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. ФНО- α имеет противовоспалительное и иммуномодулирующее действие. При том, что его концентрация в крови в норме низкая, она резко повышается при ургентных событиях [20].

Точный механизм, ведущий к воспалению тканей и последующему ремоделированию предсердий у пациентов с ФП неясен и требует дальнейшего уточнения. По мнению R.H. Abdelhadi и соавт. [52], считается, что ФП приводит к перегрузке кардиомиоцитов кальцием, способствуя апоптозу миоцитов предсердий. СРП может затем действовать как опсонин, который связывается с миоцитами предсердий, вызывая местное воспаление и активацию комплемента. Затем наступает повреждение ткани и фиброз. В присутствии ионов Ca^{2+} СРП связывается с фосфатидилхолином. Длинной цепью ацилкарнитины и лизофосфатидилхолина генерируются из фосфатидилхолина, что может способствовать дальнейшей мембранной дисфункции путем ингибирования обмена ионов натрия и кальция в

саркомомах, что в конечном итоге может также привести к поддержанию ФП [118].

Многочисленные исследования сообщают об ассоциации роста концентрации СРП и развития и поддержания ФП. Так, исследование Chung и соавт., 2001 было одним из первых, которое продемонстрировало повышение уровня СРП с наступлением ФП [95]. Уровни СРП были более чем в 2 раза выше у пациентов с ФП, чем в контрольной группе. Кроме того, пациенты с постоянной формой ФП имели более высокие уровни СРБ, чем с персистирующей.

В другом исследовании выявлено, что уровень СРП у больных (5806 пациентов) с постоянной формой ФП выше, чем у пациентов с пароксизмальной ФП, и в обеих группах выше, чем в контрольной группе [65, 116], этими же авторами была создана модель прогноза возникновения ФП по уровню СРП. Кроме того, снижение уровня СРП также коррелирует с повышенной скоростью успеха электрической кардиоверсии и последующим поддержанием нормального синусного ритм [126, 117, 58, 356, 99, 63, 313, 357].

Dernellis и Panaretou, 2006, сообщили, что увеличение СРП на 1 мг/дл в сыворотке, увеличивает риск рецидивов ФП в 7 раз, а риск для перехода ФП постоянную форму - в 12 раз. В настоящее время остается неясным, является ли воспаление причиной ФП или это лишь следствие, это требует дальнейшего изучения. Sata N. соавт. (2007) попытались установить причинную связь между воспалением и началом фибрилляции предсердий [313]. В нем СРП, ИЛ-6 и ФНО- α были измерены трижды: в начале исследования, через 24 ч после проведения кардиоверсии и через две недели после дефибрилляции. Исходные уровни СРП, ИЛ-6 и ФНО- α были больше в группе с ФП и не нормализовались через 2 недели после электроимпульсной терапии.

По данным другого исследования маркеры воспаления (СРП, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-17) были связаны с ФП. Предлагаемые механизмы,

связывающие воспаление и протромботические состояния, ассоциированные с ФП включают эндотелиальные активации/повреждения, производство тканевого фактора из моноцитов, повышение активации тромбоцитов и повышенную экспрессию фибриногена [157].

Так, несколько исследований показали, что уровни ИЛ-6 и СРП коррелируют с наличием или развитием ФП [55, 171, 287]. В исследовании Marcus и соавторов не было выявлено различий между уровнем СРП, ИЛ-6 у пациентов с ФП и контрольной группой. Однако, если кровь забирали в момент эпизода ФП, плазменные уровни СРП и ИЛ-6 были значительно выше, чем в исходном состоянии [247]. На сегодняшний день СРП и ИЛ-6 являются наиболее перспективными [234, 165] в оценке прогноза развития ФП.

Многие исследователи показали связь между увеличением СРП и ИЛ-6 у пациентов как с пароксизмальной, так и с персистирующей ФП [65, 95, 292]. В исследованиях также выявлены связи между повышением СРП у здоровых лиц и увеличением риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний, церебральных сосудистых событий и заболеваний периферических артерий [274, 116]. Повышение СРП и ИЛ-6 может вносить вклад в становление ФП, о чем свидетельствуют найденные воспалительные инфильтраты, некрозы миоцитов, фиброз в биоптатах предсердий биопсии у пациентов с изолированной ФП [66].

Анализ маркеров воспаления выявил значительное снижение высокочувствительного СРП, ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-17 у пациентов с ФП в исследовании Knut Tore Lappegard и соавт., 2013 [213].

Еще в одном исследовании изучалось ремоделирование ЛП в течение года после аблации и его связь с ИЛ-6 и СРП. Их уровень снизился после РЧА, но вернулся к исходному через 12 месяцев, при том, что учитывались только те пациенты, у которых сохранялся синусный ритм (СР). Таким образом, авторы делают вывод, что именно рост ИЛ-6 и СРП приводил к возникновению ФП [312]. После восстановления СР у пациентов также наблюдалось снижение ИЛ-6 и СРП в сыворотке крови [140].

В дополнение к наиболее изученным при ФП на сегодняшний день СРП и ИЛ-6, с развитием данной аритмии был связан и ФНО- α [107]. Выявлено, что ФНО- α повышен не только в сыворотке крови, но и в тканях левого предсердия у пациентов с хронической ФП. Авторы предлагают включить влияние повышенного уровня ФНО- α в патогенез ФП [114]. Исследование [Li J.](#), 2010, также подтверждает, тесную связь воспалительных маркеров ФНО- α и ИЛ-6 с ФП [218].

Еще одним значимым провоспалительным цитокином является ИЛ-17, который продуцируется активированными Т-клетками. ИЛ-17 продуцируется при инфекциях, аутоиммунных заболеваниях и других воспалительных реакциях. При хроническом воспалении сосудистой стенки накапливается большое количество как врожденных, так и адаптивных иммунных клеток, в том числе при атеросклерозе. ИЛ-17 играет определенную роль в хроническом воспалении сосудов при атеросклерозе, фибрилляции предсердий и, возможно, при гипертонии [350].

L.H. Ling и коллеги показали, что у пациентов с ФП имеются признаки диффузного фиброза в левом желудочке, что является следствием общего процесса [233]. Тем не менее, в другом исследовании выявлено, что в группе пациентов с изолированной фибрилляцией (без известных факторов риска или основного заболевания), большая часть ткани предсердия, но не желудочков при биопсии имела воспалительные изменения, включая фиброз [144]. Такое ремоделирование и фиброз могут привести к локальному синтезу и высвобождению медиаторов воспаления, например ИЛ-6 [354]. Поэтому, несмотря на то, что воспалительный процесс при ФП в основном местного происхождения, системный вклад также имеет место.

Термин ремоделирование миокарда описывает не только изменения размеров, формы и функции сердца в ответ на изменения гемодинамической нагрузки, нейрогормональной активации. Ремоделирование представляет собой динамичный и сложный процесс в результате активации клеточных и молекулярных путей, связанных с кардиомиоцитами, ФБ и ВКМ, индукцию

местных факторов, которые изменяют структурные характеристики миокарда [279, 96].

Влияние медиаторов воспаления и цитокинов на течение и прогноз ФП на сегодняшний день до конца не изучено, не ясно, является ли воспаление следствием или первопричиной ФП. В то же время остаются не уточненными связи между воспалительными и фиброзными маркерами, участие тех и других в процессах фиброза в миокарде и их связях с другими видами ремоделирования сердца. Вполне возможно, что в ближайшем будущем, поиск биомаркеров медиаторов воспаления и фиброза может быть частью стратификации риска при ФП.

1.3. Взаимосвязь артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования миокарда и биомаркеров

Артериальная гипертензия (АГ) - самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание, так же как фибрилляции предсердий – наиболее часто встречаемая клинически значимая аритмия [17, 29, 51, 6, 11, 23, 138]. Они зачастую сосуществуют и их распространенность быстро возрастает с возрастом [244]. Как было указано выше, существуют различные факторы риска и клинические условия, предрасполагающие к развитию ФП, но из-за высокой распространенности, гипертензия по-прежнему является основным фактором риска развития ФП [139]. По данным [Lau Y.F.](#) (2012), гипертензия связана с ФП и повышает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ФП [214]. Наличие ФП само по себе увеличивает риск инсульта, но его сосуществование с высоким кровяным давлением приводит к резкому увеличению сердечно-сосудистых осложнений. Различные модели риска доступны для стратификации риска и профилактики тромбоэмболии у пациентов с ФП [45]. Во всех из них гипертензия присутствует и является важным фактором риска. Возраст пациентов, гипертрофия ЛЖ, дилатация

ЛП, т.е. ремоделирование сердца при АГ, и активация ангиотензина - II играют важную роль в индукции и поддержания ФП у пациентов с АГ. Антигипертензивное лечение в ряде случаев способствует снижению риска, предотвращает рецидивы ФП и профилактирует инсульт [253].

Тем не менее, определены не все патофизиологические связи между гипертонией и ФП. Появление ФП у пациентов с АГ может быть объяснено гемодинамическими изменениями ЛП в результате повышенного давления в нем и его последующей дилатации. Многочисленные исследования установили важность роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в ремоделирования сердца. Кроме того, активация РААС у пациентов с гипертонией вызывает фиброз в левом предсердии и нарушение проведения в нем, что также приводит к развитию ФП [214]. Эта система активируется в ответ на гемодинамическую перегрузку, а локальная генерация ангиотензина - II непосредственно индуцирует клеточный ответ как в кардиомиоцитах, так и в интерстициальных клетках [301]. Ангиотензин - II стимулирует гипертрофию кардиомиоцитов, пролиферацию ФБ и синтез белков ВКМ посредством взаимодействия с участием рецептора ангиотензина типа 1 (AT1).

Неконтролируемая АГ является одним из наиболее широко известных факторов риска ФП [146]. Хотя механизм этого до конца не изучен, развитие ФП у этих пациентов, скорее всего, вторично после ремоделирования предсердий и возникает как следствие патологической активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [149, 150]. Недавнее исследование показало, что значения давления были важными факторами, определяющими частоту ФП [259]. В исследование были включены 5331 участников 35 лет и старше без ФП. Систолическое АД связано с ФП (увеличение риска ФП в 1,14 раза на 20 мм рт.ст. прироста АД). Проведены и другие исследования, которые показали корреляцию между систолическим АД и пароксизмами ФП [257]: оценивали 34 221 женщину с ФП на основе таких факторов риска, как систолическое и диастолическое АД [98]. Они наблюдали 644 случаев

впервые выявленной ФП за время 12-летнего периода наблюдения. Авторы пришли к выводу, что систолическое и диастолическое АД значительно увеличили долгосрочный риск ФП.

Различные структурные и функциональные изменения сердца, такие как увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ), увеличение размеров ЛП и расширение корня аорты, дисфункция ЛЖ, нарушение коронарного резерва и реполяризации желудочка, были описаны у пациентов с АГ [139, 217]. Однако минимальные изменения в структуре и геометрии могут происходить и на ранних этапах истории развития гипертонической болезни [105]. Среди этих проявлений поражения органов-мишеней, наибольшее внимание было посвящено гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), так как распространенность этого фактора высока и связана с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [205].

Нормальный миокард состоит из кардиомиоцитов, привязанным к ВКМ фибриллярного коллагена, они представляют собой одну треть всех клеток [152]. Большое количество исследований указывают на то, что структура миокарда при гипертонической ГЛЖ зависит от двух ключевых патологических процессов: гипертрофии миоцитов и прогрессивном накоплении фиброзной ткани в сердечном интерстиции [304]. Таким образом, при ГЛЖ однородная ткань становится гетерогенной, так как происходит диспропорциональное накопление клеток, замещающих кардиомиоциты, что лежит в основе изменений структуры миокарда. При посмертной и эндомиокардиальной биопсии исследования показали, что наряду с переменным увеличением ММЛЖ, фракция объема коллагена миокарда увеличивается у пациентов с АГ по сравнению с лицами с нормальным артериальным давлением, причем гистологические признаки фиброза, такие как фокусные полосы, эндокардиальный или интерстициальный фиброза были обнаружены на ранних стадиях гипертонии у пациентов с легкой степенью гипертрофии левого желудочка [305].

Хроническая перегрузка давлением стимулирует как экспрессию генов проколлагена, так и синтез коллагена, что ведет к избыточному отложению коллагена и фиброзу. Как гемодинамические, так и не гемодинамические факторы играют роль в синергетическом фиброзе миокарда. Помимо перегрузки давления, другие биологические переменные также могут способствовать фиброзу миокарда: фиброз был обнаружен не только в левом желудочке, но и в правом, а также особенно в предсердиях при посмертном исследовании лиц с гипертонической ГЛЖ [57]. Фиброз миокарда представляет собой сложный феномен, который отражает потери физиологического взаимного регулирования между стимулирующими (например, ангиотензин II, эндотелин I, катехоламины, альдостерон, основной фактор роста фибробластов, инсулин-подобный фактор роста и т.д.) и ингибирующими факторами (простагландины, оксид азота, натрийуретического пептида и т.д.), которые, в свою очередь, действуют на оборот фибриллярного коллагена [359]. Некоторые данные подтверждают роль ангиотензина II в качестве важнейшего фактора, ответственного за фиброз миокарда [238]. Ангиотензин II стимулирует пролиферацию фибробластов, измененный фибриллярный коллаген обмен и стимуляцию альдостерона, что приводит к накоплению волокон коллагена типа I и III и, как заключительный этап, фиброз и развитие диастолической, систолической дисфункции и появлению субстрата для ФП [297].

Сердечная биопсия является золотым стандартом в этом отношении, но по понятным причинам эндомиокардиальная прижизненная биопсия для измерения объемной доли коллагена была ограничена небольшим числом пациентов [323]. Возможность того, что фиброз сердца может быть обнаружен, и то, что наблюдать его можно будет в течение долгого времени с помощью неинвазивных методов, опирается на растущее число доказательств в этой области [153, 155]. Сюда относятся различные методологические подходы - такие как определение биохимических маркеров синтеза и деградации коллагена, сердечных гормонов и

ультразвуковые методики, которые по чувствительности могут быть сопоставимы с эндомиокардиальной биопсией.

Встречаются исследования, посвященные изучению показателей фиброза миокарда при АГ. Так, в исследовании [Gai X.](#), 2009, найдено, что ММР-9 играет важную роль в патогенезе аритмогенеза при remodelировании сердца при АГ, что может способствовать развитию и становлению ФП [143]. В общей сложности 881 пациент с АГ (128 с ФП и 753 без ФП) участвовали в этом исследовании. Выявлено, что у больных с повышенным уровнем ММР-9 риск ФП значительно выше.

В работе [Li M.](#), 2014, уровень ММР-9 и оценивался в зависимости от значений при различных стадиях фибрилляции предсердий при АГ [220]. Интересно, что участвовали также пациенты с идиопатической ФП. Во всех группах с фибрилляцией уровень ММР-9 был выше, причем интересно, что превалировала группа с ИФП. Мы также встречались с исследованиями, которые не только изучали непосредственно уровень маркеров фиброза миокарда при АГ, но и их взаимосвязь со структурно-функциональным remodelированием миокарда. Так, в исследовании [Wang Zuo Lei.](#), 2011 найдены обратные корреляции между уровнем ТИМР-1 и ФВ ЛЖ, при этом больные с меньшей фракцией выброса и большим стажем ФП имели более высокие значения ММР-9 [355].

[Onal I.K.](#), 2009 был сделан вывод о том, что у больных АГ рост уровня ММР-9 ведет к увеличению деградации эластина относительно коллагена, в то время как снижение ТИМР-1 может привести к накоплению незрелых и нестабильных продуктов распада коллагена, что приводит к фиброзным отложениям [278]. На наш взгляд, данное исследование может иметь важное значение в понимании участия роли ферментной системы ММП в патогенезе АГ и поражения органов-мишеней при ней.

Еще одно исследование российских ученых (Хежева Ф.М., 2007) состояло в изучении взаимосвязи между сывороточными маркерами фиброза миокарда, тканевыми ингибиторами ММП и показателями ЭХО-КГ у

пациентов с АГ и ФП [44]. В нем выявлена положительная связь показателей ГЛЖ (МЖП, ИММЛЖ), а также прогностически неблагоприятных типов ремоделирования с уровнем ТИМП-1.

Заметное увеличение ТИМП-1 было найдено у больных гипертонической болезнью с эхокардиографическими доказательствами диастолической дисфункции по сравнению с пациентами контрольной группы [53]. Прямая корреляция были зарегистрированы между концентрацией ТИМП-1 в крови коронарного синуса и ТИМП-1 в концентрации локтевой вены крови у пациентов с АГ после исключения других источников экстракардиальной патологии, что свидетельствует о возможности сердечного происхождения циркулирующих ТИМП-1 [237]. Ассоциация концентрации ТИМП-1 в крови с его миокардиальной экспрессией еще не изучена до конца. Было установлено, что увеличение ТИМП-1 обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для прогнозирования диастолической дисфункции у пациентов с АГ [53, 134]. Таким образом, в литературе нет однозначного мнения в отношении уровня ММП-9 и ТИМП-1 в сыворотке крови у пациентов с АГ, данные параметры у больных с сочетанием данных нозологий практически не изучены.

Хочется коротко остановиться также на исследованиях, посвященных изучению уровня проколлагена у пациентов с АГ.

Сывороточные маркеры синтеза или деградации коллагена были исследованы при гипертонической болезни [239]. В частности, многочисленные исследования показали, что уровень P1CP в сыворотке был значительно выше у пациентов с АГ, сопровождающейся ГЛЖ, чем у лиц с нормальным кровяным давлением [249]. Это коррелирует с исследованием объема коллагена при проведении эндомиокардиальной биопсии [236] и его снижением при антигипертензивной терапии.

Было отмечено, что P1CP обнаружен в периферической крови пациентов с гипертонической болезнью, при этом у нормотензивных пациентов он был в норме [296, 237], концентрации сывороточного и

коронарного РСР связаны у пациентов с АГ. Также по данным этих же авторов РСР был связан с фиброзом миокарда у пациентов с АГ. Кроме того, уровень РСР связан с индексом массы ЛЖ [113, 236]. Показано, что концентрация РСР, степень фиброза миокарда меняются параллельно в ответ на антигипертензивную терапию у пациентов с АГ [236]. Взаимосвязи проколлагена со структурно-функциональным, электрическим ремоделированием миокарда и его возможное влияние на возникновение пароксизмов ФП не изучены и требуют дальнейшего уточнения.

Нам не встретились модели прогноза возникновения и хронизации ФП с участием показателей фиброза и воспаления, хотя, по нашему мнению, это могло бы быть актуально с учетом высокой распространенности ФП.

В литературе имеются данные, касающиеся показателей воспаления при АГ. Так, в исследовании [Deng X.M.](#), 2013, были обследованы пациенты с АГ и ФП [113]. Им определялись уровни ИЛ-6, ИЛ-1 β , СРП и ФНО- α . Уровни всех цитокинов прогрессивно увеличивались от группы с АГ без ФП к группе с пароксизмальной ФП и АГ и далее у пациентов с хронической АГ и ФП.

Величина ЛП также прямо коррелировала с повышением уровня цитокинов. В исследовании [Kong H.](#), 2012, [Asferg C.L.](#), 2014, плазменный уровень СРП независимо связан с развитием гипертонии [203, 62]. В работе [Torun D.](#), 2012 [340] повышение уровня СРП ассоциировано с повышением уровня диастолического АД. В исследовании он был связан у пациентов с ФП и АГ с повышенным риском внезапной смерти [163]. Был также сделан вывод, что у больных с АГ и ФП увеличение воспалительных цитокинов коррелирует с ремоделированием ЛП и могло приводить к развитию фибрилляции предсердий. Напротив, в исследовании [Casaclang-Verzosa G.](#), 2010 риск первого пароксизма ФП не был связан с повышением уровня СРП [89].

Относительно уровня других цитокинов нам также встретилось некоторое количество работ в литературе. Так, в исследовании [Fang C.](#), 2013, пациенты с гипертонической болезнью имели увеличенный уровень ФНО- α ,

ИЛ-6 [129]. По данным исследований наблюдается более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с ФП и АГ [72]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 было связано с рецидивами ФП у пациентов с АГ после дефибрилляции [112]. Работы, посвященные изучению уровней цитокинов при сочетании АГ и ФП, немногочисленны. Прогностических моделей, посвященных возможному изучению течения ФП при АГ в зависимости от уровней факторов воспаления нет.

Нам встретились лишь единичные исследования, в которых авторы попытались создать модель прогноза возникновения ФП в зависимости от маркеров фиброза и воспаления. Так, в работе [Mukherjee R.](#), 2013, исследователи проверили гипотезу, что циркулирующие уровни ММП-9 и ТИМП-1 могли предсказывать повторение ФП после кардиоверсии [266]. Уровень ММП-9 был выше до восстановления ритма, а уровень ТИМП-1 ниже, значения ММП-9 независимо предсказывали повторение ФП. Циркулирующие уровни ММП-9 и ТИМП-1 могли предсказать повторение ФП и быть использованы для стратификации риска и подбора терапии.

В настоящее время в литературе имеется мало данных о связи показателей воспаления и фиброза с показателями вариабельности ритма сердца (ВРС) и электрофизиологическими параметрами [14]. Проблема электрического ремоделирования миокарда достаточно широко освещена в литературе. Однако, несмотря на то, что изучение ВРС ведется давно, нет единого мнения об изменениях вегетативной регуляции сердца при ФП. В ряде исследований показано, что малая изменчивость сердечного ритма – важный прогностический признак риска развития внезапной смерти у больных с сердечно-сосудистой патологией [169]. Экспериментально подтверждены связи между предрасположенностью к летальным аритмиям и признаками повышенной симпатической активности или пониженной вагусной активности у больных с артериальной гипертонией. Так, в исследовании [Seaborn G.E.](#), 2014, повышение активности влияний блуждающего нерва связано с наступлением ФП [318].

Полагают, что с помощью ряда показателей ВРС можно оценить активность симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [169]. К ним относят показатели временного и спектрального анализа. Вагусная активность является основной составляющей высокочастотного компонента спектра (HF) и значений временного анализа (PNN 50, RMSSD). В оценке низких частот (LF) компонента имеются противоречия. В ряде работ предполагается, что выраженный в нормализованных единицах LF является количественным маркером симпатической модуляции, то время как другие исследователи рассматривают LF как отражающий и симпатическую, и вагусную активность. Имеется также точка зрения, согласно которой отношение HF /LF компонентов отражает вагусно-симпатический баланс или симпатические модуляции. Важно обратить внимание, что ВРС измеряет колебания вегетативных влияний на сердце, а не усредненный уровень состояния вегетативного тонуса. Таким образом, и вегетативное торможение, и насыщающе высокий уровень симпатической стимуляции приводят к уменьшению ВРС [318].

С одной стороны симпатическая стимуляция играет одну из ведущих ролей в формировании ГЛЖ, так как активация адренорецепторов приводит к выраженной стимуляции белкового синтеза в кардиомиоцитах. В то же время ГЛЖ сопровождается изменением чувствительности миокарда к вегетативным влияниям и сочетается со снижением чувствительности артериального барорефлекса. При этом особенности вегетативной регуляции миокарда у больных ГБ при различных вариантах его гипертрофии практически не изучены. Многочисленные данные свидетельствуют, что АГ характеризуется повышением тонуса симпатической нервной системы [169, 289], что сопровождается повышением мощности низких частот. При применении метода спектрального анализа ВРС в ряде работ у больных ГБ наблюдалось увеличение симпатического компонента спектра. В некоторых исследованиях не было отмечено увеличения мощности низкочастотного

компонента, однако наблюдалось снижение вагусного компонента, что приводило к относительному преобладанию симпатической активности. Имеются работы, характеризующие взаимосвязь между структурным состоянием сердца и его вегетативной регуляцией. В ряде работ было выявлено снижение ВРС при патологической гипертрофии ЛЖ (в основном при оценке ВРС неспектральными методами) [169]. Поскольку симпатическая активация оказывает стимулирующее действие на процессы миокардиальной гипертрофии следовало ожидать, что у больных с ГЛЖ должны быть более высокие значения мощности НЧ компонента спектра ВРС. В других исследованиях показатели симпатического компонента спектра не различались у больных с различными типами гипертрофии и у больных без гипертрофии.

Фиброзные изменения ВКМ имеют значение в патогенезе нарушений вегетативной регуляции сердца. В исследовании [Lin Y.H.](#), 2010 найдено, что P1CR достоверно коррелировал с временным и частотным анализом ВРС и являлся потенциальным серологическим маркером для оценки сердечной вегетативной регуляции и оценки риска внезапной смерти [210]. По показателям ММП-9 и ТИМП-1 корреляции с показателями ВРС не исследовались. Нам не встретилось других исследований, оценивающих данные взаимосвязи, таким образом, данный вопрос требует уточнения.

Если показатели ВРС актуальны в плане прогнозирования, в основном, нарушений ритма сердца [110], то показатели вариабельности артериального давления имеют большую прогностическую ценность с точки зрения течения артериальной гипертензии и изменения структурно-функционального состояния миокарда. Связи между показателями суточного мониторинга АД и маркерами фиброза и воспаления не изучены.

Исследование электрофизиологических свойств миокарда является очень важным этапом в оценке его аритмогенной готовности. Существует так называемое электрическое ремоделирование предсердий, которое лежит в

основе возникновения и персистирования ФП. Совокупно его можно оценить при анализе показателей ВРС и электрофизиологических показателей, которые получают при проведении чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца. В литературе не имеется исследований, характеризующих возможные взаимосвязи электрофизиологического ремоделирование миокарда и показателей воспаления и фиброза. Их изучение является клинически значимым.

1.4. Взаимосвязь ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и биомаркеров

Атеросклероз является ведущей причиной смерти во всем мире [322, 76, 327, 4, 18, 147, 369]. Патогенетически он представляет заболевание, связанное с накоплением липидов и процессами окисления в артериальной стенке в сочетании с активной воспалительной реакцией [40]. На сегодняшний день проведены обширные исследования, направленные на то, чтобы пролить свет на механизм клеточных и молекулярных событий, которые приводят к образованию атеросклеротических бляшек [18, 21, 33, 49, 106]. Нарушения синтеза и распада ВКМ стенок артерий расцениваются, как ключевые особенности атеросклеротического процесса. Измененные уровни циркулирующих компонентов ВКМ нередко отмечаются в связи с проявлениями атеросклероза и его факторов риска. К ним относятся матричные металлопротеиназы и их ингибиторы. До сих пор их возможная роль в развитии ИБС остается малоизученной. Матриксные металлопротеиназы являются регуляторами внеклеточного матрикса, они локализуются в атеросклеротической бляшке, сюда относят коллагеназы и желатиназы, которые участвуют в реконструкции сосудов и формировании нестабильности бляшки [103, 325, 329, 373]. В литературе нам встретилось ограниченное количество работ, посвященных данной проблеме. Так в исследовании Blankenberg S. и соавт. пациенты со стабильной стенокардией имели повышенный уровень ММП-9 и повышенный риск для сердечно-

сосудистой смерти [74]. Недавнее исследование, включавшее 466 пациентов со стабильной стенокардией и 1023 здоровых субъектов, показало, что циркулирующие уровни ММП-2 и ММП-9 были связаны с наличием стенокардии у пациентов, при этом стабильная стенокардия реже выступала в качестве начальных клинических проявлений ишемической болезни сердца, чем повышенный уровень ММП-9 [167].

Так уже в 2000 году Р. Libby предположил, что ММП могут быть предикторами прогнозирования риска атеросклеротических событий [224]. Известно, что ММП-9 копится не только в ВКМ, но и в самой атеросклеротической бляшке. В другом исследовании при анализе образцов крови, взятых из аорты, показано достоверное повышение уровня ММП-9 и ТИМП-1 у пациентов со стенокардией напряжения по сравнению со здоровыми людьми [172].

В исследовании [Jguirim-Souissi I.](#), 2007, выявлено, что плазменный уровень ТИМП-1 был связан со стенозами коронарных артерий и со степенью повышения АД [185]. Увеличение значений ТИМП-1 может предотвратить рестеноза после ангиопластики.

Текущие литературные данные подтверждают, что воспаление является одним из основных факторов, лежащим в основе ишемической болезни сердца, а именно формирования коронарных бляшек [76, 327, 27, 48].

Считается, что воспалительные клетки, воспалительные белки и воспалительные реакции играют ключевую роль в патогенезе различных стадий развития атеросклероза, в том числе начала и прогрессирования атеромы [223, 175]. Несмотря на это, циркулирующие лейкоциты «не прилипают» к нормальному сосудистому эндотелию, а при его микротравмах выделяются несколько классов молекул адгезии, которые избирательно связывается с лейкоцитами [73]. После присоединения к эндотелию они выступают в качестве посредников при миграции воспалительных клеток в субэндотелиальном пространстве [156]. Одновременно макрофагальные колониостимулирующие факторы способствует дифференцировке моноцитов

в макрофаги [294]. Одновременно произведенные из моноцитов макрофаги превращают липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) в пенистые клетки, которые составляют ключевой элемент липидных пятен, первый достоверный предшественник атеросклеротического поражения [294]. Мононуклеарные клетки производят цитокины, включая интерлейкины ИЛ-1 [245] и ИЛ-6 [308]. Высвобождение цитокинов из липидных пятен активирует другие воспалительные клетки (макрофаги, тучные клетки, Т-клетки), в результате чего происходит дальнейшее поглощение и окисление ЛПНП. Эти цитокины также стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток и развитие коллагеновых волокон, которые охватывают это липидное пятно [225]. Эта фиброзная покрышка отделяет содержимое атеромы от циркулирующей крови, коллаген обеспечивает механическую прочность покрышки атеросклеротической бляшки. Распад коллагена динамически контролируется воспалительными маркерами [225].

СРП является одним из наиболее изученных воспалительных биомаркеров в патогенезе ИБС [34]. Это белок острой фазы, как было показано, является маркером системного воспаления, и повышается в ответ на повреждение, инфекцию и другие воспалительные стимулы [176]. Он непосредственно связан со стимуляцией ИЛ-6 и, в отличие от других белков острой фазы, его уровни остаются стабильными в течение длительных периодов в отсутствие новых стимулов [176]. Тем не менее, СРП является не только мощным воспалительным маркером, но имеется все больше свидетельств о том, что СРП может и непосредственно принимать участие в воспалительном процессе атерогенеза [174]. Ishikawa Т. и соавт. предположили локализацию СРП в атеросклеротической бляшке [176]. Они также отметили, что СРП играет ключевую роль в уязвимости бляшки и в патогенезе нестабильной стенокардии, а также рестеноза после коронарного вмешательства [173]. Некоторые исследования также показывают, что СРП производится на месте атеросклеротической бляшки [285].

В отличие от многих других воспалительных маркеров, анализ методов высокочувствительного СРП надежны, полностью автоматизированы, и чувствительны, обеспечивая простой клинический инструмент для тщательной оценки системного воспаления [100]. В частности, заявление от Центров США по контролю и профилактике заболеваний и Американской Ассоциации Сердца (CDC/АНА) рекомендуют определение СРП, как наиболее благоприятного для использования в клинической практике по сравнению с другими маркерами воспаления [285]. Были обнаружены связи между циркулирующим уровнем СРП и рядом известных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как ожирение, курение, артериальное давление, глюкоза крови, частота сердечных сокращений [248]. По данным других авторов, здоровые люди, у которых, по крайней мере, один из родителей болел инфарктом миокарда (ИМ) имели повышенные уровни СРП по сравнению с пациентами без наследственности по инфаркту [125]. В недавнем исследовании, проведенном у пациентов с различными сердечно-сосудистыми факторами риска, повышенный уровень СРП был предиктором роста бляшек [183]. Кроме того, небольшое исследование показало, что 60 пациентов со стабильной стенокардией имели в два раза более высокий уровень СРП по сравнению с контрольной группой [162].

Кроме того, установлена связь между СРП и долгосрочной оценкой риска у пациентов со стабильной ИБС. В перспективном европейском согласованных действий по изучению тромбозов и инвалидности исследований (ЕСАТ), было установлено, что среди 2121 пациентов со стабильной стенокардией стандартное отклонение увеличения базального уровня СРП было связано с 45% увеличением относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти в течение 2 лет наблюдения [162].

Цитокины включают в себя ряд плеiotропного белков, которые широко вовлечены в процесс воспаления при ИБС. Среди основных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17, ФНО- α [309]. ИЛ-1 β и ИЛ-6 катализируют

производство реактивных белков, включая СРП. В исследовании, исследовался уровень ИЛ-1 β и РСР у пациентов с ФП и ИБС – пароксизмальной и постоянной. Так, был увеличен уровень проколлагена и ИЛ-1 β у пациентов с ИБС и хронической ФП в сравнении с пароксизмальной формой и синусным ритмом. Они также прямо коррелировали с размерами ЛП и длительностью ФП. Кроме того, [Qamar A.](#), 2012, в исследовании на животных показали снижение роста атеросклеротических бляшек у мышей, дефицитных по уровню ИЛ-1 β [293]. При исследовании тканей он был обнаружен в высоких концентрациях в атеросклеротически измененных артериях человека по сравнению с нормальными. По данным других авторов, ИЛ-6 может увеличить нестабильность бляшки путем запуска экспрессии матриксных металлопротеиназ и ФНО- α [316]. Повышенный уровень ИЛ-6 у здоровых мужчин коррелирует с повышенным риском для будущих ИМ независимо от уровня СРП [299]. Еще одно исследование, в которое были включены пациенты с клинически стабильной стенокардии, показало, что средний уровни ИЛ-6 были значительно выше в основной группе, чем в группе сравнения [282, 130]. Эти данные позволяют предположить, что повышенный уровень ИЛ-6 может идентифицировать у пациентов с более тяжелым течением ИБС. Тем не менее, применение ИЛ-6 в качестве биомаркера в настоящее время ограничено большой циркадностью колебаний и отсутствием подтверждающих исследований. Необходимы дальнейшие клинические исследования для оценки отношений между ИЛ-6, ИЛ-1 β и атеросклеротическими событиями.

ФНО- α был также вовлечен в дисфункции миокарда [300]. В этом исследовании определяли уровни в плазме ИЛ-1 β , ФНО- α ., они были повышены у пациентов со стабильной стенокардией. Данные Inoue T., 2008, позволяют предположить, что роль цитокинов в прогнозировании сердечно-сосудистого риска по-прежнему противоречива, или, по крайней мере, мы еще не знаем, какой из них более надежен в качестве прогностического биомаркера [173]. Мало исследований, которые посвящены изучению

биомаркеров при сочетании ИБС с ФП. Нет возможных моделей прогноза, посвященных течению ФП при ИБС, основанных на использовании показателей фиброза и воспаления.

Будущие большие продольные наблюдений и интервенционных исследований будет определить роль матричных биомаркеров в диагностике и прогнозирования, а в качестве мишеней для вмешательства в сердечно-сосудистых заболеваний.

1.5. Новые данные в проведении гистологической, морфометрической и иммуногистохимической оценки фиброзного ремоделирования предсердий у пациентов с ФП

В литературе встречается достаточно большое количество работ, посвященных изучению влияния показателей воспаления и фиброза на процессы ремоделирования, происходящие в сердце и их возможных влияний на формирования аритмогенного субстрата в предсердиях [8, 190, 216, 221, 254, 263, 298, 307]. Имеющиеся данные неоднозначны, нет единого мнения в интерпретации значений показателей, поэтому в нашем исследовании помимо изучения сывороточных маркеров фиброза и воспаления было решено изучить эти же показатели в тканях предсердия и оценить степень выраженности фиброза морфометрически в зависимости от нозологии и формы аритмии.

В литературе нам встретились немногочисленные работы, посвященные этой проблеме. Вообще, ремоделирование ВКМ повышает восприимчивость предсердий к ФП. В свою очередь, изменение архитектоники ЛП также играет важную роль в поддержании ФП. Так, в работе [Chiu Y.W.](#), 2010 оценивались ткани предсердия, взятые от пациентов с ФП и СР, перенесших операции на открытом сердце путем проведения оптической микроскопии [93]. Авторы предполагают, что именно фиброз создает основу для возникновения ФП, оценивались количество и структура коллагеновых волокон. Было найдено, что в группе с ФП количество

измененного коллагена значительно превышало содержание такового у больных с синусным ритмом.

Еще в одном исследовании [Van Brakel T.J.](#), которое было проведено в 2013 году, у пациентов забирали от трех до пяти миллиметров ткани из ушек левого и правого предсердия, оценивался фиброз, его степень выраженности и сывороточная концентрация PСР в крови. Найдено, что его уровень коррелировал со степенью выраженности фиброза в ушке ЛП [344].

В исследовании [Polyakova V.](#), 2008, изучалась степень фиброза в ВКМ ушек предсердий у пациентов с ФП и без нее, перенесших операцию на сердце [290]. Им производился забор интраоперационной биопсии тканей, изучался интерстициальный фиброз в правом и левом ушках предсердий, проводили количественную оценку с окрашиванием и в дальнейшем реакцию иммунофлуоресцентного блоттинга с количественной и качественной оценкой. Выявлено, что при ФП в ушках предсердий происходят выраженные изменения во ВКМ и коллагеновой сети. Кроме того, определялся повышенный уровень ТРФ- β в тканях. Степень выраженности фиброза была одинакова у больных с пароксизмальной ФП и у пациентов с синусным ритмом, в группе с хронической ФП он был более выражен.

Интересное исследование было проведено [Mukherjee R.](#) в 2006 году. Поскольку считается, что ФП меняет структуру ВКМ, который, в свою очередь, регулируется металлопротеиназами, были взяты биопсии из миокарда предсердий и желудочков у пациентов с ФП. В итоге выявлено, что содержание коллагена было выше в миокарде предсердий, уровни ММП-9 и ТИМП-1 были также выше в тканях предсердий у больных с ФП, нежели без нее [266].

Еще в одном исследовании [Ke D.](#), 2005, образцы тканей предсердия были взяты у больных с пароксизмальной и хронической ФП, а также с синусным ритмом [192]. Уровни ММП-1, ММП-9 и ТИМП-1 были измерены с помощью реакции ПЦР. В результате выявлено, что уровень ММП-9 был выше в группе с хронической ФП с сравнении с пароксизмальной формой и

синусным ритмом, напротив, уровень ТИМП-1 был ниже при хронической ФП и выше в группе с пароксизмальной ФП и СР. Уровень ТИМП-1 отрицательно коррелировал с величиной ЛП, а уровень ММП-9 был прямо пропорционален данной величине.

В исследовании [Zhu H.](#), 2011 были взяты образцы ткани не только правого ушка, но и левого, выявлена структурная перестройка ушек при ФП [378]. Уровни ММП-9 и ТИМП-1 в них определялись с помощью реакции ПЦР, при этом уровень ММП-9 был повышен в обоих ушках, концентрация ТИМП-1 не отличалась в группе с аритмией и синусным ритмом.

Еще одно исследование было проведено [Nakano Y.](#), 2004, где исследователи при проведении иммуногистохимии показали, что экспрессия ММП-9 увеличилась в фиброзированной ткани предсердий, которые, возможно, способствовали перестройке ВКМ и дилатации предсердий во время ФП, этих изменений не было в предсердиях у пациентов с синусным ритмом [268]. Иммуногистохимический анализ показал, что ММП-9 была распределена периваскулярно под эпикардом предсердий.

В недавнем исследовании [133] в предсердиях и желудочках собак с помощью ПЦР оценивался уровень металлопротеиназ и их ингибиторов. Найдено, что он был выше в предсердиях. Авторы предполагают, что избирательные различия в экспрессии некоторых маркеров могут отражать конкретные патогенетические механизмы и могут играть роль в прогрессировании заболевания, заболеваемости и смертности, а также реакции на лечение. Выявлено, что повышенный уровень ММП-1, -3, -7, -9 и ТИМП -1, -2, -3, -4 ведет к увеличению предсердного фиброза, что может способствовать структурному ремоделированию предсердий и дилатации предсердий у больных с ФП [353].

Определение концентрации трансформирующего ростового фактора- β (ТРФ- β) в тканях предсердий на сегодняшний день представляется клинически значимым. В последнее время считается, что он является ключевым фактором реконструкции кровеносных сосудов. Участие ТРФ- β в

ремоделировании оболочек сердца при различной кардиальной патологии также представляет несомненный интерес.

Изолированные кардиомиоциты экспрессируют и выделяют латентный ТРФ- β в культуральную среду, который активируется внешними протеазами. Разнообразные молекулы были описаны как активаторы ТРФ- β : протеазы, матриксные металлопротеиназы, в том числе ММР-2 и ММР-9. Экспериментальные исследования показывают, что ТРФ- β играет важную роль в модуляции фенотипа фибробластов и экспрессии генов, способствуя отложению внеклеточного матрикса вследствие увеличения синтеза коллагена, а также путем сохранения образовавшейся соединительной ткани через повышение экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ТИМП-1); ТРФ- β также является ключевым посредником в патогенезе кардиомиопатии, стимулируя рост кардиомиоцитов, активацию фибробластов и вызывая интерстициальный фиброз [82]. ТРФ- β играет ключевую роль в развитии фиброза тканей [228], вызывая превращение фибробластов в миофибробласты. ТРФ- β может быть решающим регулятором ремоделирования сердца путем изменения метаболизма внеклеточного матрикса. Его роль в патогенезе фиброзных процессов в сердце и становлении ФП не изучена. Сложные и часто противоречивые биологические свойства ТРФ- β препятствуют пониманию его роли при ремоделировании сердца.

Все это делает чрезвычайно интересным изучение роли ТРФ- β при кардиологической патологии и, в частности, в нашем исследовании.

Еще один маркер, который заслуживает внимание, на наш взгляд – нуклеарный фактор каппа-В (NF κ B). Сведения о нем достаточно противоречивы, информация об изменениях его концентрации в миокарде при наличии аритмии встречается в литературных источниках нечасто. Так, в исследовании [Qu Y.C.](#), 2009, изучался уровень NF κ B в миокарде предсердий (проведена предсердная биопсия), концентрация ФНО- α и IL-6 [295]. У пациентов с ФП была выявлена более высокая активность NF κ B,

повышенная концентрацию ФНО- α и IL-6. Были найдены позитивные корреляции между уровнем NFkB, ФНО- α и IL-6 и объемом фракции коллагена в предсердиях. По литературным данным повышение уровня NFkB ассоциировано с ростом уровня ФНО- α .

В литературе нам не встретилось исследований, сопоставляющих показатели фиброза и воспаления в тканях сердца и сыворотке крови и выявляющие возможные связи между ними, хотя именно для проведения малоинвазивной диагностики и прогнозирования риска развития фибрилляции предсердий и ремоделирования сердца эти данные могут быть интересны и найти применение в практике. Поэтому совокупное изучение сывороточных и тканевых маркеров фиброза и воспаления представляется нам интересным.

Резюме.

Таким образом, в настоящее время проведено большое количество исследований, посвященных изучению участия маркеров фиброза и воспаления в патогенезе ФП, ИБС и АГ. Однако нет единой точки зрения на их влияние на течение аритмии, как изолированной, так и при ее сочетании с АГ и ИБС. Не ясно, какой из маркеров является наиболее диагностически значимым при данных заболеваниях. Те данные, которые встретились нам в литературе, очень редко подтверждены гистологическими исследованиями тканей сердца, и тем более иммуногистохимическими исследованиями миокарда, во время которых происходило бы определение уровня продукции цитокинов и маркеров фиброза непосредственно в тканях. Не до конца ясны их связи со структурно-функциональным ремоделированием миокарда, вариабельностью ритма сердца и электрофизиологическими параметрами.

Дальнейшее уточнение этих данных необходимо для их рационального использования в клинической практике.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Объем наблюдений и дизайн исследования

На базе отделения кардиологии Пермской краевой клинической больницы и отделения РХМДиЛ нарушений ритма сердца ГБУЗ ПК «ПККБ №2 «Институт сердца», было проведено одномоментное поперечное исследование, которое включало в себя 216 человек. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.

Из них 130 пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии («идиопатическая» ФП, ФП на фоне АГ, ФП в сочетании с ИБС и АГ, ФП в сочетании с ИБС без АГ) составили основную группу. В группу сравнения вошли 86 человек: больные с изолированной АГ, со стабильной стенокардией в сочетании с АГ без НРС и практически здоровые лица. Средний возраст пациентов основной группы составил $54,5 \pm 8,77$ лет. Среди них было 46 женщин (35,4%) и 84 мужчины (64,6%). У пациентов группы сравнения средний возраст составил $53,5 \pm 7,26$ года, из них было 35 женщин (40,7%) и 51 мужчина (59,3%). Обе группы были сопоставимы по полу (критерий Фишера, $p=0,35$) и возрасту (U-критерий, $p=0,67$).

В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов был введен ряд ограничений – критерии включения и исключения из исследования с целью формирования более однородной группы.

Критерии включения пациентов в основную группу:

1. Наличие гипертонической болезни в качестве возможной причины ФП вне зависимости от степени повышения АД (рекомендации ВОЗ/МОАГ 2007/2010 гг.) и/или стабильной стенокардии не выше III функционального класса, которая также выступала, как одна из возможных причин возникновения ФП;
2. Наличие рецидивирующей (пароксизмальной, персистирующей) или хронической (перманентной) форм фибрилляции предсердий.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты, которые имели условия для увеличения сывороточных маркеров фиброза:

- Возраст старше 70 лет, т.к. с возрастом объем фиброза в тканях сердца закономерно увеличивается [53].
- Почечная недостаточность
- Пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких
- Заболевания печени
- Заболевания соединительной ткани
- Злокачественные опухоли
- Глаукома
- Пациенты с установленным кардиостимулятором, кардиовертером-дефибриллятором.

2. Заболевания, которые сами могут являться этиологическим фактором для фибрилляции предсердий:

- Нестабильные формы стенокардии (впервые возникшая, вазоспастическая стенокардия Принцметала, прогрессирующая стенокардия, стенокардия покоя), инфаркт миокарда;
- Клапанные пороки сердца;
- Кардиомиопатии;
- Перикардит;
- Миокардит;
- Нарушение функции щитовидной железы;

- Больные с недостаточностью кровообращения более II ф. к. NYHA (IIA стадии по классификации Стражеско Н.Д. и Василенко В.Х., 1935) и фракцией выброса левого желудочка менее 40%;
- CCCУ

3. Сахарный диабет;
4. Симптоматический (верифицированный при обследовании) характер АГ;
5. Острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование.

В исследование включались пациенты, которые дали информированное добровольное согласие (согласно требованию п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993) [24].

Далее пациенты основной группы были разделены на 4 подгруппы:

- 1 подгруппа: пациенты с «идиопатической» ФП (n=21);
- 2 подгруппа – пациенты с ФП на фоне АГ (n=37);
- 3 подгруппа – пациенты с ФП на фоне стабильной стенокардии в сочетании с АГ (n=49);
- 4 подгруппа – пациенты с ФП на фоне стабильной стенокардии без АГ (n=23).

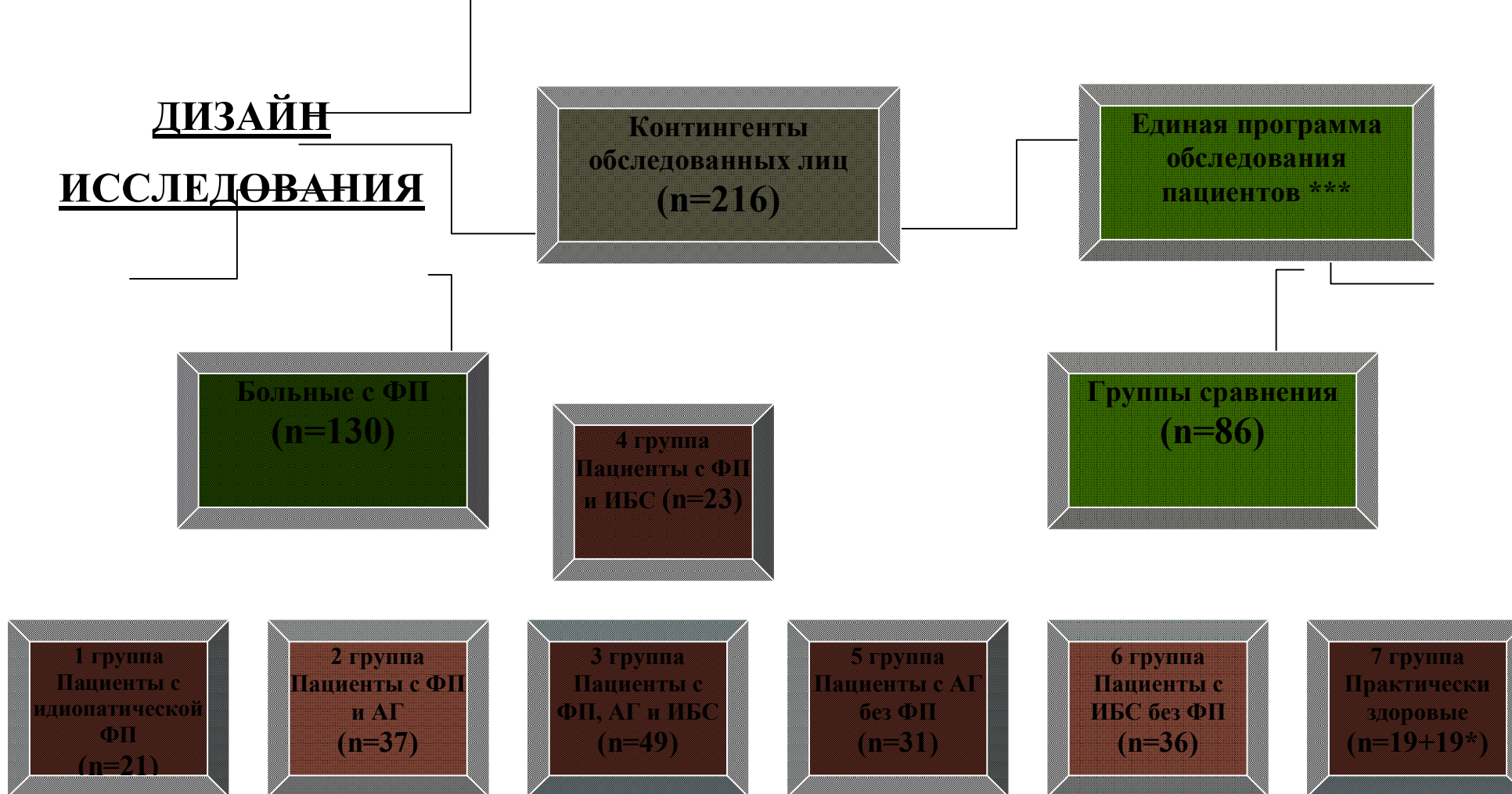
Подгруппы также не различались между собой по полу ($p=0,3$, F-критерий) и возрасту ($p=0,41$, U-критерий).

Диагноз ФП у пациентов 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 поражения сердца.

Критерием артериальной гипертензии считали уровень систолического АД 140 мм рт.ст. и более, диастолического – 90 мм рт.ст. и более, у лиц не принимающих антигипертензивных препаратов, в исследование были включены пациенты I-III стадии АГ. Диагноз устанавливали после тщательного изучения анамнеза заболевания и обследования больного для исключения вторичного характера АГ. Для верификации диагноза всем больным проведена двухэтапная схема обследования, которая на первом этапе включала: измерение АД на руках и ногах, аускультацию сердца и периферических сосудов, исследование общего анализа крови, мочи, анализы мочи по Нечипоренко, биохимический анализ крови, определение содержания катехоламинов в суточной моче, также оценивалась СКФ. Кроме этого, проводилась электрокардиография в 12 отведениях, ультразвуковое исследование почек и сердца, дуплексное сканирование БЦА и артерий почек, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование ЭКГ. На втором этапе, при необходимости, проводилась ангиография брюшного отдела аорты, компьютерная томография и другие специальные методы исследования.

Диагноз ишемической болезни сердца (в исследование включались пациенты со стенокардией напряжения I-III ФК) также верифицировался при помощи сбора анамнеза и проведения общих и специальных методов обследования: первые включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, определение липидного спектра крови, регистрации электрокардиограммы в 12 отведениях. Пациентам выполнялись суточное мониторирование ЭКГ и АД, тредмил-тест или тест предсердной стимуляции, затем по показаниям – коронаровентрикулография. При



***** Клиническое обследование пациентов**

- Количественное определение СРП, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-17, СІСР, ТІМП-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 у части пациентов, гистологический анализ тканей ушка левого предсердия, иммуногистохимический анализ с количественным определением в тканях ФНО- α, ТІМП-1, ММП-9, NFκB, TRF-β3.

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

проведении обследования за 24 часа пациенты не получали антиангинальной терапии, кроме ситуационного приема нитроглицерина.

Далее проводились по показаниям аорто-коронарного шунтирования у больных с сочетанием ИБС и ФП, либо операция «лабиринта» (Maze III) с резекцией ушка левого или обоих предсердий (в зависимости от места канюляции) у пациентов с АГ и ФП без ИБС. Операция основана на теории множественных кругов тасго re-entru, формирующихся вокруг анатомических образований: устьев легочных вен и коронарного синуса, верхней и нижней полых вен, ушек левого и правого предсердий, отверстий атриовентрикулярных клапанов. Операция предполагает изоляцию этих образований и прерывание путей проведения вдоль митрального и трикуспидального клапанов. Хирургические разрезы проводятся таким образом, чтобы электрический импульс, выходя из любой точки предсердия, не мог вернуться в эту же точку без пересечения линии шва (принцип лабиринта). Тем самым обеспечивается один маршрут следования электрического импульса из синусного узла к АВ-узлу с многочисленными тупиками по пути, чтобы обеспечить активацию всего миокарда предсердий одновременно. Затем проводилось гистологическое исследование тканей ушек предсердий с последующим иммуногистохимическим исследованием.

Среди пациентов группы сравнения также были сформированы 3 подгруппы, сопоставимые по полу ($p=0,3$, F-критерий) и возрасту ($p=0,35$, U-критерий):

5 подгруппа – пациенты с изолированной АГ ($n=31$);

6 подгруппа – пациенты со стабильной стенокардией в сочетании с АГ или без нее ($n=36$);

7 подгруппа - практически здоровые лица, сопоставимы по полу и возрасту ($n=19$); еще 19 человек – лица, умершие внезапно, практически здоровые, без сердечно-сосудистых заболеваний, во время проведения аутопсии у них забирались на исследование ушки правого и левого предсердия.

2.2. Клиническая характеристика больных

Данные клинической характеристики пациентов по подгруппам представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Клиническая характеристика пациентов основной группы

Параметры	Пациенты с ФП				p
	Идиопатическая ФП	ФП на фоне АГ	ФП на фоне ИБС и АГ	ФП на фоне ИБС	
Количество, n	21	37	49	23	
Возраст, лет	52,0±7,6	54,1±8,2	54,4±8,04	54,9±8,2	p=0,41
Пол, м/ж (%)	6/15	19/18	35/14	16/7	p*=0,3
Длительность ФП, лет	3 [1;14]	3 [1;5]	3 [1;3]	2 [2;4]	p=0,29
Рецидивирующая/хроническая ФП, лиц	18/3	25/12	29/20	17/6	p*=0,14
Класс индекса EHRA					
I	n=3 (14%)	n=5 (13,5%)	n=21 (30%)	n=11 (48%)	
II	n=14 (65%)	n=21 (56,5%)	n=6 (8%)	n=7 (30%)	
III	n=4 (19%)	n=11 (30%)	n=45 (62%)	n=5 (22%)	
Сопутствующие аритмии					
Желудочковые аритмии, значимые/незначимые (%)	14/19	32/35	10,2/13	21,7/17,3	p*=0,38
НЖЭС, частые/редкие (%)	16,8/23	62/13,5	4/12,5	26/34,7	p*=0,06
ХСН (ФК по NYHA)					
I/II ФК (%)	38/62	16,3/83,7	18,4/81,6	22/78	

Примечание: p – критерий Манна-Уитни, p* - критерий Фишера

Среди 130 пациентов с аритмией у 21 пациента была зафиксирована «идиопатическая» ФП. Из них было 6 человек женщин (28,6%) и 15 (71,4%) мужчин. Возраст пациентов варьировал от 36 до 66 лет, составляя в среднем 52,0±7,6 лет. Длительность аритмического анамнеза составляла 3 [1; 14] года. У 5 человек имелись указания на семейный анамнез аритмии, у 7 человек не удалось проследить семейной агрегации, а 9 человек отрицали отягощенность наследственности по аритмии.

Пациенты с ФП на фоне АГ составили подгруппу из 37 человек в возрасте от 24 до 69 лет со средним значением $54,1 \pm 8,2$ лет, среди которых было 19 (51%) мужчин и 18 (49%) женщин. Длительность АГ составила 10 [5; 10] лет. Продолжительность аритмического анамнеза составила 3 [1; 5] года. Семейная агрегация по АГ прослеживалась у 26 (70,2%) пациентов, у 11 (29,8%) семейного анамнеза не определялось. У 3 человек (8,1%) имелись указания на семейный анамнез и по аритмии. Согласно классификации РМОАГ/ВНОК, 2010г) в этой подгруппе наблюдалось преобладание пациентов с медикаментозной нормотензией – 15 человек (40%), со второй стадией АГ – 31 человек (83,7%), 2 и 3 степенью повышения АД (16,3% и 81% соответственно). Лишь у одного пациента (2,7%) была выявлена 1 степень повышения АД. Соответственно, ввиду наличия фибрилляции предсердий лишь у 3 пациентов был стратифицирован риск 3 возможных сердечно-сосудистых осложнений (8,1%), оставшиеся 34 пациента имели 4 степень риска (91,9%) (Рисунок 2.2).

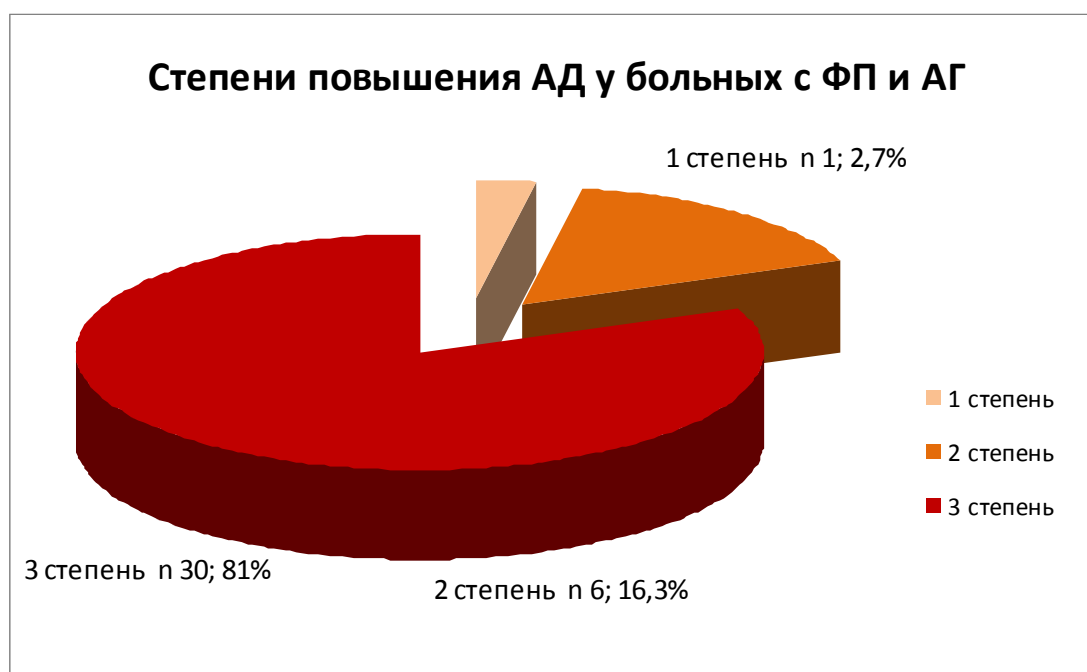


Рис. 2.2. Характеристика больных с ФП и АГ по степени повышения АД

У 16 пациентов в данной группе (43,2%) была выполнена КВГ для подтверждения отсутствия поражения коронарных артерий, как одного из

возможных факторов, влияющих на формирование кардиального фиброза и наличия системного воспаления.

Пациенты с ФП в сочетании с ИБС и АГ составили подгруппу из 49 человек в возрасте от 39 до 69 лет со средним значением $54,4 \pm 8,04$ года, среди которых были 35 (71,5%) мужчин и 14 (28,5%) женщин. У всех пациентов данной группы имела место сопутствующая артериальная гипертензия. Соответственно, ввиду наличия ИБС все пациенты данной группы имели 3 стадию артериальной гипертензии и очень высокий риск возможных сердечно-сосудистых осложнений. По степени повышения АД они распределились следующим образом: у 4 пациентов была 1 степень повышения АД (11,2%), 16 имели 2 степень (32,7%) и у оставшихся 29 была 3 степень повышения АД (59,1%). Стаж АГ составила 6 [3; 10] лет. Продолжительность аритмического анамнеза составила 3 [1; 3] года. Отсутствие семейной агрегации по АГ прослеживалась у 5 (10,2%) пациентов, у остальных 44 человек – 89,8% - наследственность была отягощена.

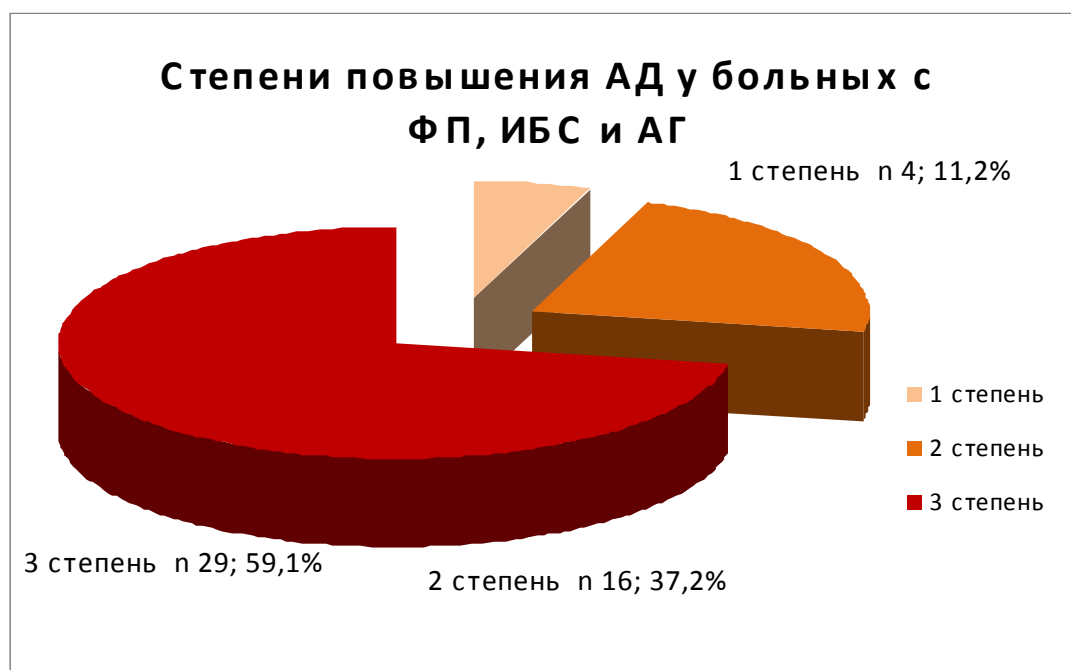


Рис. 2.3. Характеристика больных с ФП, ИБС и АГ по степени повышения АД

Всем пациентам данной группы для уточнения функционального класса стенокардии были выполнены нагрузочные пробы, соответственно, пациенты с I ФК составили группу из 3 человек (4,1%), у 21 пациента был зафиксирован II ФК (29,1%), и оставшиеся 48 больных (66,6%) имели III ФК. Пациенты с IV ФК стенокардии напряжения не были включены в исследование, ввиду нестабильности данной формы и возможного изменения на фоне этого показателей воспаления и фиброза.

Лишь у 7 пациентов в данной группе (14,2%) не была проведена КВГ (ввиду отказа пациентов от проведения исследования). У остальных 42 больных по данным КВГ было подтверждено поражение коронарных артерий в той или иной степени.

Пациенты с ФП в сочетании с ИБС без АГ составили подгруппу из 23 человек в возрасте от 35 до 69 лет со средним значением $54,9 \pm 8,2$ года, среди которых были 16 (69,5%) мужчин и 7 (30,5%) женщин. Продолжительность аритмического анамнеза составила 2 [2; 4] года. Всем пациентам данной группы также для уточнения функционального класса стенокардии были выполнены нагрузочные пробы, соответственно, пациенты с I ФК составили группу из 2 человек (8,6%), у 9 пациентов был зафиксирован II ФК (39,1%), и оставшиеся 12 больных (52,3%) имели III ФК. Пациенты с IV ФК стенокардии напряжения также не были включены в исследование в этой группе.

Лишь у 2 пациентов в данной группе (8,6%) не была проведена КВГ (ввиду отказа пациентов от проведения исследования). У 21 больного по данным КВГ было подтверждено поражение коронарных артерий в той или иной степени.

Согласно классификации ACC/AHA/ESC 2011/2012гг., все 130 пациентов с ФП были разделены на 2 подгруппы: пациенты с рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) формой – 90 человека (69%) и с перманентной формой ФП – 40 человек (31%). У 1

пациента были зафиксированы короткие пароксизмы только по ХМ ЭКГ (по 3-4 комплекса в цепи). 4 пациента имели первый случившийся пароксизм фибрилляции (3,07%). При этом средняя продолжительность аритмического анамнеза у пациентов с разной формой ФП значимо отличалась: 2,0 [1;4] года при рецидивирующей и 4 [3; 6] лет при перманентной форме ФП (U-критерий, $p=0,0005$). Среди пациентов с рецидивирующей ФП ($n=90$) – у 30 человек была пароксизмальная форма (33,3%) и у 60 человек (66,7%) – персистирующая форма ФП.

Подгруппы с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ и ФП на фоне ИБС не отличались по частоте встречаемости рецидивирующей и перманентной форм ($p=0,14$, F-критерий). Так, у пациентов с «идиопатической» ФП ($n=21$) в основном наблюдалась рецидивирующая форма ФП – 18 человек, из них у 9 человек – пароксизмальная ФП и у 9 человек – персистирующая ФП, лишь у 3 человек из всей подгруппы наблюдалась перманентная ФП.

В группе с ФП на фоне АГ у 25 человек (67,5%) наблюдалась рецидивирующая ФП ($n=10$ - пароксизмальная ФП, $n=15$ - персистирующая ФП) и у 12 человек (32,5%) перманентная ФП. Надо отметить, что в данной подгруппе у пациентов с перманентной ФП аритмический стаж составил 3,0 [2; 5] лет, что значимо превышало стаж аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП 2 [1; 3] года (U-критерий, $p=0,03$). По стажу гипертонии статистически значимых отличий между рецидивирующей (5 [3; 10] лет) и перманентной формой (8,5 [5; 10] лет) не наблюдалось (U-критерий, $p=0,24$).

В группе с ФП на фоне ИБС и АГ у 29 человек (59,1%) наблюдалась рецидивирующая ФП (из них у 5 пациентов - пароксизмальная ФП – 17,2%, у 24 - персистирующая ФП – всего 82,8%) и перманентная ФП у 20 человек (40,9%). Надо отметить, что в данной подгруппе у пациентов с перманентной ФП аритмический стаж составил 3,0 [2; 5] лет, что превышало значимо стаж

аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП 2 лет [1; 3] (U-критерий, $p=0,003$). По стажу гипертонии также наблюдались статистически значимых отличий между рецидивирующей (5 [3; 10] лет) и перманентной формой (6 [3; 10] лет) - U-критерий, $p=0,14$, не наблюдалось.

В группе с ФП на фоне ИБС у 17 человек (74%) наблюдалась рецидивирующая ФП ($n=4$ - пароксизмальная ФП, $n=13$ - персистирующая ФП) и у 6 человек (26%) перманентная ФП. В данной подгруппе у пациентов с перманентной ФП аритмический стаж составил 4 [4; 6] лет, что значимо превышало стаж аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП - 2 [1; 2,5] года (U-критерий, $p=0,005$).

При анализе частоты приступов аритмии у пациентов с рецидивирующей ФП ($n=92$) была использована классификация для пароксизмальных НРС и выделены следующие группы: редкие приступы (реже 1 раза в месяц) – 38 человек (42%), средней частоты (1-3 раза в месяц) – 24 человек (26%), частые (1 раз в неделю) – 18 человек (20%), сверхчастые (ежедневно) – 12 человек (12%).

Среди провоцирующих факторов приступов ФП у пациентов с рецидивирующей ФП наиболее значимыми оказались психоэмоциональные стрессы - 20 (22%) пациентов, физическая нагрузка у 16 (17%) пациентов, прием алкоголя – 10 больных (11%). 46 (50%) пациентов не смогли определить с факторами, провоцирующими возникновение аритмии.

Из всех пациентов с рецидивирующей персистирующей ФП ($n=58$) большинство получали антиаритмическую терапию: принимали амиодарон 36 человек (62%), 10 человек (17,2%) – сотагексал, 3 человека аллапенин (5%), ритмонорм получали 3 пациента (5%). Остальные 6 человек не получали антиаритмические препараты (10,3%).

Согласно рекомендациям ВНОК и ВНОА по диагностике и лечению фибрилляции предсердий 2011г., по тяжести симптомов, связанных с ФП у всех обследованных были выделены следующие функциональные классы индекса EHRA: класс I – симптомов нет, класс II – повседневная активность

не нарушена, III класс – повседневная активность затруднена и IV класс – повседневная активность невозможна. У 38 пациента (29,2%) не было симптомов, связанных с проявлениями ФП, у большинства пациентов – 74 человек (56,9%) симптомы, связанные с ФП не нарушали повседневную активность, и у 18 человек (13,9%) – повседневная активность была затруднена (таб. 2.2.).

Таблица 2.2

Распределение пациентов по индексу оценки симптомов (EHRA)

Класс EHRA	Количество больных n=130
I	38 (29,2%)
II	74 (56,9%)
III	18 (13,9%)
IV	-

Из всех лиц в основной группе у 48 пациентов (36,9%) регистрировались сопутствующая желудочковая экстрасистолия, кроме этого, частая (более 1000 в сутки) и/или высоких градаций желудочковая экстрасистолия наблюдалась у 12 человек (9,2%). В остальных случаях (53,9%, n=70) ФП не была ассоциирована с желудочковыми нарушениями ритма сердца. Наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась у 42 человек (32,3%), у 19 человек помимо пароксизмов фибрилляции предсердий были зарегистрированы пароксизмы предсердной тахикардии (14,6%) (Рисунок 2.4.).

При оценке частоты встречаемости сопутствующих аритмий в подгруппах выявлены следующие особенности: желудочковые аритмии при «идиопатической» ФП составили 14,2% (n=3) и 8 человек (16,3%) при ФП на фоне ИБС и АГ, при этом они значимо не отличались друг от друга, при ФП на фоне АГ они встретились в 32,4% - n=12, p=0,35, F-критерий. В подгруппе с ИБС и ФП 5 человек имели ЖНРС (21,7%), отличия от предыдущей группы недостоверны (p=0,3, F-критерий). Частая НЖЭС распределилась в группах следующим образом: 23,8% (n=5) при идиопатической ФП против 10,2% (5

человек) при ФП, АГ и ИБС ($p=0,06$, F-критерий) против 35,1% ($n=13$) при сочетании АГ и ФП ($p=0,001$, F-критерий), различие между группами было достоверным. В группе с ИБС и ФП 4 человека имели НЖЭС (17,3%) ($p=0,5$ для ИФП, $p=0,2$ для ИБС, АГ и ФП, $p=0,3$ для АГ и ФП, F-критерий).

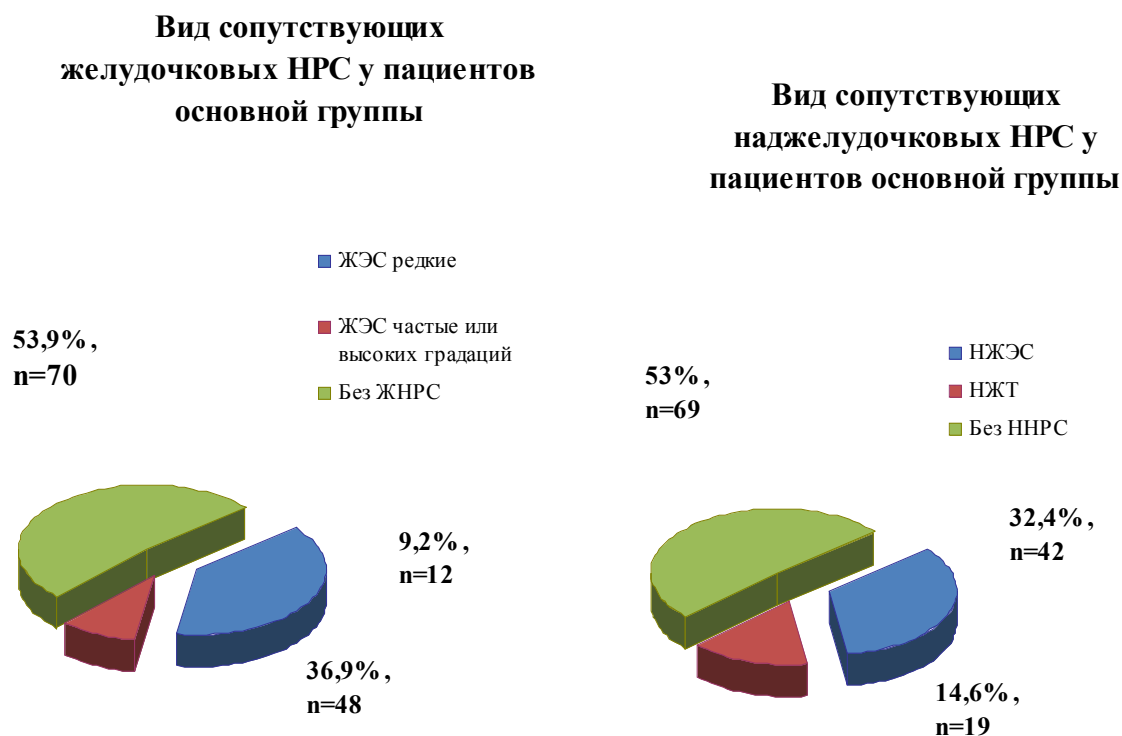


Рис. 2.4. Структура нарушений ритма у пациентов с ФП

Анализ клинической выраженности сердечной недостаточности показал, что у большинства пациентов наблюдался II ФК ХСН – 100 человек (77%), I ФК отмечен у 27 человек (21%), лишь у 2% (3 человека) не было симптомов ХСН. При этом у пациентов с ФП на фоне ИБС и АГ преобладал II ФК недостаточности кровообращения – 40 человека (81,6%), сопоставимые параметры были у пациентов с АГ и ФП – 31 человек (83,7%) и в группе с ИБС и ФП – 18 человек (78%), что значимо отличало их от пациентов с «идиопатической» ФП – 8 человек (38%) ($p=0,05$, $p=0,001$ и $p=0,01$ соответственно, F-критерий).

В подгруппе пациентов с идиопатической ФП больные, как правило, получали только 1 антиаритмический препарат (кордарон, сотагексал,

ритмонорм, аллапенин), либо находились без специфической терапии (4 человека – 19%). В подгруппе больных с ФП на фоне ГБ на момент включения в исследование подавляющее большинство 26 человек (70%) получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, в основном ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция. 11 человек (30%) не лечились регулярно. Больные с ИБС и ФП получали бета-адреноблокаторы, иногда в комбинации с антиаритмическим препаратом (кордарон, сотагексал, ритмонорм, аллапенин) или нитратами, регулярного лечения не получали 8 человек (34,7%).

В группе пациентов с сочетанием ФП, ИБС и АГ из 49 человек большинство получало лечение ингибиторами АПФ - 27 человек (55%), при этом у 13 человек оно было комбинированным и включало в себя бета-блокаторы, антагонисты кальция, нитраты (48,6%), из остальных 14 человек 5 не получали антиангинальной и гипотензивной терапии (20,8%), остальные 8 человек получали лечение в виде изолированного приема бета-блокаторов или нитратов (30,6%).

В группу пациентов с изолированной АГ вошло 31 человек в возрасте от 36 до 69 лет в среднем $53,06 \pm 7,05$ лет, среди которых было 18 мужчин (58%) и 13 женщин (42%). Выявлено значимое отличие в длительности гипертонического анамнеза у пациентов с АГ без аритмии и с АГ при ФП (U – критерий, $p=0,003$). Пациенты с изолированной АГ имели меньший стаж заболевания 5 [4; 10] лет против 10 [5; 10] лет у пациентов с ФП на фоне АГ, $p=0,008$. Наследственность по АГ прослеживалась у 14 пациентов (45%).

На момент включения в исследование только 14 человек (45%) получали регулярную комбинированную антигипертензивную терапию, в основном антагонисты рецепторов к ангиотензину, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция. Оставшиеся 17 человек (55%) регулярного лечения не получали. При этом только у 4 человек (13%) на фоне терапии наблюдалась нормотензия, у 1

(3%) пациентов - 1 степень АГ, у 3 (10%) больных - 2 степень АГ, у 29 (74%) обследуемых - 3 степень повышения АД, согласно классификации РМОАГ/ВНОК, 2010г (рисунок 2.5).

В зависимости от поражения органов – мишеней в группе больных с изолированной АГ наблюдались I стадия (1 человек; 3%) и у большинства II стадия ГБ (30 человек; 97%). Степень выраженности ХСН согласно функциональному классу распределилась следующим образом: 10 пациентов (27,7%) имели I ФК по NYHA, у остальных 26 пациентов был II ФК.

У 1 пациента в группе наблюдалась частая ЖЭС и у 1 пациента частая НЖЭС. У 29 человек (93,5%) значимых аритмий не выявлено.

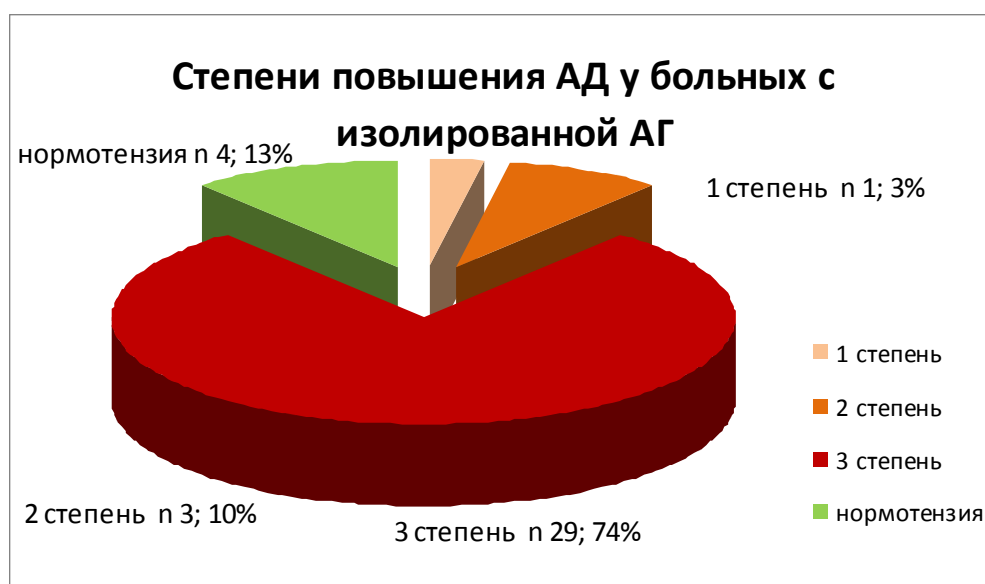


Рис. 2.5. Характеристика больных с АГ по степени повышения АД

В группу пациентов с изолированной ИБС в сочетании с АГ или без нее вошло 36 человек в возрасте от 35 до 67 лет в среднем $54,2 \pm 7,68$ лет, среди которых было 25 мужчин (69%) и 11 женщин (31%). У 24 пациентов данной группы (66,6%) имела место сопутствующая артериальная гипертензия – изолированная ИБС без АГ наблюдалась у 12 пациентов – 33,3%. Ввиду наличия ИБС все пациенты данной группы, как и пациенты группы с сочетанием ФП и ИБС имели III стадию артериальной гипертензии и очень высокий риск возможных сердечно-сосудистых осложнений. По степени повышения АД 24 пациента данной группы с сочетанием ИБС и АГ

распределились следующим образом: у 3 пациентов была 1 степень повышения АД (8,3%), 3 имели 2 степень (8,3%) и у оставшихся 18 человек была 3 степень повышения АД (50%) – рисунок 2.6. Стаж АГ составила 5 [2,5; 7,5] лет. Не выявлено значимого отличия в длительности гипертонического анамнеза у пациентов с ИБС без аритмии и с ИБС, АГ при ФП (U – критерий, $p=0,1$). Отсутствие семейной агрегации по АГ прослеживалась у 5 (13,8%) пациентов, у остальных 19 человек – 52,7% - наследственность была отягощена.

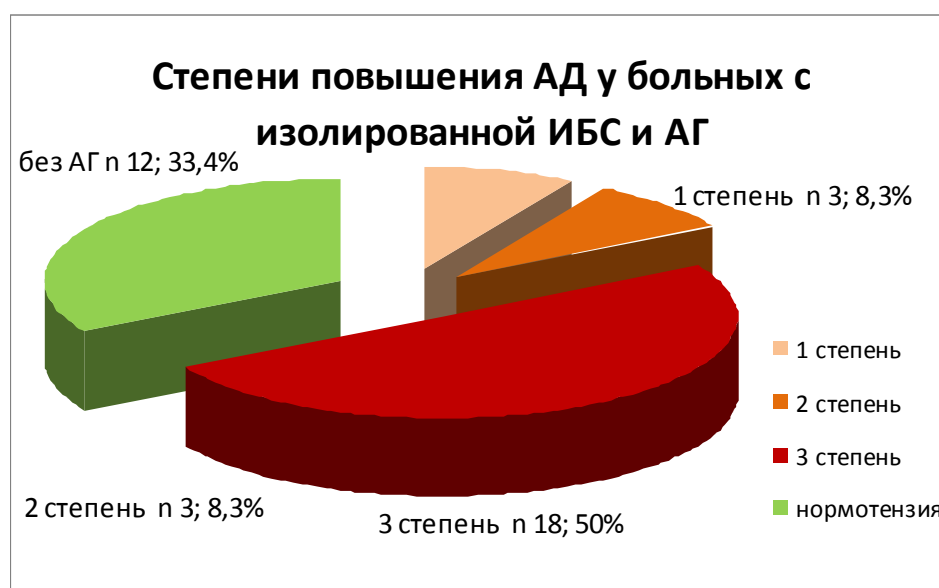


Рис. 2.6. Характеристика больных с ИБС и АГ по степени повышения АД

По степени выраженности ХСН 2 пациентов имели I ФК (5,5%), у остальных 34 (94,5%) была сердечная недостаточность II ФК.

Всем пациентам данной группы для уточнения функционального класса стенокардии, как и в основной группе, также были выполнены нагрузочные пробы, соответственно, пациенты с I ФК составили группу из 2 человек (5,5%), у 12 пациента был зафиксирован II ФК (33,3%), и оставшиеся 22 больных (61,1%) имели III ФК. Пациенты с IV ФК стенокардии напряжения, как и в основной группе, не были включены в исследование.

У 13 пациентов в данной группе (36%) не была проведена КВГ (ввиду отказа пациентов от проведения исследования). У остальных 23 больных

(64%) по данным КВГ было подтверждено поражение коронарных артерий в той или иной степени.

В группе пациентов с сочетанием ИБС и АГ из 36 человек большинство получало лечение ингибиторами АПФ - 12 человек (33,3%), при этом у всех 12 человек оно было комбинированным и включало в себя бета-блокаторы и нитраты (48,6%), из остальных 24 человек 10 не получали антиангинальной и гипотензивной терапии (27,7%), остальные 14 человек получали лечение в виде изолированного приема бета-блокаторов или нитратов (38,8%).

В группу практически здоровых вошли 19 человек (9 мужчин и 10 женщин) в возрасте от 36 до 62 лет, средний возраст составил $51,6 \pm 7,3$ года, без нарушений ритма сердца и клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний. Группа была сопоставима по полу и возрасту с остальными подгруппами: (F-критерий и U-критерий) с изолированной АГ: $p=0,55$ и $p=0,6$; с ФП на фоне АГ: $p=0,5$ и $p=0,12$; с ФП на фоне ИБС и АГ: $p=0,5$ и $p=0,5$; с ИБС и АГ без ФП: $p=0,17$ и $p=0,35$; с «идиопатической» ФП $p=0,18$ и $p=0,32$.

Отдельно остановимся на пациентах, у которых после стандартного обследования (согласно дизайну исследования) было по показаниям выполнено дальнейшее оперативное лечение и проводилась либо операция коронарного шунтирования с одновременной операцией Мэйза, во время которой проводилась резекция ушка одного или обоих предсердий, либо изолированно при сочетании АГ и ФП выполнялась операция «лабиринта» опять же с последующей резекцией одного или обоих ушек. В дальнейшем ушки предсердий сразу же помещались в забуференный формалин и подвергались дальнейшему гистологическому и иммуногистохимическому исследованию. В группе с идиопатической ФП забор ушек был произведен у 5 пациентов, у двух имела место персистирующая, у трех - хроническая форма ФП. Пациенты по полу и возрасту были сопоставимы с остальными пациентами группы. В группе с АГ+ФП у 12 пациентов была проведена резекция ушек предсердий, 6 имели персистирующую ФП, у 6 была выявлена

хроническая форма. В группе с ИБС+ФП+АГ у 38 пациентов была выполнена интраоперационная резекция ушек предсердий, из них у 13 пациентов была пароксизмальная ФП, у 17 – персистирующая форма и у 8 – хроническая. Соответственно, в группе пациентов с изолированными АГ и ИБС и группе здоровых забор ушек предсердий не проводился.

Отдельную группу контроля составили 19 здоровых лиц без признаков каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний, умерших внезапно (чаще вследствие ДТП, травм), средний возраст которых составил $49,3 \pm 5,5$ лет, из них было 9 женщин и 10 мужчин. У данных пациентов посмертно во время секции проводился забор ушек предсердий (правого и левого), которые сразу же помещались в среду с формалином.

При оценке ИМТ у большинства ($n\ 177$; 81,9%) из всех обследованных пациентов наблюдалась избыточная масса тела или ожирение ($ИМТ \geq 25,0$ – $29,9$ или $\geq 30\text{кг/м}^2$). При этом ожирение II ($ИМТ \geq 35$ – $39,9\text{кг/м}^2$) и III степени ($ИМТ \geq 40\text{кг/м}^2$) наблюдалось только в группах пациентов с АГ, с АГ и ФП, ожирение II ($ИМТ \geq 35$ – $39,9\text{кг/м}^2$) в группе больных с сочетанием ИБС, АГ, ФП. При этом у пациентов основной группы в среднем ИМТ составил $27,8 \pm 3,91\text{ кг/м}^2$, у пациентов контрольной группы – $27,9 \pm 4,64\text{ кг/м}^2$. При сравнении пациентов с ИБС в сочетании с ФП и группы с ИБС без нарушений ритма сердца значимых отличий между группами не выявлено ($27,8 \pm 3,92\text{ кг/м}^2$ и $26,28 \pm 2,73\text{ кг/м}^2$, $p=0,05$). При сопоставлении групп пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и ФП с изолированной АГ, достоверных отличий между группами также не выявлено: $29,1 \pm 3,79\text{ кг/м}^2$ и $30,31 \pm 5,09\text{ кг/м}^2$, $p=0,29$. Пациенты с идиопатической ФП значительно отличались по ИМТ от пациентов как с АГ и ФП, так и с ИБС и ФП ($25,7 \pm 3,08\text{ кг/м}^2$ и $29,1 \pm 3,79\text{ кг/м}^2$, $p<0,001$, соответственно и $27,8 \pm 3,92\text{ кг/м}^2$, $p=0,002$). Также достоверные отличия были получены при сравнении данной группы и пациентов с изолированной АГ ($p<0,0015$). В группах с идиопатической ФП, чистой ИБС и группе здоровых значимых отличий найдено не было ($p=0,5$ и $p=0,06$ соответственно).

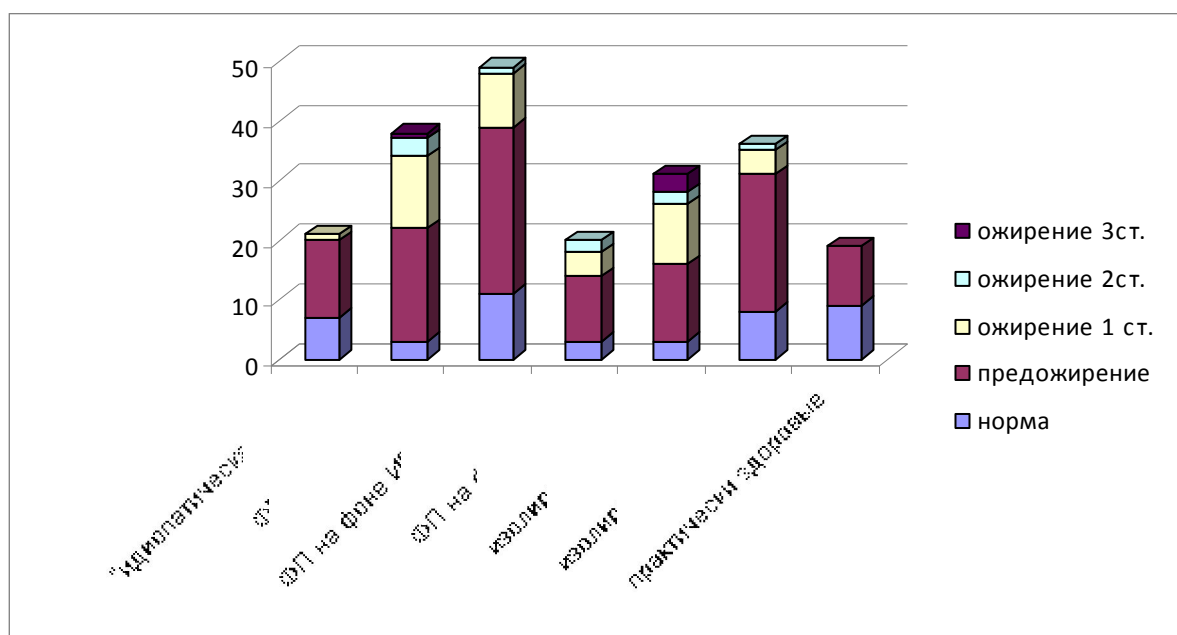


Рис. 2.7. Распределение пациентов в зависимости от степени нарушения жирового обмена в исследуемых подгруппах

По значению основных показателей липидного спектра значимых различий между подгруппами с патологией не наблюдалось. У здоровых показатели липидограммы не выходили за рамки принятых нормативных значений. Хотя при сравнении пациенты в группах с патологией не отличались друг от друга значимо по средним значениям липидограммы, у больных с АГ (как с изолированной, так и с сочетанием АГ и ФП) наблюдалась дислипидемия (согласно рекомендациям ЕОК/ЕОА по лечению и диагностике дислипидемий, 2012 г) [38].

Так, значения общего холестерина в этих подгруппах составили $5,34 \pm 0,86$ ммоль/л при ФП на фоне АГ; $5,72 \pm 1,9$ ммоль/л при ФП, АГ и ИБС и $5,35 \pm 1,0$ ммоль/л при АГ без ФП, а ЛПНП - $3,49 \pm 0,93$ ммоль/л при ФП на фоне АГ и $3,36 \pm 0,84$ ммоль/л при изолированной АГ. Уровень триглицеридов превышал целевые значения (1,7 ммоль/л) в группах пациентов с изолированной ИБС - $1,95 \pm 1,45$ ммоль/л, с «идиопатической» ФП - $1,83 \pm 1,18$ ммоль/л и с изолированной АГ $2,1 \pm 1,15$ ммоль/л. Индекс атерогенности - отношение (ОХС — ХС ЛПВП) / ХС ЛПВП – в норме не должен превышать 4, однако в группах с артериальной гипертензией его значения были выше: $4,04 \pm 1,41$, при ФП на фоне АГ и $4,34 \pm 1,39$ при

изолированной АГ, что еще раз подтверждало наличие дислипидемии у пациентов этих групп. В остальных группах с патологией его значение не выходило за пределы нормативных показателей. В группах с ИБС, возможно, это может объясняться более частым назначением статинов пациентам, страдающим стенокардией и большей приверженностью к лечению данными препаратами.

Таблица 2.3

Показатели липидного спектра у обследуемых пациентов

Показатель	ИФП 1 группа	ФП+АГ 2 группа	ФП+АГ+ ИБС 3 группа	ФП+ИБС 4 группа	АГ 5 группа	ИБС 6 группа	p
	n=21	n=37	n=49	n=23	n=31	n=36	
ОХС, ммоль/л	4,60±1,32	5,34±0,86	5,72±1,9	4,83±1,62	5,35±1,00	5,06±1,12	p=0,60
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,77±0,88	3,49±0,93	2,71±0,29	2,81±1,02	3,36±0,84	2,81±1,02	p=0,11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,17±0,25	1,15±0,29	1,44±0,36	1,32±0,34	1,04±0,20	1,32±0,34	p=0,11
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,92±0,57	0,66±0,31	0,6±0,14	1,18±1,57	0,97±0,55	1,18±1,57	p=0,89
ТГ, ммоль/л	1,83±1,18	1,64±0,68	1,7±0,4	1,95±1,45	2,10±1,15	1,95±1,45	p=0,87
ИА	3,22±1,21	4,04±1,41	2,5±0,78	2±0,96	4,34±1,39	3,62±0,96	p=0,56

Примечание: p- критерий Крускала-Уоллиса

2.3. Методы исследования

Программа обследования пациентов предусматривала на первом этапе сбор анамнеза, физикальное исследование. При сборе жалоб и анамнеза обращали внимание на наличие пароксизмов нерегулярного сердцебиения, их длительность, гемодинамическая значимость, наличие ограничения повседневной активности во время аритмии. Учитывали провоцирующие факторы – употребление алкоголя, психо-эмоциональные стрессы, физическая нагрузка. Все пациенты были опрошены по тестам Роуза для выявления наличия клинических признаков ИБС и ХСН. Далее всем пациентам были выполнены общие анализы крови, мочи, липидный спектр,

исследовались глюкоза, общий белок, мочеви́на, креатинин, калий, трансаминазы, тиреотропный гормон, проводилась ЭКГ.

В перечень проведенных инструментальных методов исследования включали: ЭХО-КГ с оценкой структурно-функционального состояния миокарда, суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма, суточное мониторирование АД с оценкой показателей суточного профиля артериального давления, нагрузочные пробы (тредмил-тест, велоэргометрия), электрофизиологическое исследование сердца на исходном фоне и на фоне полной фармакологической блокады, и, в дальнейшем, коронаровентрикулография по показаниям.

В заключительный специализированный комплекс обследования входило количественное определение маркеров воспаления (фактор некроза опухоли-альфа - ФНО- α , интерлейкин-1 β - ИЛ-1 β , интерлейкин-6 - ИЛ-6, интерлейкин-17 - ИЛ-17, С-реактивный белок - СРБ) и кардиального фиброза (матриксная металлопротеиназа-9 – ММП-9, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 – ТИМП-1, С-концевой пропептид коллагена I типа - СІСР). Кроме того, у части этих пациентов в дальнейшем по показаниям было проведено оперативное лечение ИБС и ФП, во время которого проводился забор гистологического материала на исследование (ушки правого или левого или обоих предсердий). Далее проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование препаратов с изучением показателей, сопоставимых с показателями, ранее изученными в крови этих же пациентов (интерлейкины в линейку реактивов для иммуногистохимии не входят): маркеров воспаления - фактор некроза опухоли-альфа - ФНО- α , нуклеарного фактора каппа В (NF κ B); кардиального фиброза - матриксная металлопротеиназа-9 – ММП-9, тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 – ТИМП-1, трансформирующего фактора роста- β 3 - ТРФ- β 3.

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате «Newlett-Packard, Sonos 4500» (США) Использовались модальный и

двухмерный режимы, стандартные позиции [13]. В М- и В-модальных режимах исследовались следующие показатели (нормативные показатели - таблица 2.4):

1. Размеры левого предсердия:

- передне – задний конечно - диастолический размер левого предсердия (КДР ЛП), см;
- медиально-латеральный КДР ЛП, см;
- верхне-нижний КДР ЛП, см;
- индекс передне-заднего размера ЛП к ППТ, см/м^2 , где ППТ – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле:

$$0,007184 \times (\text{рост, см})^{0,725} + (\text{вес, кг})^{0,425} (\text{м}^2);$$

- объем ЛП, мл, рассчитанный по методу трехосного эллипсоида:
 $a * b * c * 4/3 \pi$, где а, в, с – длины полуосей ЛП;
 - индекс объема ЛП к ППТ, мл/м^2 ;
2. Малый диаметр правого предсердия (из апикального доступа по короткой оси), см;
3. Конечно - диастолический размер левого желудочка (КДР ЛЖ), мм;
4. Конечно - систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), мм;
5. Конечно – диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), см^3 по формуле Teichholz L.E. et al., 1976 г.:
- $$7/[2,4 + (\text{КДР}/10)](\text{КДР}/10)^3;$$
6. Конечно – систолический объем левого желудочка (КСО ЛЖ), см^3 по формуле Teichholz L.E. et al., 1976 г.:
- $$7/[2,4 + (\text{КСР}/10)](\text{КСР}/10)^3;$$
7. Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (КДР ЗСЛЖ), см;
8. Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (КДР МЖП), мм;
9. Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ), см^3 по формуле:
- $$\text{КДО} - \text{КСО};$$
10. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ, %
- по формуле: $(\text{КДО}-\text{КСО}) * 100 / \text{КДО}$.

11. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), г по формуле R.V. Devereux, 1986 :

$$1,04 \times [(КДР ЛЖ + КДР ЗСЛЖ + КДР МЖП)^3 - (КДР ЛЖ)^3] - 13,6;$$

12. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ), г/м², по формуле: ММЛЖ/ППТ, где ППТ – площадь поверхности тела, вычисленная по формуле Костефф:

$(4P+7)/P+90$; альтернативой является формула Дюбойс: $0,107^3 \sqrt{P^2}$, где P – масса тела, выраженная в кг;

Таблица 2.4

Нормативы и пороговые значения размеров сердца

Показатель	Норма	Незначительные нарушения	Умеренные нарушения	Выраженные нарушения
Линейный размер ЛП, см	муж 3,0-4,0	4,1-4,6	4,7-5,2	$\geq 5,2$
	жен 2,7-3,8	3,9-4,2	4,3-4,6	$\geq 4,7$
Индекс линейного размера ЛП к ППТ, см/м ²	1,5-2,3	2,4-2,6	2,7-2,9	$\geq 3,0$
Объем ЛП, мл	муж 18-58	59-68	69-78	≥ 79
	жен 22-52	53-62	63-72	≥ 73
Индекс объема ЛП к ППТ, мл/м ²	22±6	29-33	34-39	≥ 40
ПП, см	2,9-4,5	4,6-4,9	5,0-5,4	$\geq 5,5$
КДР, см	муж 4,2-5,9			
	жен 3,9-5,3			
КСР, см	2,9-3,7			
КДО, мл	муж 67-155			
	жен 56-104			
КСО, мл	муж 22-58			
	жен 19-49			
КДР МЖП и ЗСЛЖ, см	муж 0,6-1,0	1,0-1,3	1,4-1,6	$\geq 1,7$
	жен 0,6-0,9	1,0-1,2	1,3-1,5	$\geq 1,6$
ММЛЖ, г	муж 88-224	225-258	259-292	≥ 293
	жен 67-162	163-186	187-210	≥ 211
ИММЛЖ, г/м ²	муж 49-115	116-131	132-148	≥ 149
	жен 43-95	96-108	109-121	≥ 122
ПЖ, см	2,0-2,8	2,9-3,3	3,4-3,8	$\geq 3,9$

13. Конечно-диастолический размер правого желудочка, см.

Нормативные показатели и пороговые значения показателей ЭХО КГ представлены в таблице 2.4. Данные значения основываются на рекомендациях Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации (2012г.) по количественной оценке структуры и функций камер сердца [37].

Длительное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ ЭКГ) проводили всем исследуемым. Использовались портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Astrocard Holtersystem» ЗАО «Медитек», Россия, с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на IBM PC-совместимом компьютере. Результаты анализа включали данные о наличии нарушений ритма сердца и проводимости, частоте сердечных сокращений (минимальной, максимальной, средней), смещении сегмента S – T относительно изолинии (для исключения ишемии миокарда). Наличие ишемических изменений во время мониторингового наблюдения оценивали по величине смещения интервала S-T более 200 мкВ.

Оценивалось количество скрытых нарушений ритма сердца. Выявленные аритмии классифицировались следующим образом: наджелудочковая экстрасистолия, наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий [2]. Результаты автоматического анализа контролировались врачом и редактировались для исключения ошибочных заключений и коррекции артефактов.

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 ВРС. Во временном и спектральном диапазоне изучались основные показатели:

1. SDNN – стандартное отклонение NN интервалов для оценки общей ВРС, т.е. квадратный корень дисперсии. Так как дисперсия является

математическим эквивалентом общей мощности спектра, то SDNN – суммарный показатель и отражает все периодические составляющие variability за время записи. Для того чтобы избежать искажения результатов, принято анализировать BPC по пятиминутной (короткие отрезки) или по 24 – часовой записи, причем последнее предпочтительней;

2. SDNNi – среднее значение стандартных отклонений NN интервалов, вычисленных по 5-ти минутным промежуткам в течение всей записи, для оценки variability с цикличностью менее 5 минут;

3. SDANN – стандартное отклонение средних значений NN интервалов, вычисленных по 5-ти минутным промежуткам в течение всей записи, для оценки низкочастотных компонентов variability;

4. RMSSD – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами, для оценки мощности высоких частот;

5. pNN50 – процент NN50 от общего за весь период записи числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50мс, для оценки коротковолновых колебаний.

6. Total F - общая мощность спектра variability интервалов R-R, мс^2 ;

7. LF - мощность спектра частот низкого диапазона (0,04 – 0,15 Гц) variability интервалов R-R, мс^2 ;

8. HF - мощность спектра частот высокого диапазона (0,15 – 0,4 (0,5) Гц) variability интервалов R-R, мс^2 ;

9. LF/HF - отношение мощностей спектра частот низкого диапазона и высокого диапазона.

Нормативные значения временных параметров BPC приведены в таблице 2.5.

Таблица 2.5

Нормативы значений временных параметров ВРС (рекомендации Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского Общества Стимуляции и Электрофизиологии, 1999г.).

Величина	Нормальные значения ($M \pm m$)
SDNN	141 ± 38 мс
SDNNi	60 ± 14 мс
SDANN	127 ± 34 мс
RMSSD	27 ± 11 мс
PNN50	$10 \pm 9,5\%$
Total F	3466 ± 1018 мс ²
LF	1170 ± 416 мс ²
HF	975 ± 203 мс ²
LF/HF	1,5-2,0

Длительное мониторирование АД (ДМ АД) выполняли всем обследуемым в течение 20-24 часов. Использовались портативные регистраторы производства фирмы «BP-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.) [39]. Перед проведением мониторирования проводили обязательный инструктаж с пациентом для корректного проведения исследования. Результаты автоматического анализа контролировались и редактировались для исключения ошибочных заключений. Изучаемые показатели сравнивали со значениями нормы:

- средние показатели систолического, диастолического, пульсового и среднего АД за сутки, день, ночь, мм рт.ст.; максимальные и минимальные значение АД и ЧСС за различные периоды суток. Средние значения АД в

течение суток могут определяться как среднее арифметическое, медиана или мода АД.

- среднесуточное пульсовое АД - менее 54 мм рт.ст.
- показатели «нагрузки давлением» - индекс времени гипертензии (ИВ) – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные периоды (обычно днем 140/90 мм рт.ст., ночью – 120/80 мм.рт.ст.), %. По различным данным, индекс времени у здоровых лиц не превышает 10 – 25% (значения нормы - ИВ общий для САД и ДАД менее 25%, дневной для САД менее 20%, для ДАД менее 15%, ночной для САД и ДАД менее 10%). Стабильная гипертензия диагностируется при индексе времени не менее 50% в дневное и ночное время; - индекс измерений (ИИ) – процент измерений выше пограничных значений, отражает частоту повышения АД за определенные временные интервалы; - индекс площади (ИП) – площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного АД и линией нормального АД. Данная величина зависит от времени и степени критического повышения АД, времени анализа, что необходимо учитывать при сравнительном анализе различных временных интервалов, например сон и бодрствование. Концепция нагрузки давлением была разработана с целью количественной оценки времени, в течение которого регистрируется повышенное АД.
- вариабельность систолического, диастолического, среднего и пульсового АД; Суточная вариабельность у здоровых составляет не менее 10% от среднего уровня САД и ДАД. У гипертоников она составляет в среднем 20-30 мм рт.ст. днем и 10-20 мм рт.ст. ночью.
- утренний подъем АД (величина и скорость утреннего подъема АД, индекс утренних часов); сюда включена величина утреннего подъема, его время, скорость. Наиболее изученный показатель – величина подъема, определяемая по разнице между максимальным и минимальным АД с 4 до 10 утра. Скорость утреннего подъема является интегральным показателем, зависящим от времени и величины роста АД.

Электрофизиологическое исследование сердца (ЭФИ) проводили методом чреспищеводной электрокардиостимуляции левого предсердия, в положении больного лежа, в специально оборудованном кабинете по общепринятой методике [19]. Использовали универсальный комплекс для проведения ЧП-ЭФИ «Астрокард» фирмы «Медитек», Россия. Применяли многополюсные электроды ПЭДСП 2 производства г. Каменец-Подольск. Электрод вводили через рот, без предварительной анестезии корня языка и под ЭКГ контролем устанавливали на уровне левого предсердия. Одновременно регистрировали стандартные отведения наружной ЭКГ и 3 отведения чреспищеводной ЭКГ. Исследование проводили не ранее чем через 3 часа после еды и 10-ти минутного отдыха на месте исследования. После введения электрода и периода стабилизации ритма записывали пищеводную и наружную ЭКГ. Оптимальная локализация электрода определялась по максимальной амплитуде и двухфазной форме зубца Р на чреспищеводной ЭКГ. Чреспищеводную стимуляцию проводили только больным с синусным ритмом. О синусном происхождении ритма свидетельствовали: частота возбуждения предсердий от 60 до 100 в минуту; зубец Р, положительный во II и отрицательный в AVR отведениях; постоянный интервал Р-Р. Программа чреспищеводной электрокардиостимуляции включала в себя исследование активности синусного узла, функции атриовентрикулярного соединения, электрофизиологических характеристик индуцируемых аритмий по общепринятым методикам [22, 47]. Электрическую стимуляцию предсердий начинали с частотой на 10 импульсов превышающей частоту собственного ритма обследуемого, которую с каждой стимуляцией увеличивали на 10 импульсов выше предыдущей до достижения 150 – 170 импульсов в минуту. Паузы между стимуляциями составляли 2 минуты, что соответствует общепринятой методике. Исследование проводили на исходном фоне и на фоне фармакологической вегетативной блокады сердца с использованием

обзидана в дозе 0,2 мг/кг и атропина в дозе 0,04 мг/кг. Определяли следующие показатели:

1. Исходную частоту сердечных сокращений - ЧСС исх, уд/мин.
2. Время восстановления функции синусного узла ВВФСУ, мс.
3. Корректированное время восстановления функции синусного узла КВВФСУ, мс. $KBBFCHY=BBFCHY - RR \text{ исх.}$
4. Антероградную атриовентрикулярную проводимость - точку Венкебаха – ТВ, имп/мин - скорость АВ-проведения и определяется при помощи учащающей стимуляции.
5. Эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения – ЭРП ABC, мс. Определяли путем программированной стимуляции. Для этого на фоне навязанного ритма определенной постоянной частоты наносили тестирующий импульс с меняющейся задержкой. ЭРП ABC = максимальный интервал St 1 - St 2, при котором St 2 не проводится на желудочки.
6. Аритмогенную уязвимость миокарда предсердий исследовали с помощью нанесения на левое предсердие пачки импульсов с частотой 600 импульсов в минуту, что соответствовало продолжительности межстимуляционного интервала, равного 100 сек. Продолжительность стимуляции составляла 5 секунд. Пачки стимулов наносились многократно с перерывом в 1 минуту до провоцирования нарушения ритма сердца, но не более 3-х раз. Пробу считали положительной при возникновении фибрилляции предсердий различной продолжительности.

Все вышеперечисленные показатели определяли дважды: до и на фоне фармакологической вегетативной блокады сердца обзиданом и атропином. После проведения чреспищеводной электрокардиостимуляции на исходном фоне и 15-ти минутного отдыха вводили обзидан струйно в дозе 0,2 мг/кг массы тела. Скорость введения не превышала 1 мг/мин. В течение 2 минут после окончания введения обзидана регистрировали ЭКГ и через 5 – 10

минут в/в вводили атропин в дозе 0,04 мг/кг массы тела в течение 1 – 2 минут.

Во всех международных публикациях к аббревиатуре показателей, полученных после фармакологической блокады, добавляется слово «observed», то есть наблюдаемый. Поэтому показатели, зарегистрированные на фоне фармакологической вегетативной блокады сердца, обозначили буквой «о», например, ВВФСУ_о, мс, КВВФСУ_о, мс, ТВ_о и т.д.

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).

Оценка сывороточных маркеров фиброза. В качестве показателей маркеров кардиального фиброза использовали количественное определение матриксной металлопротеиназы – 9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназ – 1 (ТИМП-1) и С-концевого пропептида коллагена I типа (P1CP) 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°C продолжалось не более 6 месяцев. Для анализа не использовались гемолизированные или липемические пробы. Уровни ММП-9, ТИМП-1, P1CP в крови измеряли, используя ферментные иммунологические тест-системы.

Для оценки уровня **ММП-9** применяли набор реагентов «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрия).

Анализ проводят в несколько стадий. Первоначально человеческая ММП-9, присутствующая в опытных образцах сыворотки, связывается с моноклональными антителами к человеческой ММП-9, адсорбированными в ячейках микропланшета. «Детектирующие» поликлональные антитела к

ММП-9 связывают молекулы человеческой ММП-9, захваченные первыми антителами. После инкубации при промывке из ячеек удаляются не связавшиеся вторые анти-ММП-9 антитела. Далее в ячейки добавляется конъюгат моноклональных мышиных анти-антител и после инкубации и промывки удаляется не связавшийся ферментный конъюгат. На следующем этапе в ячейки добавляется субстратный раствор, дающий при взаимодействии с ферментным комплексом окрашивание. Реакция останавливается добавлением кислоты и по интенсивности окраски измеряется концентрация человеческой ММП-9. Предел чувствительности данного набора составляет 0,8 нг/мл. В образцах сывороток практически здоровых людей, выбранных случайным образом, уровни ММП-9 лежат 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). Анализ также проводится в несколько этапов. На 1 этапе антитела к ТИМП-1, адсорбированные в ячейках планшета, связываются с ТИМП-1, присутствующей в образцах. Добавляемые биотинилированные анти-ТИМП-1 антитела связываются с ТИМП-1, захваченным сорбированными в лунках антителами. После инкубации и промывки из ячеек удаляется не связавшийся биотиновый конъюгат анти-ТИМП-1, и добавляется конъюгат стрептавидин-пероксидаза. После инкубации удаляется не связавшийся конъюгат и добавляется субстратный раствор, образующий при взаимодействии с ферментным комплексом окрашивание. Интенсивность окраски прямо пропорциональна концентрации ТИМП-1. Предел чувствительности для данного набора составляет 10 пг/мл. В образцах сывороток практически здоровых людей, выбранных случайным образом, уровни ТИМП-1 лежат в диапазоне 11-743 нг/мл, средний уровень 172 нг/мл.

Определение **РІСР** проводилось с использованием диагностического набора «Metra CІРС EІA Kit» (Quidel Corporation, США) методом ИФА.

Метод основан на «сэндвич» иммуноферментном анализе в микропланшетном формате, с использованием моноклональных анти – СІСР антител, иммобилизованных в лунках микропланшета, кроличьей анти-СІСР антисыворотки, конъюгата козьих антикроличьих антител с щелочной фосфотазой и субстрата рNPP для количественного определения СІСР в человеческой сыворотке. Антитела к СІСР обладают 100% перекрестной реактивностью с СІСР сыворотки крови человека. Минимально определяемый с помощью набора уровень составляет 0,2 нг/мл. При анализе образцов сыворотки взрослых людей старше 25 лет, с помощью данного набора, полученные значения лежат в диапазоне 69 – 163 нг/мл.

Оценка сывороточных маркеров воспаления. Использовалось количественное определение фактора некроза опухоли-альфа - ФНО- α , интерлейкина-1 β - ИЛ-1 β , интерлейкина-6 - ИЛ-6, интерлейкина-17 - ИЛ-17, С-реактивного протеина – СРП.

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

На первом этапе исследуемые и контрольные образцы инкубируются и связываются с иммобилизованными антителами. Далее связавшийся ФНО- α взаимодействует с конъюгатом №1 (биотинилированные моноклональные антитела к ФНО- α человека). Несвязавшийся конъюгат удаляется отмывкой. На третьей стадии конъюгат №1 связывается с конъюгатом №2 (конъюгат

пероксидазы хрена со стрептавидином). После отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяется цветной реакцией с субстратом пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена-тетраметилбензидина. Реакция останавливается добавлением стоп-реагента. Для учета результатов измеряется оптическая плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Набор стандартов при ФНО-альфа используется для построения калибровочной кривой, по которой рассчитываются концентрации цитокина в образцах. Диапазон измеряемых концентраций 0-250 пг/мл, чувствительность не превышает 2пг/мл. 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). Метод основан на образовании иммунного комплекса СРП со специфической антисывороткой, вследствие чего увеличивается оптическая плотность раствора. Увеличение абсорбции света с длиной волны 340 нм после добавления антисыворотки прямо пропорционально концентрации СРП в пробе. Чувствительность метода/нижний предел определения – 0,24 нг/мл, специфичность – менее 0,017нг/мл.

Уровни **ИЛ-6, ИЛ-1 β , и ИЛ-17** определяли с помощью набора реагентов «ИЛ-6-ИФА-Бест» код А-8768, «ИЛ-1 β -ИФА-Бест» код А-8766, «ИЛ-17-ИФА-Бест» код А-8778 (ЗАО Вектор-Бест, Новосибирская область, пос. Кольцово) методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич» – варианте иммуноферментного анализа. Анализ проводят в три стадии. На первой стадии исследуемые и контрольные образцы инкубируют в лунках с иммобилизованными антителами. Далее связавшийся интерлейкин взаимодействует при инкубации с конъюгатом №1 (антитела к интерлейкину человека с биотином), несвязавшийся конъюгат удаляют отмывкой. На

третьей стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует при инкубации с конъюгатом №2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата №2 определяют цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливают добавлением стоп-реагента и измеряют оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450нм. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна количеству содержащегося в образце интерлейкина.

Диапазон измеряемых концентраций ИЛ-6 0–300 пг/мл,
чувствительность анализа – 0,5 пг/мл.

Диапазон измеряемых концентраций ИЛ-1β 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.

Методы гистологического исследования

Морфологические исследования были выполнены в 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).

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.

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 обезжиривали 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.

Таблица 2.6

Гистологические и гистохимические методы, использованные в работе для светоптического исследования образцов ушек левого предсердия

Методика окрасивания	Выявляемые гистологические структуры
Гематоксилином и эозином	Обзорная микроскопия
Пикрофуксином по ван Гизону	Коллагеновые волокна, гладкомышечные клетки

Для окрасивания микропрепаратов применяли растворы красителей, приготовленные общепринятыми методами. Методы окрасивания депарафинированных срезов для световой микроскопии, использованные в работе, приведены в таблице 2.6.

Методы морфометрического анализа

Материал для морфометрических исследований брали из основания, верхушки и срединной части ушка левого предсердия, фиксацию материала и приготовление гистологических препаратов осуществляли по общепринятым методикам (описанным выше), срезы окрасивали гематоксилином и эозином.

Количественный (морфометрический) 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.

Морфометрический анализ включал измерение диаметра мышечных волокон и толщины эндокарда. Измеряли линейные размеры гистологических объектов при помощи окуляр-микрометра. Подсчет количества клеток, измерение их размеров – при помощи специализированного программного пакета BioVision.

Методы иммуногистохимического исследования

В полученных образцах исследовали экспрессию маркеров: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), нуклеарного фактора каппа В (NFkB), трансформирующего фактора роста- $\beta 3$ (ТРФ- $\beta 3$), металлопротеиназы-9 (ММР-9) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) позитивных клеток в оболочках сердца в верхушке, срединной части и

основании ушка левого предсердия при увеличении $\times 1500$ в 10-20 полях зрения. Выраженность экспрессии маркеров оценивали полуколичественным методом – «в крестах», просматривая подряд поля зрения под микроскопом (от 10 до 20 в каждом гистологическом срезе). В зависимости от интенсивности окрашивания поля зрения относили к 4-м группам: с отрицательной реакцией (-), слабоположительной (+), положительной (++) и резко положительной (+++).

С целью иммуногистохимического исследования биоптатов применяли следующие реагенты: Polyclonal Rabbit Antibody to Fas Ligand, cat. # RP 142, Positive Control: Prostate, Cellular Localization: Cytoplasmic, cell membrane; Rabbit Monoclonal Antibody to Human EGFR, cat. # RMAB 020, Isotype: IgG Clone: SP9, Positive Control: Placenta, Lung Cellular Localization: Cytoplasmic, cell membrane; Polyclonal Rabbit Antibody to Transforming Growth Factor $\beta 3$ (TGF $\beta 3$), cat. # RP 148, Positive Control: Placenta, Cellular Localization: Cytoplasmic; Rabbit Monoclonal Antibody to Human p53 Protein, cat. # RMAB 016, Isotype: IgG, Clone: SP5, Positive Control: Colon carcinoma, Cellular Localization: Nuclear; Polyclonal Rabbit Antibody to NF kappa B p65, cat. # RP 127, Positive Control: Prostate, placenta, Cellular Localization: Cytoplasmic; Monoclonal Mouse Antibody to Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), cat. # Mob 458, Isotype: IgG1, Clone: 28401.111, Positive Control: Spleen, Cellular Localization: Cell membrane, Extracellular; Polyclonal Antibody to Gastrin, cat. # RP 044, Positive Control: Stomach, Cellular Localization: Cytoplasmic (Diagnostic BioSystems, USA).

Также в наших исследованиях мы использовали полный диагностический набор компании Diagnostic BioSystems (USA), предназначенный для проведения экспериментальных исследований и систему визуализации KP50L (Diagnostic BioSystems, USA). Парафиновые срезы наклеивали на стекла, обработанные специализированным адгезивным покрытием (Diagnostic BioSystems, USA).

Панель антител, использованная в иммуногистохимическом исследовании, приведена в таблице 2.7.

С целью восстановления антигенных детерминант после формалиновой фиксации депарафинизированные срезы подвергали нагреванию [44]. Для этого срезы помещали в 0,01 М цитратный буфер с pH 6,0 и кипятили в течение 20-30 минут.

Таблица 2.7

Панель антител, использованная в иммуногистохимическом исследовании

МКАТ/ПКАТ*	Клон	Рабочее разведение
NFkB p65	Polyclonal antibody	1:50
ФНО- α	Clone: 28401.111	1:50
ТРФ- β 3	Polyclonal antibody	1:50
ММР-9	Polyclonal antibody	1:50
ТИМП-1	Polyclonal antibody	1:50

* моноклональные антитела/поликлональные антитела

После остывания срезы помещали в трис-буфер (pH-7,5) на 5 минут, затем обрабатывали 0,3% раствором перекиси водорода (пероксидазный блок), после чего следовала инкубация с первичными антителами 10-30 минут во влажной камере. Перед использованием концентрированные антитела разводили растворителем антител (Primary Antibody Diluent, Diagnostic BioSystems, USA) в титре 1:50, согласно инструкции фирмы-производителя. При проведении иммуногистохимических исследований использовали позитивные контроли, рекомендованные фирмой-производителем.

Затем срезы трехкратно промывали в трис-буфере, после чего подвергали экспозиции с вторичными антителами (мышинные и кроличьи биотинилированные антитела) (Diagnostic BioSystems, USA) в течение 10 минут, промывали в трис-буфере, обрабатывали конъюгированным с пероксидазой стрептавидином в течение 10 минут и подвергали

окрашиванию DAB+ (3,3'-диаминобензидин) (Diagnostic BioSystems, USA) в течение 1-2 минуты, не допуская появления фонового окрашивания, промывали в 2-3 порциях дистиллированной воды 10-15 минут и докрашивали гематоксилином Майера. Срезы заключали в канадский бальзам и исследовали в проходящем свете микроскопа при увеличении $\times 400$. При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали по появлению коричневого окрашивания. Просмотр и фотографирование микропрепаратов осуществляли на микроскопе Micros 50, Австрия с использованием цифровой фотокамеры для микроскопа CAM V200, Vision (Австрия).

Количество выполненных иммуногистохимических исследований представлено в таблице 2.8.

Таблица 2.8

Количество выполненных иммуногистохимических исследований

МКАТ/ПКАТ*	Количество выполненных исследований
NFkB p65	109
ФНО- α	109
ТРФ- $\beta 3$	109
ММР-9	109
ТИМП-1	109

* моноклональные антитела/поликлональные антитела

2.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных проводилась с помощью статистического пакета Statistica 6.1 [36].

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 использовалось оценивание 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, для оценки их диагностической эффективности и расчета пороговых значений использовался ROC-анализ. 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.

ГЛАВА 3

ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРОЗА, ВОСПАЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА

3.1 Характеристика сывороточных показателей фиброза и воспаления

Исследовались показатели фиброза и воспаления у больных с «идиопатической» ФП, ФП на фоне АГ, ФП на фоне ИБС в сочетании с АГ, ФП на фоне ИБС без АГ, а также у пациентов с изолированной АГ, изолированной ИБС и практически здоровых (Таблица 3.1).

При анализе значений ММП-9 в сравниваемых группах было выявлено, что данный показатель значительно отличается от контрольной группы у пациентов, имеющих ишемическую болезнь сердца (Рис. 3.1). Так, в группах с сочетанием ИБС, АГ и ФП а также ИБС с ФП без гипертонии его значения составили 115,6 [85; 126] нг/мл ($p=0,0001$), и 106,4 [72,2; 131,1] нг/мл ($p=0,0003$) соответственно, у пациентов с изолированной ИБС без АГ и ФП – 107,6 [92,3; 119,5] нг/мл ($p=0,0003$). При этом, его уровень у пациентов с сочетанием АГ и ФП, чистой АГ без нарушений ритма и идиопатической фибрилляции практически не отличались от уровня ММП-9 в группе сравнения и составили 22,2 [19,0; 24,3] нг/мл ($p=0,3$); 23,2 [21,3; 25,4] нг/мл ($p=0,4$) и 22,11 [19,9; 25,4] нг/мл ($p=0,4$). При сопоставлении групп между собой были выявлены следующие особенности: пациенты с ИФП, АГ и сочетанием АГ и ФП имели достоверно меньшие значения ММП-9, чем больные в группах с ИБС, как с сочетанием с АГ и нарушениями ритма, так и без них. При этом группы без ИБС не имели достоверных отличий друг от друга. Значения ММП-9 в группах с ИБС были максимальными у больных с АГ и ФП, чуть меньшими у пациентов с изолированной ИБС и ИБС с ФП, достоверных отличий между ними получено также не было.

Таким образом, при наличии ИБС наблюдается более высокий уровень ММП-9, дополнительнымиотягчающими факторами, вероятно, можно

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

Таблица 3.1

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 ²⁻⁷ p ³⁻⁷	p ⁴⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	p ¹⁻⁵ p ¹⁻⁶ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ²⁻⁶ p ³⁻⁴ p ³⁻⁵	p ³⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ⁴⁻⁶ 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 0,2 0,001	0,003 0,7 0,003	0,9 0,001 0,001 0,001	0,4 0,001 0,001 0,001	0,1 0,001 0,7 0,001	0,5 0,003 0,8 0,001
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 0,6 0,0001	0,02 0,1 0,007	0,7 0,001 0,001 0,001	0,2 0,001 0,001 0,001	0,4 0,005 0,001 0,001	0,001 0,001 0,7 0,001
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 0,08 0,001	0,001 0,04 0,001	0,9 0,001 0,001 0,001	0,4 0,001 0,001 0,001	0,9 0,001 0,1 0,001	0,9 0,001 0,5 0,001
PCRP, 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 0,005 0,001	0,001 0,002 0,001	0,05 0,001 0,001 0,03	0,05 0,001 0,001 0,03	0,4 0,5 0,4 0,002	0,7 0,003 0,5 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 0,1 0,001	0,001 0,001 0,001	0,9 0,000 0,002	0,4 0,004 0,0002 0,02	0,7 0,06 0,1 0,000	0,01 0,006 0,4 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]	0,001 0,001 0,001	0,001 0,001 0,001	0,9 0,4 0,7	0,0005 0,01 0,3 0,7	0,006 0,04 0,3 0,000	0,001 0,01 0,1 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 0,3 0,001	0,005 0,7 0,2	0,3 0,008 0,2	0,7 0,8 0,0001 0,01	0,1 0,2 0,01 0,001	0,01 0,08 0,5 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 0,00406 0,006	0,02 0,4 0,05	0,2 0,3 0,6	0,008 0,2 0,5 0,05	0,001 0,005 0,2 0,001	0,05 0,001 0,6 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	0,9 0,1 0,9 0,4 0,04 0,3
---------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	--

Примечание:

р

–

критерий

Манна-Уитни

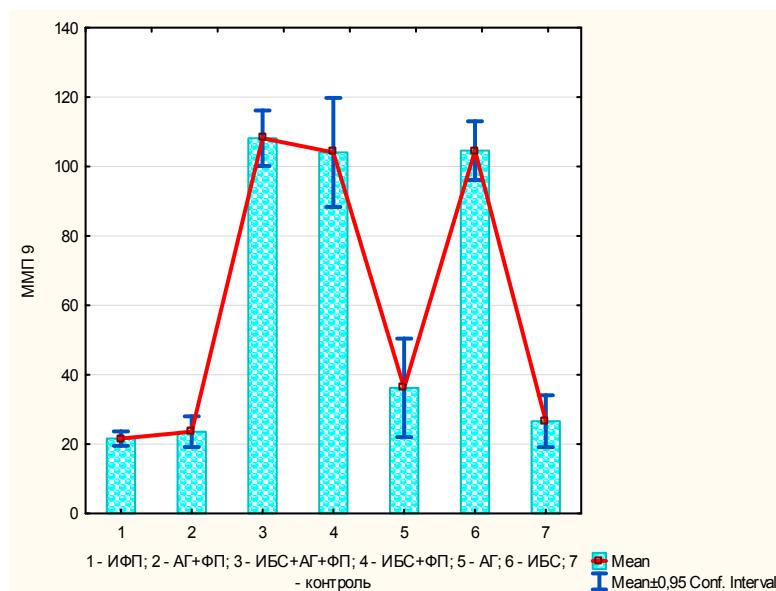


Рис. 3.1. Значения ММП-9 в подгруппах с аритмией и в группах сравнения считать присутствие у пациента ФП и АГ и каждое состояние суммарно усугубляет нарушения обмена ММП-9.

При анализе значений показателя ТИМП-1 получена несколько иная картина. По уровню ТИМП-1 была выявлена обратная зависимость, что сопоставимо с немногочисленными литературными данными – значения ММП-9 и ТИМП-1 обратно пропорциональны [308]. В нашем исследовании было выявлено, что уровень ТИМП-1 был максимален у здоровых 496,8 [419,7; 542] нг/мл; даже несколько выше, чем в группе сравнения - в группах пациентов с изолированной АГ и идиопатической фибрилляцией (537 [492,5; 611] нг/мл, $p=0,7$ и 516 [485; 542,7] нг/мл, $p=0,4$, различия не были достоверными; значения ТИМП-1 в группе с АГ и ФП были практически идентичны с контрольной группой – 495,5 [395,6; 655] нг/мл, $p=0,6$ и, наконец, наиболее низкие значения ТИМП-1 были получены опять же в группах с ИБС – у больных с изолированной ИБС и ИБС с ФП они составили 404,4 [383,7; 434] нг/мл, $p=0,003$ и 406 [367; 430] нг/мл, $p=0,003$ соответственно. Хуже всего выглядели результаты у больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП, у них уровень ТИМП-1 был равен 359,5 [295; 411] нг/мл, $p=0,0001$ (Рис. 3.2). При парном сравнении групп между собой выявлены следующие особенности: больные с ИФП достоверно отличались от пациентов с изолированной ИБС ($p=0,0001$), от больных с сочетанием ИБС и

ФП ($p=0,00005$) и от группы с ИБС, АГ и ФП ($p=0,0001$). Группа с ФП и АГ достоверно отличалась от группы с ИБС, АГ и ФП ($p=0,0001$) и от группы с изолированной ИБС ($p=0,0004$). Больные с изолированной АГ имели также достоверно меньшие значения ТИМП-1, чем в группах с ИБС ($p=0,00001$), ИБС и ФП ($p=0,00008$) и ИБС, ФП, АГ ($p=0,0001$). Группы с ИБС также достоверно отличались друг от друга: наихудшие показатели были в группе с сочетанием ИБС, АГ и ФП ($p=0,0001$ для группы с сочетанием ИБС И ФП и $p=0,001$ для больных с чистой ИБС).

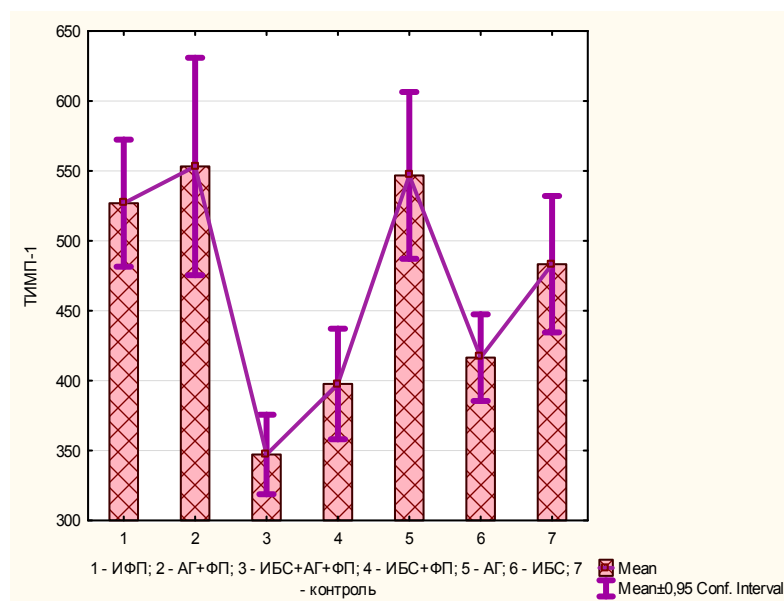


Рис. 3.2. Значения ТИМП-1 в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

Таким образом, по данному показателю прослеживается та же зависимость, что и по ММП-9: худшие значения, в данном случае наименьшие, выявлены в группах пациентов с ИБС, причем АГ и ФП также в данном случае выступают в роли усугубляющих факторов.

По уровню PСР все изученные нами группы достоверно отличались от контроля (Рис. 3.3). Его значения были максимальны у пациентов с изолированной ИБС и составили 176,4 [105; 205,8] нг/мл, $p<0,001$; с сочетанием ИБС и ФП – 174,1 [150; 243] нг/мл, $p<0,001$, и при ИБС, АГ и ФП – 163,2 [128,4; 253] нг/мл, $p<0,001$, несколько меньшие, но достоверно отличные от контроля значения были выявлены у пациентов с артериальной гипертонией, если при чистой АГ уровень PСР составил 118,8 [58,8; 171,6]

нг/мл, $p=0,001$, то при АГ с ФП он был 133,2 [64,8; 224,4] нг/мл, $p=0,005$. Наиболее низкие значения были выявлены в группе пациентов с идиопатической ФП, они составили 84 [55; 100,8] нг/мл, $p=0,02$, но и их уровень также достоверно был выше, чем у здоровых лиц.

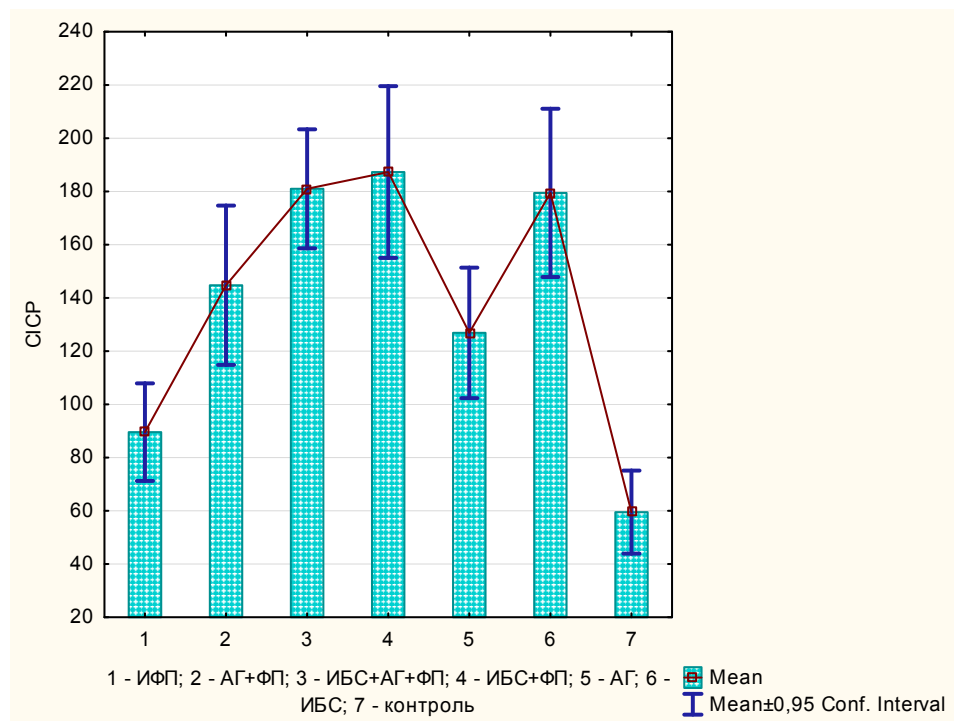


Рис. 3.3. Значения PAPP-A в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

При сопоставлении групп между собой уровень PAPP-A достоверно отличался у пациентов с ИФП от больных с ИБС, АГ и ФП ($p<0,001$) и от больных с ИБС и ФП ($p<0,001$) и от пациентов с изолированной ИБС ($p<0,001$). Его уровень в этой группе был меньше, чем у больных с АГ, АГ и ФП, но различия между группами были недостоверны. Также группа больных с АГ и ФП достоверно отличалась от группы с ИБС и ФП и ИБС, АГ и ФП ($p=0,003$ для обоих случаев), наконец, пациенты с АГ имели достоверно меньший уровень проколлагена, чем больные с ИБС и ФП, ИБС, ФП и АГ и изолированной ИБС ($p=0,03$, $p=0,02$, $p=0,01$).

Таким, образом, уровень проколлагена был больше нормы во всех группах, полярными по его значениям в сравнении с нормой выглядели группы с ИБС, причем его уровень был даже выше в группе с изолированной ИБС, чем в группах с сочетанием ИБС, АГ и ФП. Артериальная гипертензия и

фибрилляция (как при АГ, так и идиопатическая), также приносили свой вклад в повышение проколлагена.

Для уточнения справедливости полученных данных некоторые авторы [92] рекомендуют рассчитывать соотношение ММП-9 и ТИМП-1 (Рис. 3.4).

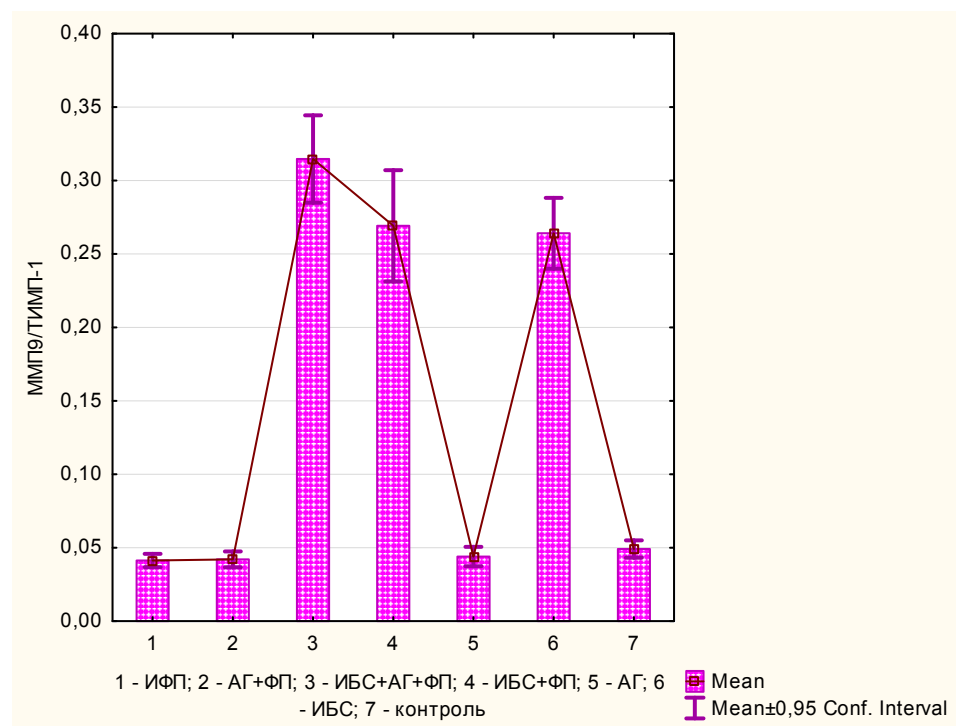


Рис. 3.4. Значения ММП9/ТИМП-1 в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

В нашем исследовании в группе здоровых он составил 0,05 [0,04; 0,06] и достоверно не отличался от значений у пациентов с ИФП (0,044 [0,04; 0,05], $p=0,09$), с сочетанием АГ и ФП (0,042 [0,03; 0,05], $p=0,08$) и был достоверен у больных с изолированной АГ (0,04 [0,03; 0,06], $p=0,04$). У пациентов с ИБС были получены более высокие значения данного показателя: он был максимальным у пациентов с сочетанием ИБС, АГ и ФП и составил 0,29 [0,2; 0,35], $p<0,001$, несколько меньшим у больных с сочетанием ИБС и ФП без АГ и с изолированной ИБС (0,27 [0,23; 0,32], $p<0,001$ и 0,26 [0,21; 0,29], $p<0,001$), соответственно. При сопоставлении групп между собой было выявлено, что достоверно индекс отличался в группе с ИФП от всех групп с ИБС ($p^{1-3}=0,0001$, $p^{1-4}=0,0001$, $p^{1-6}=0,001$). У пациентов с АГ, как с ФП, так и без нее, он также был достоверно ниже, чем

у больных в группах с ИБС ($p^{2-3}=0,000$, $p^{2-4}=0,000$, $p^{2-6}=0,000$, $p^{3-5}=0,000$, $p^{4-5}=0,0009$, $p^{5-6}=0,000$).

Таким образом, при анализе показателей фиброза выявлено, что значения ММП-9, СІСР и коэффициента ММП-9/ТИМП-1 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. наличие аритмии и АГ ухудшает показатели. Уровень ТИМП-1 обратно пропорционален уровню ММП-9 и проколлагена и наименьший в тех же группах. В группах с идиопатической ФП и сочетанием АГ и ФП и изолированной АГ достоверно выше были лишь значения проколлагена, уровни ММП-9 и ТИМП-1 не отличались как от группы сравнения, так и при сравнении этих групп между собой.

Исследованы воспалительные тесты у пациентов основной группы и групп сравнения.

Так, уровень ФНО- α в исследуемых группах достоверно отличался от группы контроля (1,4 [1; 2] пг/мл): его концентрация была наибольшей у пациентов с сочетанием АГ, ФП и ИБС - 5,6 [4,1; 9,1] пг/мл, $p<0,001$; у больных с изолированной ИБС и с сочетанием ИБС и ФП без АГ она составила, соответственно, 4,8 [2,2; 6,6] пг/мл и 4,9 [3,1; 7,0] пг/мл ($p<0,001$); более низкий уровень имели пациенты с сочетанием АГ и ФП и с изолированной АГ (2,6 [0,25; 6,8] пг/мл и 2,3 [1,6; 4,8] пг/мл, $p=0,1$ для первой группы и $p=0,001$ для второй). Минимальный уровень ФНО- α наблюдался в группе с идиопатической ФП, он составил 1,9 [1,6; 3,8] пг/мл л ($p=0,04$) – Рис. 3.5.

При сравнительном сопоставлении значений ФНО- α в группах были выявлены следующие особенности: пациенты с ИБС, АГ и ФП а также группа с сочетанием ИБС и ФП значимо отличались не только от группы с идиопатической ФП ($p=0,002$; $p=0,004$), но и от групп с

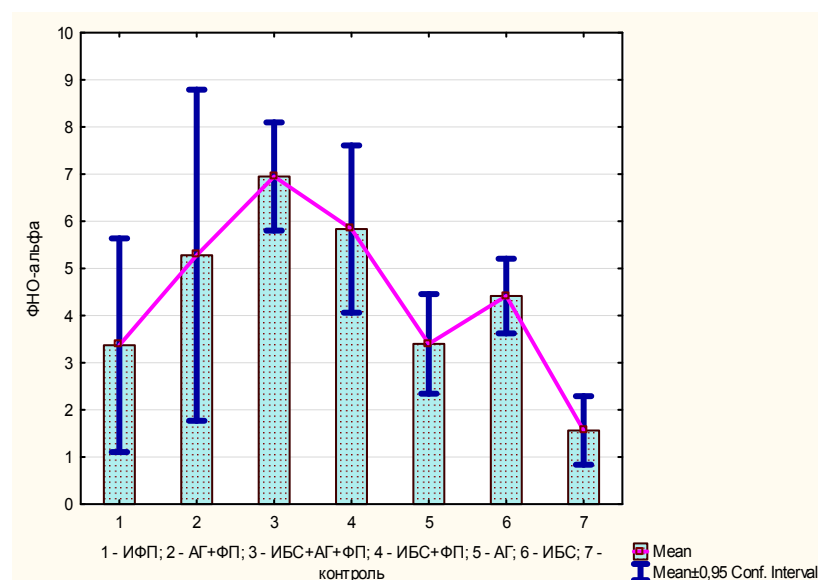


Рис. 3.5. Значения ФНО- α в подгруппах с аритмией и в группах сравнения изолированной АГ и АГ в сочетании с ФП ($p^{3-5}<0,001$; $p^{2-3}=0,0005$; $p^{2-4}=0,02$; $p^{4-5}=0,0006$). В когорте больных с сочетанием АГ и ФП, а также АГ без ФП и идиопатической ФП значимых отличий найдено не было. Таким образом, прослеживается тенденция к повышению маркера у больных с сочетанной патологией (наличие ИБС ухудшает значения ФНО- α) и присутствием мерцательной аритмии.

Концентрация СРП у обследуемых лиц не превышала 10,0 мг/л, что говорит об отсутствии острого воспаления и обострения хронического заболевания, травмы и др. Уровень СРП у пациентов был достоверно выше во всех исследуемых группах, чем в группе контроля. Так, в группе с ИФП он составил 4,0 [3,1; 4,9] пг/мл, $p<0,001$. При сопоставлении с группами с патологией он был ниже, но не достоверно, чем у больных с АГ и ФП (4,2 [2,4; 5,4] пг/мл), $p=0,9$; с АГ, ИБС и ФП (4,3 [3,2; 5,4] пг/мл, $p=0,4$; с ИБС и ФП – 4,0 [2,4; 5,1] пг/мл, $p=0,7$; и достоверно отличался от изолированных АГ и ИБС (2,8 [1,4; 3,7] пг/мл, $p=0,005$; 3,2 [2,2; 3,4] пг/мл, $p=0,001$, соответственно). Больные с сочетанием ИБС, АГ и ФП; АГ и ФП; ИБС и ФП не имели статистически значимых различий между собой по данному показателю ($p^{2-3}=0,3$; $p^{2-4}=0,7$), однако худшие значения были в группе с сочетанием АГ и ФП и ИБС, АГ и ФП. Таким образом, наличие ФП ухудшало значения СРП у больных с АГ в сравнении с пациентами с

изолированной АГ ($p=0,006$). Достоверно отличалась и группа с сочетанием АГ, ИБС и ФП от группы с АГ ($p<0,001$) и с ИБС ($p=0,001$). В группе с ИБС и ФП без АГ были найдены достоверные отличия от группы с изолированной АГ ($p=0,01$), а вот от «чистой» ИБС достоверных отличий найдено не было ($p=0,1$), также как и между пациентами с АГ и ИБС ($p=0,1$). Таким образом, у обследованных больных уровень СРП значимо отличался не только от контрольной группы, но и в группах между собой – с большим уровнем СРП были ассоциированы артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий в сочетании между собой (рисунок 3.6). Также пациенты с ИФП имели повышенный уровень СРП.

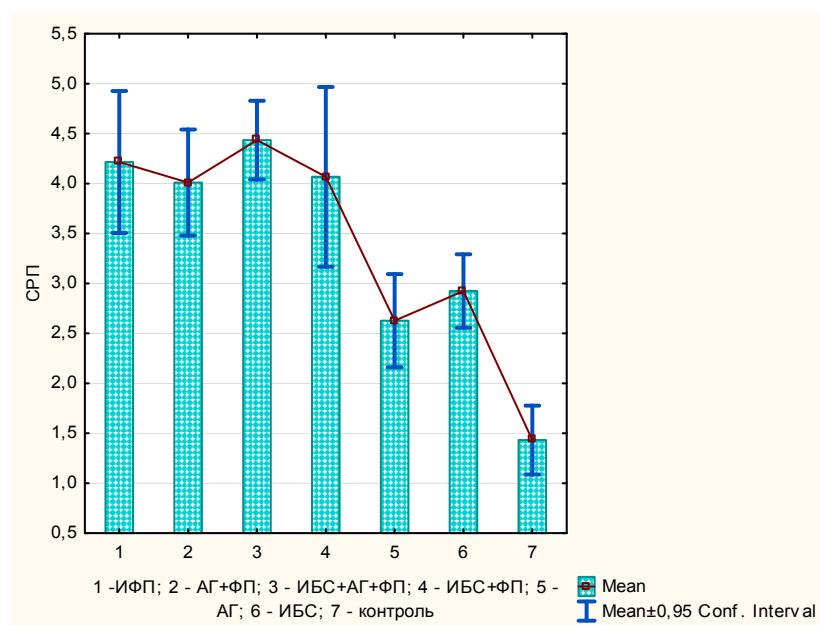


Рис. 3.6. Значения СРП в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

В исследуемых группах проанализированы уровни интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17. Наиболее интересные результаты получены по ИЛ-6, уровень которого достоверно отличался от группы здоровых (1,5 [1,1; 1,8] пг/мл) у больных с сочетанием АГ и ФП и составил 5,2 [1,9; 8,0] пг/мл, $p=0,0006$; у пациентов с ИБС, АГ и ФП – 3,8 [1,3; 9,8] пг/мл, $p=0,006$, при ИБС и ФП – 2,9 [1,4; 4,0] пг/мл, $p=0,02$, и у пациентов с ИБС – 3,24 [0,8; 4,4] пг/мл, $p=0,05$. У пациентов с идиопатической ФП уровень интерлейкина был выше, чем в группе контроля, однако отличие не было достоверным, его уровень составил 5,1 [1,1; 6,9] пг/мл, $p=0,08$. У пациентов с АГ уровень ИЛ-6

был несколько ниже, чем в группе контроля и составил 1,4 [1,1; 1,9] пг/мл, $p=0,4$. Таким, образом, наличие ИБС меньше влияло на уровень данного показателя, нежели ФП и АГ (Рис. 3.7).

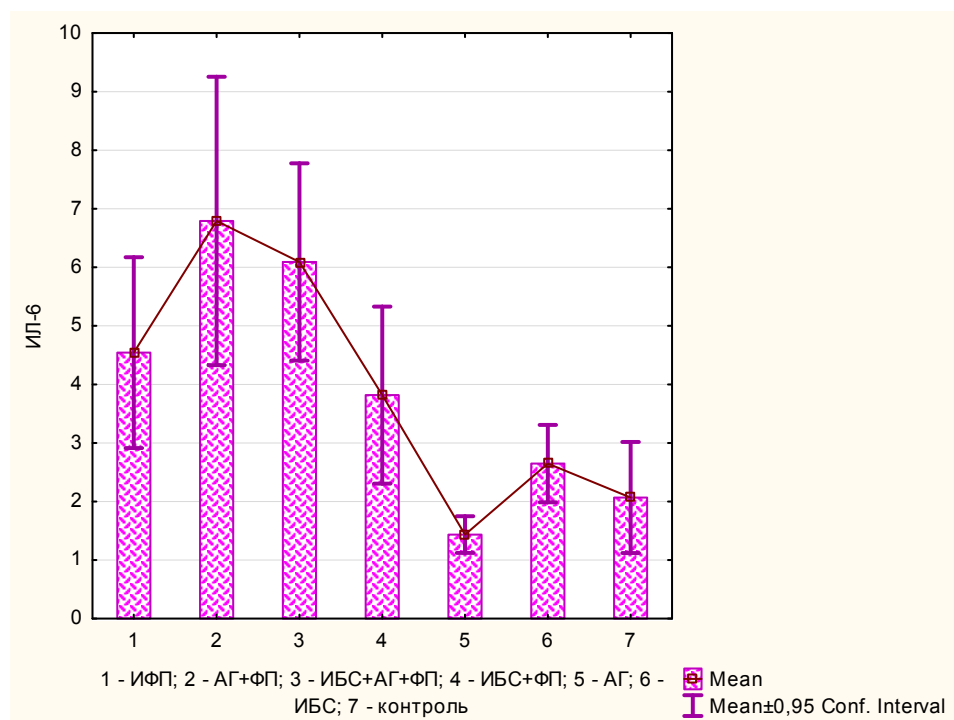


Рис. 3.7. Значения ИЛ-6 в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

По ИЛ-1 β у пациентов с идиопатической ФП его уровень был даже ниже, чем в группе контроля – 2,2 [1,0; 4,0] пг/мл и 2,3 [1,6; 2,7] пг/мл соответственно, $p=0,4$; у больных с сочетанием АГ, ФП и ИБС и ИБС с ФП уровень ИЛ-1 β достоверно отличался от показателей контрольной группы и составил 4,1 [3,1; 4,7] пг/мл, $p=0,000$ и 3,8 [1,3; 9,8] пг/мл, $p=0,005$. В других группах (с изолированной АГ и ИБС без АГ и нарушений ритма достоверных отличий с группой сравнения получено не было, уровень интерлейкина также был ниже, чем в группе контроля.

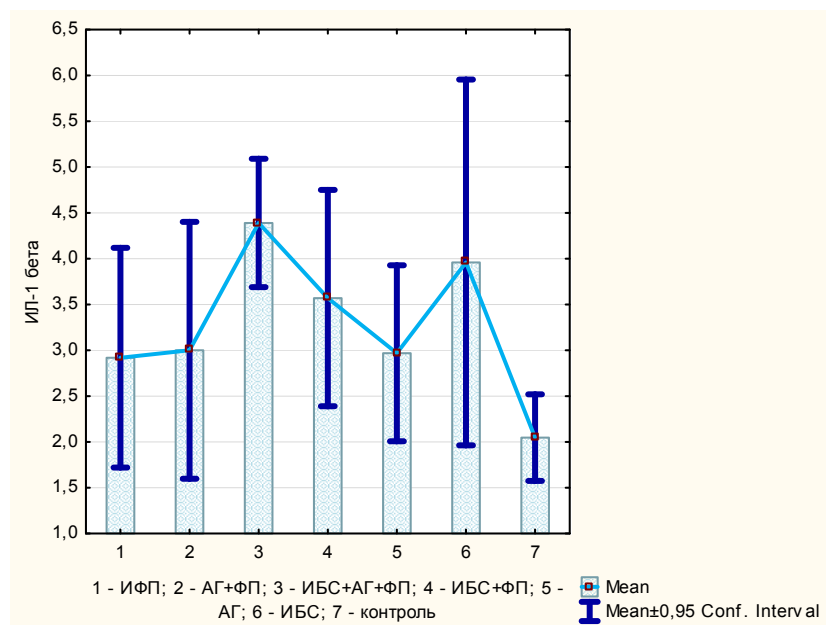


Рис. 3.8. Значения ИЛ-1 β в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

При сопоставлении групп с патологией друг с другом были выявлены следующие особенности: достоверно отличался лишь уровень ИЛ-1 β у больных с идиопатической ФП от АГ и ФП – 1,3 [0,4; 4,2] пг/мл, $p=0,008$; от АГ и ФП отличались АГ, ФП и ИБС, $p=0,0001$; ИБС и ФП – 3,1 [2,2; 4,0] пг/мл, $p=0,01$ (Рис. 3.8). Также группа с ФП, АГ и ИБС достоверно отличалась в меньшую сторону от изолированной ИБС ($p=0,01$). Таким образом, повышение уровня ИЛ-1 β было ассоциировано с наличием стабильной стенокардии у пациентов изучаемых групп.

При анализе значений ИЛ-17 (Рис.3.9) выявлены следующие тенденции: во-первых, у многих участников исследования он был равен 0, поэтому его значения приведены не только как медианы, но и как средние. Его уровень не отличался достоверно в группах с фибрилляцией предсердий и без нее от группы сравнения.

Так, у пациентов с сочетанием АГ и ФП он составил $0,4 \pm 1,7$ пг/мл против $1,32 \pm 2,85$ пг/мл, $p=0,2$; в группе с сочетанием АГ, ФП и ИБС он был

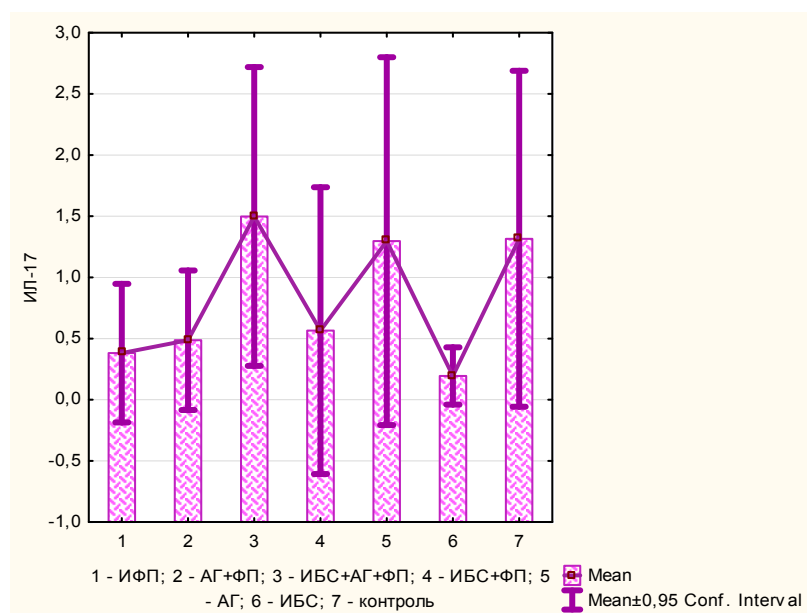


Рис. 3.9. Значения ИЛ-17 в подгруппах с аритмией и в группах сравнения равен $0,49 \pm 1,24$ пг/мл, $p=0,8$ и, наконец, в группе ИБС и ФП – $1,5 \pm 4,25$ пг/мл, $p=0,8$. Группы с изолированными АГ и ИБС с ФП отличались, но не значимо от контроля по уровню ИЛ-17 и составили $1,3 \pm 4,09$ пг/мл и $0,56 \pm 2,71$ пг/мл, $p=0,3$ и $0,1$ соответственно. Таким образом, фибрилляция предсердий, АГ и ИБС, не характеризовалась повышенной продукцией ИЛ-17, хотя он принадлежит к семейству провоспалительных цитокинов, проявляет синергизм с ФНО- α и ИЛ-1 β , и способствует деградации коллагенового матрикса.

Таким образом, при анализе активности воспалительных маркеров выявлено, что у пациентов с ИБС уровни таких показателей, как СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β были достоверно выше в сравнении как с группой контроля, так и в группах с идиопатической ФП и у больных с артериальной гипертонией. При этом прослеживается четкая связь – ухудшение показателей происходит при присоединении к ИБС фибрилляции предсердий, и особенно при их сочетании с АГ. Уровень ИЛ-6 был достоверно выше, наоборот, в группах с ФП (ИФП и ФП+АГ), 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.

Таблица 3.2

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (Ме [25; 75])

Показатель	Стеноз менее 50% n=32	Стеноз 50-74% n=21	Стеноз 75% и более, окклюзия n=51	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	104,1 [85; 121,1]	103,4 [84,8; 122,1]	116,1 [94,9; 129,3]	0,7 0,04 0,03
ТИМП -1, нг/мл	394 [349,1; 422,9]	398,7 [360,8; 417,5]	386,0 [335,5; 425,3]	0,3 0,4 0,1
ММР- 9/ТИМП-1	0,26 [0,2; 0,3]	0,27 [0,25; 0,29]	0,29 [0,22; 0,35]	0,6 0,02 0,01
РІСР, нг/мл	148,2 [108,0; 177,8]	165,1 [128,4; 253,2]	174 [138; 254]	0,06 0,001 0,2
СРП, мг/л	3,2 [2,9; 5,1]	4,2 [3,5; 5,2]	3,7 [2,8; 4,3]	0,3 0,9 0,6
ФНО-α, пг/мл	6,5 [3,1; 8,1]	5,9 [3,1; 7,1]	4,7 [3,1; 6,7]	0,3 0,4 0,6
ИЛ-1β, пг/мл	3,9 [2,0; 4,3]	4,1 [2,3; 4,4]	3,3 [2,8; 4,5]	0,8 0,9 0,7
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,45±1,29	0 [0; 0] 0±0	0 [0; 0] 1,28±4,06	0,6 0,1 0,5
ИЛ-6, пг/мл	2,1 [1,3; 3,7]	3,4 [2,9; 3,7]	2,3 [1,3; 7,1]	0,6 0,1 0,5

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

В связи с тем, что максимальные цифры по показателям фиброза, отличные от контроля, нами были получены в группах с ИБС, мы решили выяснить, менялись ли их значения при изменении степени выраженности атеросклероза в коронарных сосудах.

Был проведен сравнительный анализ, во время которого все пациенты с ИБС, как с аритмией, так без нее были поделены на 3 группы – со стенозом коронарных артерий менее 50%, от 50% до 74% и более 75%, включая окклюзию артерии. Кроме того, они также были разделены по принципу количественного поражения артерий – однососудистое поражение, двухсосудистое поражение, три- и более (мультифокальное) поражение коронарных артерий. Пациенты с изолированной ИФП, АГ и 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. Результаты представлены в таблице 3.2. Таким образом, мы видим, что по показателям воспаления отличий между группами не найдено. По показателям фиброза картина выглядит несколько иначе: значения ТИМП-1 наименьшие в группе больных с максимальной степенью стеноза коронарных артерий, однако отличия между группами недостоверны; значения PСР, напротив, увеличиваются прогрессивно увеличиваются при увеличении степени стенозов (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 соответственно, $p=0,001$ между 1 и 3 группами, для остальных групп отличия недостоверны, имеется лишь тенденция к увеличению проколлагена). И, наконец, по показателю ММП-9 и соотношению ММП-9/ТИМП-1 получено, что у обследованных пациентов они выше достоверно в группе со стенозом коронарных артерий (или их окклюзией), нежели со стенозами менее 50% и менее 75% ($p=0,04$ и $p=0,03$ для ММП-9; $p=0,02$ и $p=0,01$ для ММП-9/ТИМП-1). Т.е. можно заключить, что при прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза (такие как ММП-9 и соотношение ММП-9/ТИМП-1) растут пропорционально ему. При сопоставлении тех же групп, за исключением изолированной ИБС (ассоциированных с ФП) выявлены подобные результаты по значениям ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1, также не было найдено зависимости для показателей воспаления (Таблица 3.3). Что же касается значений PСР, они отличались в группах более значимо и была

явная тенденция 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, $p<0,001$, $p=0,01$.

Таблица 3.3

Показатели фиброза и воспаления у пациентов в группах с ИБС и ФП в зависимости от степени стеноза коронарных артерий (Ме [25; 75])

Показатель	Стеноз менее 50% n=16	Стеноз 50-74% n=14	Стеноз 75% и более, окклюзия n=38	P^{1-2} P^{1-3} P^{2-3}
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	89,0 [80,2; 120,6]	107,6 [85,5; 122,1]	121,4 [106,4; 135]	0,4 0,01 0,08
ТИМП -1, нг/мл	375,7 [286,3; 406,3]	419,2 [360,8; 430,5]	364,1 [295,2; 414,5]	0,1 0,9 0,09
ММР-9/ТИМП-1	0,23 [0,22; 0,29]	0,27 [0,21; 0,29]	0,32 [0,26; 0,4]	0,6 0,01 0,01
РІСР, нг/мл	125,4 [96,6; 159,6]	163,5 [136,8; 253,2]	174 [150; 255]	0,01 0,0004 0,4

Далее, при сравнении между группами у пациентов, которые были разделены по количеству поражения коронарных артерий всего массива с ИБС не было выявлено достоверных отличий, как по показателям фиброза, так и воспаления, хотя имелась тенденция к увеличению ММП-9, РІСР, ММП-9/ТИМП-1 у больных с мультифокальным поражением коронарных артерий; значения ТИМП-1, были, напротив, меньше в этой группе. По показателям воспаления вообще не было выявлено никаких тенденций и закономерностей в данных группах. Лишь значения проколлагена нарастало от первой группы к третьей (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.

Таблица 3.4

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от количества пораженных коронарных артерий (Ме [25; 75])

Показатель	Однососудистое поражение n=30	Двухсосудистое поражение n=11	Трехсосудистое и мультифокальное поражение n=63	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	104,6 [83,5; 123,3]	97,7 [84,2; 121,1]	119,7 [102,9; 131,1]	0,9 0,1 0,3
ТИМП -1, нг/мл	393,0 [349,1; 417,4]	407,5 [373,5; 429,5]	370,5 [302,3; 425,4]	0,9 0,6 0,8
ММР-9/ТИМП-1	0,26 [0,22; 0,3]	0,27 [0,21; 0,29]	0,3 [0,25; 0,38]	0,8 0,2 0,4
РІСР, нг/мл	143,2 [100,8; 177,6]	170,1 [132,6; 211,6]	174,1 [148,8; 255,6]	0,3 0,009 0,5
СРП, мг/л	3,6 [2,9; 4,7]	3,9 [1,6; 5,1]	3,7 [3,0; 4,6]	0,3 0,6 0,1
ФНО-α, пг/мл	6,2 [3,0; 8,0]	4,9 [2,6; 7,1]	4,9 [3,4; 7,0]	0,4 0,1 0,5
ИЛ-1β, пг/мл	4,0 [1,5; 4,3]	3,9 [2,9; 4,3]	3,3 [2,7; 4,6]	0,8 0,8 0,8
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,26±0,93	0 [0; 0] 0,36±1,13	0 [0; 0] 1,54±4,48	0,2 0,4 0,1
ИЛ-6, пг/мл	2,1 [1,3; 3,9]	3,1 [1,1; 3,7]	2,7 [1,4; 7,4]	0,1 0,2 0,53

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

Была отдельно проанализированы группы с сочетанием ИБС и ФП по тем же параметрам. По показателям воспаления не было выявлено значимых отличий. По показателям фиброза миокарда были найдены достоверные отличия между ММП-9 и соотношением ММП-9/ТИМП-1, показатель прогрессивно ухудшался от первой группе к третьей.

Таблица 3.4

Показатели фиброза и воспаления у пациентов в группах с ИБС и ФП в зависимости от количества пораженных коронарных артерий (Ме [25; 75])

Показатель	Однососудистое поражение n=16	Двухсосудистое поражение n=6	Трехсосудистое и мультифокальное поражение n=46	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	88,9 [80,2; 116,3]	101,8 [84,2; 121,1]	121,4 [104,5; 131,1]	0,5 0,005 0,1
ТИМП -1, нг/мл	375,7 [286,2; 406,3]	382,9 [311,8; 417,5]	376,4 [302,3; 424,2]	0,5 0,6 0,9
ММР-9/ТИМП-1	0,23 [0,21; 0,29]	0,27 [0,27; 0,28]	0,31 [0,25; 0,38]	0,2 0,03 0,1
PCP, нг/мл	125,4 [100,8; 159,6]	204,1 [150; 255,6]	172 [149; 254]	0,03 0,0009 0,9

Таким образом, можно заключить, что уровень показателей фиброза зависит от степени стеноза коронарных артерий. При прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза (ММП-9, соотношение ММП-9/ТИМП-1 и PCP) нарастают, особенно если ИБС ассоциирована с фибрилляцией. Та же закономерность выявлена при сравнении данных показателей в зависимости от количества пораженных артерий - данные показатели увеличиваются при мультифокальном поражении коронарных артерий преимущественно при сочетании с фибрилляцией. Показатели воспаления не зависят от степени и количества пораженных коронарных артерий.

3.2 Характеристика показателей фиброза и воспаления у пациентов с ФП в зависимости от факторов сердечно-сосудистого риска

Исследована зависимость факторов воспаления и фиброза от других параметров риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов основной группы. Их концентрация у пациентов с ФП не зависела от возраста. Характеристика показателей фиброза и воспаления в зависимости от распределения по половой принадлежности отображена в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от гендерной принадлежности (Me [25; 75])

Показатель	мужчины	женщины	Р
	n=84	n=46	
ММП-9, нг/мл	82,5 [23,7; 119,7] 75,7±47,1	26,0 [22,3; 96,2] 60,83±46,2	0,06
ТИМП -1, нг/мл	422,9 [367,5; 513,5]	442,7 [369,4; 547]	0,2
ММП-9/ТИМП-1	0,21 [0,04; 0,29] 0,19±0,14	0,05 [0,04; 0,24] 0,15±0,13	0,09
РІСР, нг/мл	148,8 [94,8; 217,2]	144 [69,6; 182,4]	0,1
ФНО-α, пг/мл	4,0 [1,8; 7,0]	3,1 [1,6; 5,8]	0,06
СРП, мг/л	3,5 [2,3; 4,3]	3,2 [2,0; 4,5]	0,7
ИЛ-1β, пг/мл	3,2 [1,6; 4,3]	2,05 [0,9; 3,6]	0,06
ИЛ-6, пг/мл	2,2 [1,3; 6,2]	2,2 [1,1; 4,2]	0,2
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,89±3,07	0 [0; 0] 0,82±2,83	0,3

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

Достоверных отличий при этом получено не было, кроме ИЛ-1β, который был выше у мужчин и составил 3,2 [1,6; 4,3] пг/мл относительно 2,05 [0,9; 3,6] пг/мл у женщин, р=0,006. Затем нами была проведена оценка показателей фиброза и воспаления в зависимости от индекса массы тела у пациентов основной группы (Таблица 3.7), кроме 6 пациентов со II и III степенью ожирения.

Таблица 3.7

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от ИМТ (Ме [25; 75])

Маркеры воспаления и фиброза	Норма ИМТ<25 кг/м ²	Предожирение ИМТ 25,0-29,9 кг/м ²	Ожирение 1 ст. ИМТ 30,0-34,9 кг/м ² и выше	Р
	n=30	n=72	n=22	
ММП-9 нг/мл	82,3 [24,3; 118,7]	68,3 [23,4; 118,3]	70,0 [22,9; 90,4]	0,8
ТИМП -1, нг/мл	420,9 [378,6; 466]	426,6 [370,5; 527]	474,4 [369,4; 564]	0,5
ММП-9/ТИМП-1	0,21 [0,04; 0,28]	0,13 [0,04; 0,29]	0,18 [0,04; 0,25]	0,8
PCP, нг/мл	127,2 [79,2; 174,0]	147,9 [88,8; 215,1]	158 [110,4; 218]	0,3
ФНО-альфа, пг/мл	3,1 [1,76; 6,6]	4,05 [1,65; 6,6]	2,8 [1,8; 6,0]	0,5
СРП, мг/л	3,3 [2,1; 4,2]	3,4 [2,1; 4,6]	3,2 [2,2; 4,6]	0,5
ИЛ- 1β, пг/мл	3,1 [1,6; 4,2]	3,1 [1,2; 4,5]	2,8 [1,8; 6,0]	0,6
ИЛ-6, пг/мл	2,2 [1,3; 6,0]	2,2 [1,3; 5,6]	2,0 [1,3; 4,6]	0,1
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,85±2,59	0 [0; 0] 0,81±3,03	0 [0; 0] 0,62±2,65	0,9

Примечание: р - критерий Крускала–Уоллиса

Выявлена тенденция к увеличению PCP в группе больных с индексом массы тела от 30,0 до 34,9 кг/м², р=0,3. По показателям воспаления не выявлено тенденции к увеличению от нормы к предожирению и, затем к ожирению 1 степени, различия были недостоверны. При проведении корреляционного анализа в данных группах, а так же с весом и ростом пациентов с показателями фиброза и воспаления значимых связей выявлено не было.

Далее были проанализированы значения липидограммы и их взаимосвязи с маркерами воспаления и фиброза.

У пациентов всех групп, как с мерцательной аритмией, так и без нее параметры липидного спектра не отличались значимо от группы сравнения

($p > 0,05$). Их уровень укладывался в нормативные значения (рекомендации ВНОК, 2009 г).

При проведении корреляционного анализа между показателями липидограммы и показателями фиброза и воспаления у пациентов основной группы также не найдено статистически достоверных взаимосвязей.

Далее были проанализированы показатели фиброза и воспаления у пациентов основной группы в зависимости от стадии АГ (Таблица 3.8).

Таблица 3.8

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от стадии АГ в основной группе (Ме [25; 75])

Показатель	АГ II стадии	АГ III стадии	Р
	n=33	n=50	
ММП-9, нг/мл	22,3 [19,3; 24,4]	115,4 [82,3; 125,3]	<0,001
ТИМП -1, нг/мл	492,6 [408,7; 655]	359,4 [295,2; 411,5]	<0,001
ММП-9/ТИМП-1	0,04 [0,03; 0,05]	0,29 [0,22; 0,33]	<0,001
РСР, нг/мл	140 [68,4; 226,8]	163,6 [122,4; 245]	0,06
ФНО-α, пг/мл	2,6 [0,9; 5,2]	5,8 [4,2; 9,1]	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	1,6 [0,6; 4,5]	4,0 [2,9; 4,6]	0,02

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

Поскольку у всех пациентов присутствовали или ФП, и/или ИБС, они имели II или III стадию АГ. При сопоставлении групп были получены следующие результаты (Таблица 3.8). Пациенты основной группы со II стадией АГ имели достоверно отличные показатели фиброза от больных с III стадией АГ: так, уровень ММП-9 составил 22,3 [19,3; 24,4] нг/мл в 1 группе и 115,4 [82,3; 125,3] нг/мл во второй группе, $p < 0,001$; уровень ТИМП-1 – 492,6 [408,7; 655] нг/мл и 359,4 [295,2; 411,5] нг/мл, $p < 0,001$; показатель ММП-9/ТИМП-1 был равен 0,04 [0,03; 0,05] и 0,29 [0,22; 0,33], $p < 0,001$. При сопоставлении факторов воспаления в данных группах выявлено, что достоверно отличаются лишь ФНО- α ; (2,6 [0,9; 5,2] пг/мл и 5,8 [4,2; 9,1] пг/мл, $p < 0,001$); уровень ИЛ-1 β также отличался достоверно, и был выше в группе с III стадией (1,6 [0,6; 4,5] пг/мл и 4,0 [2,9; 4,6] пг/мл, $p = 0,02$).

Пациенты основной группы также сравнивались в зависимости от степени повышения АД. В группах с АГ и ФП и с сочетанием ИБС, АГ и ФП преобладали больные со 2 и 3 степенью повышения АД. Были получены следующие результаты (Таблица 3.9).

Таблица 3.9

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от степени повышения АД в основной группе (Ме [25; 75])

Показатель	АГ 2 степени	АГ 3 степени	Р
	n=11	n=72	
ММП-9, нг/мл	87,7 [72,8; 120,1] 90,1±36,9	71,5 [22,2; 121,1] 70,08±49,5	0,09
ТИМП -1, нг/мл	363,4 [346,1; 448,2]	405,0 [338,5; 490,5]	0,58
ММП-9/ТИМП-1	0,24 [0,2; 0,3]	0,2 [0,04; 0,3]	0,9
РСР, нг/мл	133,6 [114; 225,6]	161,6 [100,8; 253,2]	0,67
ФНО-α, пг/мл	6,05 [4,1; 8,1]	4,9 [2,6; 9,1]	0,3
ИЛ-1β, пг/мл	4,05 [2,8; 4,4]	3,6 [1,4; 4,9]	0,55
ИЛ-6, пг/мл	3,9 [1,3; 9,0]	5,4 [1,7; 9,8]	0,33
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 1,74±5,35	0 [0; 0] 0,82±2,5	0,32
СРП, мг/л	4,05 [2,8; 4,4]	4,2 [3,5; 5,3]	0,54

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

По воспалительным тестам (ИЛ-6, СРП) просматривалась тенденция к росту показателей у больных с 3 степенью АД. В отношении показателей фиброза сложилась противоположная недостоверная динамика – по значениям медиан, они были выше в группе со 2 степенью АД, $p>0,05$, уровень РСР был больше у больных с 3 степенью (133,6 [114; 225,6] против 161,6 [100,8; 253,2], $p=0,3$).

Был проведен сравнительный анализ между пациентами основной группы, которые были разделены в зависимости от стажа аритмии на 2 группы (стаж менее 3 лет и более 3 лет). Результаты представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от стажа
ФП в основной группе (Ме [25; 75])

Показатель	Стаж ФП < 3 лет	Стаж ФП > 3 лет	Р
	n=60	n=70	
ММП-9, нг/мл	86,0 [24,4; 121,1] 79,1±47,1	57,4 [22,3; 115,1] 66,4±48,4	0,1
ТИМП -1, нг/мл	391,5 [308,6; 450]	438 [361,5; 543]	0,002
ММП-9/ТИМП-1	0,24 [0,04; 0,33]	0,13 [0,04; 0,28]	0,01
РСР, нг/мл	156 [92,4; 230]	150 [90; 218]	0,5
ФНО-α, пг/мл	4,1 [1,8; 7,1]	4,2 [1,9; 7,9]	0,8
ИЛ-1β, пг/мл	3,3 [1,6; 4,2]	3,1 [1,5; 4,7]	0,9
ИЛ-6, пг/мл	3,5 [1,3; 6,2]	4,1 [1,5; 9,2]	0,2
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 1,14±3,7	0 [0; 0] 0,62±2,28	0,7
СРП, мг/л	4,1 [2,8; 5,1]	4,2 [3,8; 5,4]	0,03

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

Были найдены достоверные отличия между группами по показателю ТИМП-1 отношению ММП-9/ТИМП-1 ($p=0,002$, $p=0,01$), причем уровень ТИМП-1 был выше в группе с более длительным стажем ФП, а соотношение ММП-9/ТИМП-1 - ниже (в выборку 2 группы попали большинство пациентов с хронической формой аритмии); значения ММП-9 были несколько выше в первой группе, однако отличия были недостоверны. Практически по всем показателям воспаления отмечается некоторый рост значений во второй группе, однако достоверные различия были найдены только по уровню СРП (4,1 [2,8; 5,1] и 4,2 [3,8; 5,4], $p=0,03$).

При проведении корреляционного анализа достоверных связей между показателями фиброза, воспаления, стажем аритмии и АГ найдено не было.

При сравнении всех пациентов основной группы с ИБС в зависимости от функционального класса стенокардии были получены результаты, представленные в таблице 3.11.

Таблица 3.11

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от функционального класса стенокардии в основной группе (Me [25; 75])

Показатель	II ФК	III ФК	Р
	n=33	n=70	
ММП-9, нг/мл	90,2 [72; 122,1]	118,7 [90,2; 129,3]	0,07
ТИМП-1, нг/мл	414,5 [339,4; 450]	367,1 [290; 411,5]	0,09
ММП-9/ТИМП-1	0,26 [0,2; 0,29]	0,3 [0,2; 0,4]	0,003
PCRP, нг/мл	165 [136; 253]	164 [120; 243]	0,5
ФНО-α, пг/мл	4,5 [3,1; 8,3]	5,6 [4,0; 9,1]	0,4
ИЛ-1β, пг/мл	3,1 [2,3; 4,7]	3,8 [2,9; 4,5]	0,4
ИЛ-6, пг/мл	3,8 [2,9; 7,4]	2,7 [1,3; 9,7]	0,3
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 2,33±5,5	0 [0; 0] 0,69±2,65	0,5
СРП, мг/л	4,5 [3,1; 5,7]	4,2 [3,4; 5,3]	0,5

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

Получено, что у больных с более высоким ФК стенокардии имелась тенденция роста ММП-9 и снижения ТИМП-1, коэффициент ММП-9/ТИМП-1 достоверно был выше при III ФК.

Далее нами сравнивались эти же показатели в зависимости от функционального класса ХСН. У пациентов основной группы не было найдено статистически значимых отличий по уровню ИЛ-6, ИЛ-17, СРП, ФНО-α и ИЛ-1β между I и II ФК ХСН, хотя все они были выше во второй группе (Таблица 3.12). Интересные данные были получены также для показателей фиброза. Так, показатель ММП-9 был равен 25,5 [21,8; 120,1] нг/мл против 77,7 [24,2; 120,4] нг/мл (p=0,49), ТИМП-1 - 450 [295,2; 523,5] нг/мл против 411,5 [352,8; 485,3] нг/мл, p=0,63; такое же соотношение было найдено для PCRP (100,8 [84; 160] нг/мл и 162 [106; 230] нг/мл, для него

различия были достоверны, $p=0,01$). Соотношение ММП-9/ТИМП-1 также было выше в группе со II ФК ХСН, но эта тенденция не имела достоверности. При сопоставлении этих же групп по выраженности симптомов ФП (классификация EHRA), не было получено достоверных отличий между группами.

Таблица 3.12

Показатели фиброза и воспаления у больных с ФП в зависимости от ФК ХСН в основной группе (Me [25; 75])

Показатель	ХСН 1 ФК	ХСН 2 ФК	Р
	n=31	n=99	
ММП-9, нг/мл	25,5 [21,8; 120,1]	77,7 [24,2; 120,4]	0,49
ТИМП -1, нг/мл	450 [295,2; 523,5]	411,5 [352,8; 485,3]	0,63
ММП-9/ТИМП-1	0,05 [0,04; 0,3]	0,2 [0,04; 0,29]	0,7
РІСР, нг/мл	100,8 [84; 160]	162 [106; 230]	0,01
ФНО-α, пг/мл	3,6 [1,8; 6,0]	4,3 [2,4; 8,0]	0,26
ИЛ-1β, пг/мл	3,1 [1,1; 4,0]	3,3 [1,7; 4,5]	0,12
ИЛ-6, пг/мл	3,8 [1,5; 6,2]	3,8 [1,4; 9,2]	0,3
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,6
	0,65 $\pm$ 2,5	0,92 $\pm$ 3,2	
СРП, мг/л	3,9 [3,0; 4,9]	4,2 [3,3; 5,3]	0,1

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

Таким образом, заключая данный раздел, хочется отметить, что у больных с ФП маркеры воспаления и фиброза не зависели от пола, возраста, ИМТ, степени гипертонии. При этом наблюдалась тенденция к повышению ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1 снижение ТИМП-1 у пациентов с III стадией АГ и со III ФК ИБС, эти же показатели зависели от стажа ФП, причем он были значимо больше у пациентов с меньшим стажем, но превалированием рецидивирующей формы ФП. Уровень РІСР был выше у больных со II ФК ХСН. Уровень ФНО- α и ИЛ-1 β также зависели от стадии АГ, а уровень СРП повышался при увеличении стажа ФП.

3.3. Характеристика показателей фиброза и воспаления при различных формах фибрилляции предсердий

Сравнивались показатели фиброза и воспаления у пациентов с фибрилляцией предсердий в зависимости от наличия у них рецидивирующей или перманентной форм ФП (Таблица 3.13).

Таблица 3.13

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с рецидивирующей и перманентной формами ФП и в группе здоровых (Ме [25; 75])

Показатель	Рецидивирующая ФП n=90	Перманентная ФП n=40	Практически здоровые n=19	P ¹⁻² P ¹⁻³ P ²⁻³
	1 группа	2 группа	3 группа	
ММП-9 нг/мл	72,1 [22,2; 119,2]	86,6 [24,5; 121,1]	23,5 [22,2; 24,3]	0,3 0,02 0,002
ТИМП -1, нг/мл	414,5 [360,8; 499,4]	429,5 [332,5; 533]	496,8 [419,7; 542]	0,9 0,06 0,1
ММР- 9/ТИМП-1	0,2 [0,04; 0,3]	0,2 [0,04; 0,33]	0,05 [0,04; 0,06]	0,5 0,03 0,01
РІСР, нг/мл	129,6 [70,8; 174,6]	172,5 [143,7; 254,8]	51,6 [45,6; 74,4]	< 0,001 < 0,001 < 0,001
СРП, мг/л	4,1 [3,0; 4,9]	4,4 [3,8; 5,7]	1,4 [0,8; 1,7]	0,04 < 0,001 < 0,001
ФНО-α, пг/мл	3,8 [1,8; 6,7]	5,3 [2,6; 10,0]	1,4 [1;2]	0,05 < 0,001 < 0,001
ИЛ-1β, пг/мл	3,25 [1,3; 4,3]	3,1 [1,6; 4,5]	2,3 [1,6; 2,7]	0,8 0,01 0,01
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,86±3,1	0 [0; 0] 0,87±2,89	0 [0; 0] 0,48±1,3	0,3 0,5 0,9
ИЛ-6, пг/мл	3,1 [1,3; 6,2]	7,2 [2,5; 11,3]	1,5 [1,1; 1,8]	0,004 0,01 < 0,001

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

При анализе видно, что по значениям такие показатели фиброза, как ТИМП-1 и ММР-9/ТИМП-1 практически не отличаются в группах (p>0,05).

Значения ММП-9 несколько выше в группе с перманентной ФП (72,1 [22,2; 119,2] нг/мл против 86,6 [24,5; 121,1] нг/мл, $p=0,3$. Достоверно отличался уровень РІСР, он составил 129,6 [70,8; 174,6] нг/мл при пароксизмальной форме аритмии и 172,5 [143,7; 254,8] нг/мл при хронической, $p<0,001$.

Таблица 3.14

Показатели фиброза и воспаления у пациентов с различными формами ФП в основной группе (Ме [25; 75])

Показатель	Пароксизмальная ФП n=30	Персистирующая ФП n=60	Перманентная ФП n=40	p^{1-2} p^{1-3} p^{2-3}
	1 группа	2 группа	2 группа	
ММП-9 нг/мл	24 [20,6; 84,2]	81,3 [24,4; 121,6]	86,6 [24,5; 121,1]	0,001 0,01 0,9
ТИМП -1, нг/мл	466,7 [348; 530]	401,2 [360,8; 475,4]	429,5 [332,5; 533]	<0,001 0,4 0,7
ММР-9/ТИМП-1	0,04 [0,03; 0,27]	0,23 [0,05; 0,3]	0,2 [0,04; 0,33]	0,09 0,05 0,7
РІСР, нг/мл	119,4 [56,4; 169]	133,6 [72,6; 176,3]	172,5 [143,7; 254,8]	0,02 <0,001 <0,001
СРП, мг/л	3,7 [2,8; 4,2]	4,1 [3,1; 5,1]	4,4 [3,8; 5,7]	0,1 0,02 0,1
ФНО-α, пг/мл	2,6 [1,6; 5,2]	4,1 [2,2; 7,1]	5,3 [2,6; 10,0]	0,08 0,008 0,2
ИЛ-1β, пг/мл	2,3 [0,7; 3,9]	3,7 [2,0; 4,5]	3,1 [1,6; 4,5]	0,04 0,3 0,4
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,26 $\pm$ 3,24	0 [0; 0] 1,15 $\pm$ 3,18	0 [0; 0] 0,87 $\pm$ 2,89	0,3 0,09 0,3
ИЛ-6, пг/мл	4,1 [2,1; 6,7]	2,2 [1,25; 6,0]	7,2 [2,5; 11,3]	0,1 0,1 0,4

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

По показателям воспаления выявлены достоверные отличия по уровню СРП и ИЛ-6 (4,1 [3,0; 4,9] мг/л и 4,4 [3,8; 5,7] мг/л для СРП и 4,1 [3,0; 4,9] пг/мл и 7,2 [2,5; 11,3] пг/мл для ИЛ-6). По остальным показателям достоверных отличий найдено не было. Показатели фиброза в обеих группах

с аритмией, кроме ТИМП-1, достоверно отличались от группы сравнения, это относилось также ко всем воспалительным показателям, кроме ИЛ-17.

Далее группа с рецидивирующей ФП была поделена на 2 подгруппы с учетом наличия у пациентов персистирующей и пароксизмальной формы фибрилляции, которые также сравнивались с хронической ФП (Таблица 3.14). Больные с неустойчивыми пароксизмами, зафиксированными только на ХМ ЭКГ (несколько комплексов в цепи) были исключены из выборки пациентов с пароксизмальной формой аритмии. При сопоставлении данных групп было получено, что в группе с пароксизмальной формой ФП по показателям фиброза последние были несколько выше при персистирующей форме и еще выше при хронической, для ММП-9, соотношения ММП-9/ТИМП-1, обратная связь была выявлена для ТИМП-1; отличий по этим показателям между персистирующей и хронической формой выявлено не было, хотя та же тенденция сохранялась. Для СІСР все группы отличались достоверно, причем наблюдался рост показателя от пароксизмальной к хронической форме (119,4 [56,4; 169] нг/мл, 133,6 [72,6; 176,3] нг/мл и 172,5 [143,7; 254,8] нг/мл соответственно, $p=0,02$, $p=0,000$, $p=0,000$). Таким образом, у больных с персистирующей ФП значения показателей фиброза были изменены больше, чем при пароксизмальной форме, дальнейшее ухудшение наблюдалось у пациентов с хронической ФП.

По показателям воспаления СРП также нарастал в группах, однако достоверные отличия были найдены только между пароксизмальной и персистирующей формой. ФНО- α был достоверно выше у больных с персистирующей и хронической ФП в сравнении с пароксизмальной (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). ИЛ-1 β достоверно был меньше в группе с пароксизмальной ФП, нежели при персистирующей (2,3 [0,7; 3,9] пг/мл и 3,7 [2,0; 4,5] пг/мл, $p=0,04$).

Мы проанализировали пациентов основной группы в зависимости от ритма (синусный ритм – 47 человек и фибрилляция предсердий – 83

пациента), который определялся при заборе крови, чтобы узнать, влияет ли наличие самого пароксизма на уровень показателей фиброза и воспаления. Данные представлены в таблице 3.15.

Таблица 3.15

Показатели фиброза и воспаления у пациентов основной группы в зависимости от вида ритма при заборе крови (Ме [25; 75])

Показатель	Синусный ритм при заборе крови n=47	ФП при заборе крови n=83	P^{1-2} P^{1-3} P^{2-3}
	1 группа	2 группа	
ММП-9 нг/мл	72,2 [22,2; 115,7]	75,3 [23,8; 121,1]	0,8
ТИМП -1, нг/мл	424,5 [370,5; 499,4]	408,7 [338,5; 520,5]	0,5
ММР-9/ТИМП-1	0,2 [0,04; 0,2]	0,2 [0,04; 0,31]	0,8
РСР, нг/мл	148 [82,8; 180]	150 [100,8; 236,4]	0,1
СРП, мг/л	3,7 [2,4; 4,2]	4,3 [3,9; 5,5]	<0,001
ФНО-α, пг/мл	3,1 [1,6; 4,7]	5,4 [2,6; 9,9]	<0,001
ИЛ-1β, пг/мл	2,9 [1,1; 3,8]	3,6 [1,8; 4,9]	0,008
ИЛ-17, пг/мл	0 [0; 0] 0,17±0,8	0 [0; 0] 1,25±3,7	0,01
ИЛ-6, пг/мл	3,7 [1,3; 6,7]	4,0 [1,5; 9,5]	0,1

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

Найдено, что показатели фиброза были примерно сопоставимы в группах, их уровень достоверно не отличался. А вот воспалительные тесты имели достоверные различия в данных группах. Так, это касалось 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, $p<0,001$), ИЛ-1β (2,9 [1,1; 3,8] пг/мл и 3,6 [1,8; 4,9] пг/мл, $p=0,008$) и ИЛ-17. Таким образом, можно предположить, что уровень данных маркеров нарастает у больного во время пароксизма ФП.

3.4. Эхокардиографические показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии и в группах сравнения

В нашем исследовании были определены эхокардиографические параметры размеров левого и правого предсердий, результаты представлены в таблице 3.16.

При анализе линейных размеров левого предсердия в группах с ИФП; ФП и АГ; ФП, ИБС и АГ; ИБС и ФП; изолированных АГ и ИБС выявлено статистически значимое их увеличение в сравнении с группой контроля, ($p < 0,05$, критерий Манна-Уитни). Значимых отличий не было лишь между передне-задним размером ЛП в группе с «идиопатической» ФП и в группе с изолированной ИБС ($p = 0,9$; $p = 0,6$ соответственно, U-критерий). При этом показатели в группе здоровых соответствовали установленным пороговыми нормативным значениям.

Передне-задний размер ЛП был значительно меньше в группе с ИФП, значимо отличаясь от других групп с патологией. Он составил 3,8 [3,5; 4,0] см в сравнении с 4,5 [4,1; 5,0] см, $p = 0,0003$ в группе с АГ и ФП; 4,5 [3,9; 5,0] см, $p = 0,0001$ в группе с ИБС, АГ и ФП; 4,3 [3,8; 5,0] см, $p = 0,002$ при сочетании ИБС и ФП; 4,3 [3,1; 5,9] см, $p = 0,0001$ при изолированной АГ. Лишь при изолированной ИБС не было найдено достоверной связи между этими группами (3,7 [3,2; 4,1] см, $p = 0,55$). При том, передне-задние размеры ЛП у больных значимо отличались от группы практически здоровых, при парном сравнении групп были получены достоверные отличия лишь у всех групп с фибрилляцией предсердий с пациентами с изолированной ИБС.

Несколько иначе выглядели при сравнении в группах медиально-латеральные размеры ЛП: во всех группах они были значимо превышали соответствующий размер у здоровых лиц. Максимальные значения были получены

в	группах	с
---	---------	---

Показатели эхокардиографических параметров предсердий в группах с ФП и группах сравнения (Ме [25; 75]) Таблица 3.16

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)	Здоровы е (n=19)	p ¹⁻⁷ p ²⁻⁷ p ³⁻⁷	p ⁴⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	p ¹⁻⁵ p ¹⁻⁶ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ²⁻⁶ p ³⁻⁴ p ³⁻⁵	p ³⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ⁴⁻⁶ p ⁵⁻⁶
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа						
Передне- задний размер ЛП, мм	38 [35; 40]	45 [41; 50]	45 [39,5; 50]	43 [38; 50]	43 [31; 59]	37 [32; 41]	35 [35; 40]	0,9 <0,001 0,002	0,01 0,001 0,6	<0,001 <0,001 0,002	0,55 0,6 0,2	0,2 0,0004 0,5 0,5	0,005 0,9 0,006 0,005
Верхне- нижний размер ЛП, мм	52,5 [47; 55]	55 [47; 63]	48 [41,5; 53,5]	49 [42; 59]	53 [31; 65]	39,5 [35; 45]	40,5 [40; 43,5]	0,015 <0,001 0,019	0,05 0,004 0,5	0,2 0,2 0,17	0,4 <0,001 0,008 0,06	0,5 <0,001 0,9 0,009	0,007 0,09 0,005 0,008
Медиально- латеральный размер ЛП, мм	40 [38,5; 47,5]	51,5 [42; 57]	58,5 [53,5; 72,5]	56 [47; 60]	41 [32; 61]	51,5 [43; 54]	36,5 [35,5; 37]	0,009 <0,001 <0,001	0,002 0,003 0,001	0,002 <0,001 0,003	0,8 0,001 <0,001 0,3	0,002 0,7 0,02 0,001	0,001 0,004 0,1 0,01
Объем ЛП, мл	42,4 [35,8; 51,5]	59,6 [48,8; 83,4]	64,8 [45,4; 89,5]	57,8 [48,9; 75]	51,4 [22,4; 84,9]	36,5 [31,4; 42,9]	30,1 [27,1; 31,4]	<0,001 <0,001 <0,001	0,009 <0,001 0,01	<0,001 <0,001 0,009	0,02 0,07 0,7 0,5	0,01 <0,001 0,1 0,006	0,01 0,07 0,03 0,01
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	23,5 [18,4; 25,6]	31,0 [26,3; 39,9]	33,7 [25,2; 45,6]	29,1 [23,5; 40,7]	25,4 [22,1; 29,4]	19,9 [15,8; 23,0]	15,03 [14,6; 17,8]	<0,001 <0,001 <0,001	0,003 <0,001 0,05	<0,001 <0,001 0,001	0,1 0,1 0,4 0,3	<0,001 <0,001 0,1 <0,001	0,001 0,08 0,001 0,005
Передне- задний размер ЛП/ППТ, см/м ²	2,0 [1,8; 2,1]	2,35 [2,1; 2,5]	2,31 [2,05; 2,77]	2,28 [1,9; 2,5]	2,1 [1,98; 2,38]	1,9 [1,6; 2,27]	2,1 [1,9; 2,1]	0,04 0,01 0,02	0,09 0,2 0,6	<0,001 <0,001 0,03	0,03 0,9 0,8 0,5	0,002 0,001 0,3 0,03	<0,001 0,3 0,02 0,07
ПП, мм	50 [42; 55]	46,5 [42; 57]	48 [40,5; 53]	47 [44; 50]	46 [43; 51]	50 [47; 51]	38,5 [38; 40]	0,01 0,01 0,01	0,01 0,014 0,001	0,8 0,8 0,54	0,8 0,9 0,8 0,6	0,6 0,8 0,6 0,89	0,5 0,5 0,1 0,9
ПП, к/о, мм	40 [35; 46]	47 [41; 48,5]	56,5 [45,5; 65]	55 [49; 60]	40 [34; 42]	37,5 [35; 40]	38,5 [38; 40]	0,9 0,006 0,0009	0,04 0,18 0,55	0,02 0,0001 0,02	0,3 0,08 0,02 0,02	0,001 0,004 0,3 0,0001	<0,001 <0,001 0,003 0,3

Примечание:

p

–

критерий

Манна-Уитни

ИБС и ФП (5,6 [4,7; 6,0] см, $p=0,0001$) и с ИБС, АГ, ФП (5,8 [5,3; 7,2] см, $p=0,0001$). При сопоставлении групп между собой выявлено, что пациенты с ИФП достоверно отличались от всех групп (ФП+АГ, $p=0,002$; ФП+АГ+ИБС, $p=0,0001$; ИБС+ФП, $p=0,003$; изолированная ИБС, $p=0,001$) по данному показателю. Также значимые отличия были найдены между группой с сочетанием АГ, ФП и ИБС и больными с ФП и АГ ($p=0,0002$), с изолированной ИБС ($p=0,002$), ИБС и ФП ($p=0,02$), изолированной АГ ($p=0,001$); различия были достоверны между больными с изолированной гипертонией и сочетанием ИБС и АГ, а также изолированной ИБС ($p=0,001$; $p=0,004$ соответственно).

По величинам верхне-нижнего размера ЛП выявлены следующие особенности: все группы имели большие размеры данного показателя, нежели группа сравнения и составили при ИФП 5,2 [4,7; 5,5] см, $p=0,015$; при АГ и ФП 5,5 [4,7; 6,3] см, $p=0,0006$; при сочетании ИБС, АГ и ФП – 4,8 [4,1; 5,3] см; при сочетании ИБС и ФП – 4,9 [4,2; 5,9] см, $p=0,07$; при изолированной АГ – 5,3 [3,1; 6,5] см, $p=0,004$. Лишь при чистой ИБС показатели статистически значимо не отличались друг от друга (3,9 [3,5; 4,5] см, $p=0,5$). При сопоставлении групп выявлено следующее: больные с АГ и ФП достоверно отличались от пациентов с ИБС, АГ и ФП ($p=0,0009$), от больных с ИБС и ФП ($p=0,008$) и от ИБС ($p=0,002$). Последние, в свою очередь, имели достоверно меньшие показатели, чем больные с ИБС и ФП ($p=0,008$).

При сопоставлении трех размеров левого предсердия среди изученных нами групп были выявлены несколько противоречивые данные. Так, например, верхне-нижний и передне-задний размеры были максимальны у лиц с АГ и ФП, а медиально-латеральный размер был максимальным у пациентов в группах с ИБС. Нами были посчитаны интегральные показатели определения размеров ЛП – объем левого предсердия (модель эллипсоида), отношения объема ЛП к площади поверхности тела и отношение передне-заднего размера левого предсердия к площади поверхности тела.

При оценке объема ЛП во всех группах с патологией (как с фибрилляцией предсердий, так и без нее) наблюдалось статистически значимое превышение его значений в сравнении с практически здоровыми ($p^{1-7}=0,0009$, $p^{2-7}=0,0001$, $p^{3-7}=0,0001$, $p^{4-7}=0,009$, $p^{5-7}=0,0003$, $p^{6-7}=0,01$).

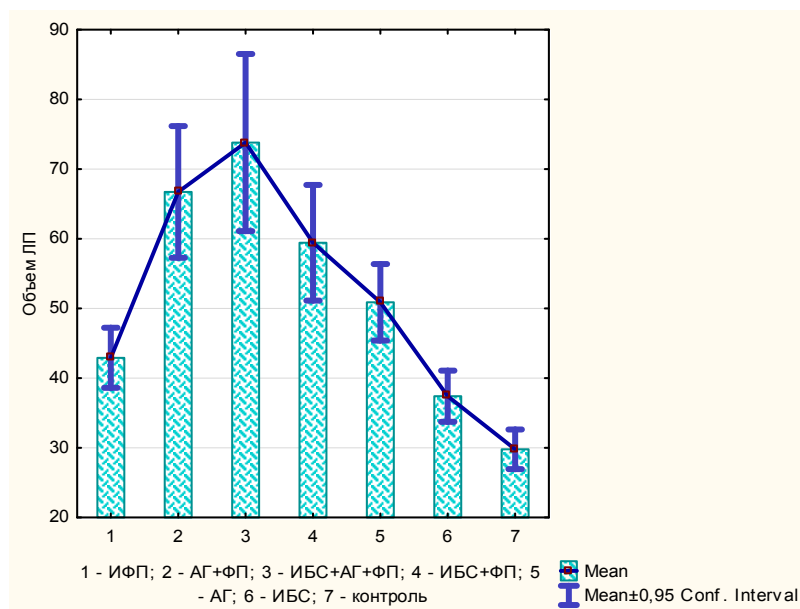


Рис. 3.10. Значения объема ЛП в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

При этом наименьший объем левого предсердия (Рис. 3.10) имели пациенты с изолированной ИБС и ИФП (36,5 [31,4; 42,9] мл и 42,4 [35,8; 51,5] мл соответственно), они не имели отличий между собой ($p=0,07$), но вместе с тем достоверно отличались от группы с АГ (36,5 [31,4; 42,9] мл, $p=0,02$, $p=0,01$) и всех групп с фибрилляцией: 59,6 [48,8; 83,4] мл при АГ и ФП, $p=0,0002$ и $p=0,0001$; 57,8 [48,9; 75] мл, $p=0,0003$, $p=0,03$ при ИБС и ФП; отличия достигали максимума при сопоставлении этих групп с больными с ИБС, АГ и ФП (64,8 [45,4; 89,5] мл, $p=0,0001$, $p=0,01$, характеризую максимальную дилатацию левого предсердия у пациентов в этой группе.

При анализе полученных значений в отношении индекса объема левого предсердия к площади поверхности тела были выявлены следующие тенденции. Во-первых, все значения также достоверно отличались от группы здоровых лиц ($p^{1-7}=0,0001$, $p^{2-7}=0,0002$, $p^{3-7}=0,0001$, $p^{4-7}=0,003$, $p^{5-7}=0,0003$, $p^{6-7}=0,05$). При сопоставлении групп с патологией между собой выявлено, что

наибольшие значения, характеризующие степень дилатации левого предсердия найдены в группе с сочетанием ИБС, АГ и ФП; они составили 33,7 [25,2; 45,6] мл и значимо отличались от ИФП (23,5 [18,4; 25,6] мл, $p=0,00005$), от изолированной АГ (25,4 [22,1; 29,4] мл, $p=0,001$) и от чистой ИБС (19,9 [15,8; 23,0] мл, $p=0,001$). В то же время, при том, что они были выше значений, чем в группах с ИБС и ФП и с АГ и ФП (29,1 [23,5; 40,7] мл, $p=0,3$ и 33,7 [25,2; 45,6] мл, $p=0,4$), значимы отличий между этими группами получено не было. Пациенты с ИФП также достоверно отличались не только от группы с ИБС, АГ и ФП, но и от других групп с фибрилляцией ($p^{1-2}=0,0003$, $p^{1-4}=0,001$), в группах без ФП различия были недостоверны. Больные с АГ и ФП имели большие значения, чем пациенты с ИБС и ФП, но также без достоверности отличий ($p=0,3$).

При сравнении отношения передне-заднего размера левого предсердия к площади поверхности тела было найдено, что он достоверно отличался от группы сравнения у всех пациентов с наличием ФП ($p^{1-7}=0,04$, $p^{2-7}=0,01$, $p^{3-7}=0,01$, $p^{4-7}=0,01$) от контрольной группы. У больных с изолированными АГ и ФП достоверных отличий получено не было. Также больные с ИФП имели меньшие показатели, нежели пациенты других групп с аритмией (2,0 [1,8; 2,1] см/м²) и 2,35 [2,1; 2,5] см/м² при АГ и ФП, $p=0,0001$; 2,31 [2,05; 2,77] см/м², $p=0,00001$ при ИБС, АГ и ФП; 2,28 [1,9; 2,5] см/м², $p=0,03$ при ИБС и ФП. Между собой группы с ИБС и ФП; ИБС, АГ и ФП; АГ и ФП отличались недостоверно ($p=0,8$; $p=0,5$ соответственно). Также группы с сочетанием ИБС, ФП и АГ и ИБС и ФП отличались достоверно от групп с изолированными АГ и ИБС ($p=0,002$, $p=0,001$ и $p=0,03$, $p=0,0006$ соответственно).

Таким образом, при анализе показателей, характеризующих размеры левого предсердия, было выявлено значительное отличие параметров в сравнении с контрольной группой у всех пациентов в группах с патологией, как с фибрилляцией предсердий, так и без нее и с нормативными показателями. Имелась тенденция к увеличению размеров левого предсердия

у больных с сочетанием ИБС и ФП, а также АГ и ФП; большинство показателей в этих группах достоверно отличались от соответствующих в группе с ИФП, а также от группы с изолированной АГ и ИБС. Максимальная степень дилатации левого предсердия была выявлена в группе больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП, т.е. можно заключить, что наличие каждого из данных заболеваний характеризуется расширением левого предсердия, а при их сочетании процесс ремоделирования ЛП и его дилатации максимален.

При анализе показателей, характеризующих размеры правого предсердия (ПП, ПП, к/о) выявлены достоверные отличия от контрольной группы по обоим показателям ($p < 0,04$, U-критерий). По линейным размерам правого предсердия не было найдено достоверных отличий между группами с патологией ($p > 0,6$, U-критерий). По к/о ПП были получены следующие результаты: максимальные размеры опять же были найдены в группе с ИБС, АГ и ФП: 56,5 [45,5; 65] мм. Они достоверно были отличны от значений при АГ и ФП (47 [41; 48,5] мм), $p = 0,02$; при АГ без ФП (40 [34; 42] мм, $p = 0,0001$; и при ИБС без ФП (37,5 [35; 40] мм), $p = 0,0001$. Результаты по группе с ИФП также достоверно отличались от остальных подгрупп с фибрилляцией - 40 [35; 46] мм), $p = 0,02$, $p = 0,0001$, $p = 0,02$ соответственно. Значения в группе с ИБС и ФП были выше достоверно, чем в группе с АГ и ФП ($p = 0,02$) и в группах без нарушений ритма ($p = 0,0001$ при АГ и 0,0006 при ИБС). Также больные с АГ и ФП имели достоверно большие значения ПП к/о, чем больные без аритмии ($p = 0,001$ при сравнении с группой с АГ без ФП и 0,004 в группе с ИБС без ФП).

Таким образом, максимальная дилатация правого предсердия также наблюдалась в группе пациентов с сочетанием АГ, ФП и ИБС. Остальные группы с аритмией также выглядели хуже, нежели без нее.

Также интересные результаты были получены при анализе и сопоставлении показателей, характеризующих параметры левого желудочка. Эти данные представлены в таблицах 3.17 и 3.18.

При анализе показателей КСР ЛЖ и КДР ЛЖ по первому были выявлены достоверные отличия от контрольной группы ($p^{1-7}=0,005$ $p^{2-7}=0,00001$, $p^{3-7}=0,0001$, $p^{4-7}=0,0005$, $p^{5-7}=0,0008$, $p^{6-7}=0,0006$). В то же время при сравнении групп между собой не было найдено статистически достоверных отличий, хотя показатель и был несколько выше в группе с сочетанием ИБС, АГ и ФП. Достоверно меньшим он был только у больных с изолированной ИБС (3,1 [2,7; 3,4] см и отличался как от группы с АГ, ИБС и ФП ($p=0,005$), так и от группы с АГ ($p=0,04$). Что касается КДР ЛЖ, не было найдено отличий между больными и группой контроля, он был несколько выше у пациентов с сочетанием ИБС, АГ и ФП, нежели в группе с АГ и ФП (5,0 [4,7; 5,5] см и 4,9 [4,5; 5,5] см, $p=0,008$).

По показателям КСО ЛЖ и КДО ЛЖ не было найдено отличий, как от контрольной группы, так и между группами с патологией. Единственно, что обращало на себя внимание – это достоверно более высокие показатели КДО у пациентов во всех группах с ИБС, чем в группе контроля (97,5 [86; 105] мл и 117 [93; 147] мл у больных ИБС, АГ и ФП, $p=0,03$; 110 [94; 125] мл при ИБС и ФП, $p=0,01$; 109 [86; 105] мл при изолированной ИБС, $p=0,06$).

Значения ФВ ЛЖ были значимо ниже в группах с фибрилляцией предсердий, нежели в группе сравнения (63,5 [61; 65,5]%) и составил 58 [54; 60]% у больных с АГ и ФП, $p=0,001$; 53 [47; 60]%, $p=0,0006$ в группе с ИБС, АГ и ФП; 57 [47; 62]%, $p=0,006$ при ИБС и ФП. В группах без ФП достоверных отличий по данному показателю выявлено не было ($p=0,4$ при АГ, $p=0,06$ при ИБС). При сопоставлении групп между собой было найдено, что ФВ была значимо выше у больных с ИФП (63,5 [58,5; 67,5] %), нежели у пациентов других групп с фибрилляцией, $p=0,0001$ для АГ и ФП; $p=0,00001$ для ИБС, АГ и ФП и $p=0,0007$ для пациентов с ИБС и ФП. Группы с ФП также достоверно отличались от пациентов с изолированными АГ и ИБС. Таким образом, ФВ снижена у пациентов с сочетанной патологией, прогрессивно ухудшаясь в группах с сочетанием гипертонии, ИБС с фибрилляцией предсердий.

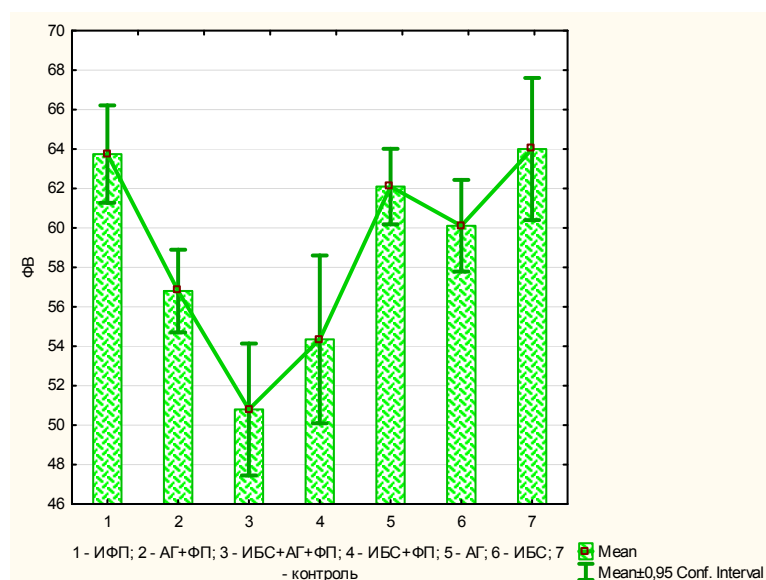


Рис.3.11. Значения ФВ в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

Были проанализированы показатели, характеризующие степень гипертрофии левого желудочка.

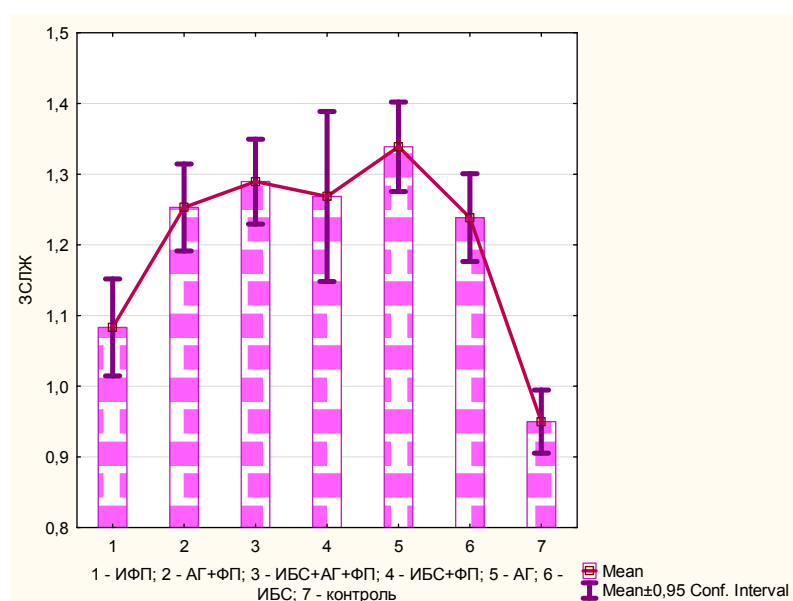


Рис. 3.12. Значения ЗС ЛЖ в подгруппах с аритмией и в группах сравнения

Толщина межжелудочковой перегородки (0,95 [0,9; 1,0] см) и задней стенки ЛЖ (0,95 [0,9; 1,0] см) в группе контроля достоверно отличались от групп с патологией - рис. 3.15.

Для МЖП максимальной она была в группе с сочетанием ИБС и ФП и с изолированной АГ (1,4 [1,3; 1,55] см и 1,4 [1,0; 1,9] см, незначительно меньше в группе с ИБС, АГ и ФП (1,4 [1,2; 1,5] см); при АГ и ФП (1,3 [1,2;

1,4] см); при изолированной ИБС 1,3 [1,2; 1,4] см.. При сопоставлении показателя между группами достоверных отличий найдено не было, лишь группа с ИФП отличалась от всех остальных групп (1,1 [1,1; 1,07] см, $p < 0,0004$). Величина задней стенки левого желудочка достигала максимальных значений в группах с сочетанием ИБС и АГ с ФП и составила 1,3 [1,1; 1,3] см, 1,3 [1,2; 1,4] см; примерно те же параметры были получены в группах с изолированной АГ и ИБС и составили 1,4 [1,0; 1,9] см и 1,3 [1,1; 1,4] см. Эти группы не имели достоверных отличий между собой, но отличались от больных с ИФП (1,1 [1,1; 1,0] см).

Далее, для более детальной оценки степени выраженности гипертрофии левого желудочка были посчитаны интегральные показатели – ММЛЖ и ИММЛЖ, который применяется для учета соотношения ММЛЖ с площадью поверхности тела. Все группы по обоим показателям отличались от контрольной группы, различия были достоверны, в том числе, и для группы с ИФП, при том что они не превышали установленных нормативов в отличие от других групп с патологией. Максимальная степень гипертрофии была выявлена у больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП (ММЛЖ=336,1 [250,6; 434,8] г, ИММЛЖ=188,1 [137,3; 248,0] г/м²), достоверные отличия были получены только с пациентами с ИФП ($p=0,01$; $p=0,005$).

Показатели эхокардиографических параметров левого желудочка в группах с ФП и группах сравнения (Ме [25; 75]) Таблица 3.17

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 ²⁻⁷ p ³⁻⁷	p ⁴⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	p ¹⁻⁵ p ¹⁻⁶ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ²⁻⁶ p ³⁻⁴ p ³⁻⁵	p ³⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ⁴⁻⁶ p ⁵⁻⁶
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа						
КСР ЛЖ, см	3,3 [3,1; 3,8]	3,6 [3,2; 4,3]	3,8 [3,1; 4,4]	3,3 [3,2; 3,4]	3,4 [2,3; 4,4]	3,1 [2,7; 3,4]	3,3 [3,0; 3,5]	0,005 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 <0,001	0,4 0,2 0,7	0,8 0,07 0,5 0,1	0,1 0,003 0,1 0,05	0,005 0,9 0,2 0,04
КДР ЛЖ, см	4,8 [4,5; 5,1]	4,9 [4,5; 5,5]	5,0 [4,7; 5,5]	4,9 [4,6; 4,9]	5,1 [4,1; 6,0]	4,6 [4,5; 5,2]	4,6 [4,5; 4,8]	0,5 0,15 0,1	0,3 0,03 0,8	0,5 0,4 0,9	0,1 0,3 0,008 0,8	0,4 0,5 0,9 0,9	0,16 0,09 0,6 0,05
КСО ЛЖ, мл	45 [36,5; 61]	44,5 [38; 60]	53 [37; 72]	44 [40; 63]	47 [25; 79]	42 [33; 52]	53,5 [45; 55]	0,6 0,73 0,3	0,06 0,5 0,1	0,9 0,3 0,6	0,9 0,3 0,7 0,3	0,7 0,3 0,2 0,04	0,003 0,004 0,1 0,2
КДО ЛЖ, мл	109 [79; 125]	107 [91; 137]	117 [93; 147]	110 [94; 125]	122 [76; 188]	109,5 [95; 127]	97,5 [86; 105]	0,2 0,11 0,03	0,01 0,007 0,06	0,5 0,1 0,5	0,05 0,5 0,1 0,6	0,1 0,4 0,1 0,5	0,14 0,07 0,9 0,07
УО ЛЖ, мл	69 [61,2; 75,5]	59,5 [53; 75]	55 [49; 69,5]	61,5 [53; 71]	76 [43; 126]	64 [56; 76]	72,5 [67,5; 76]	0,6 0,14 0,05	0,05 0,4 0,3	0,06 0,004 0,02	0,1 0,2 0,4 0,7	0,001 0,4 0,8 <0,001	0,02 <0,001 0,005
ФВ ЛЖ, %	63,5 [58,5; 67,5]	58 [54; 60]	53 [47; 60]	57 [47; 62]	63 [54; 73]	59 [57; 65]	63,5 [61; 65,5]	0,8 0,001 <0,001	0,006 0,4 0,06	<0,001 <0,001 <0,001	0,26 0,06 0,01 0,8	<0,001 0,2 0,5 <0,001	0,001 0,002 0,06 0,1
КДР МЖП, см	1,1 [1,1; 1,07]	1,3 [1,2; 1,4]	1,3 [1,2; 1,5]	1,4 [1,3; 1,55]	1,4 [1,0; 1,9]	1,3 [1,2; 1,4]	0,95 [0,9; 1,0]	0,02 <0,001 <0,001	0,002 0,4 0,001	<0,001 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 0,1 0,01	0,5 0,1 0,6 0,6	0,5 0,3 0,04 0,09
КДР ЗСЛЖ, см	1,1 [1,1; 1,0]	1,3 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,2; 1,4]	1,4 [1,0; 1,9]	1,3 [1,1; 1,4]	0,95 [0,9; 1,0]	0,004 <0,001 <0,001	<0,001 <0,001 0,002	0,001 <0,001 0,003	<0,001 0,004 0,1 0,9	0,9 0,3 0,4 0,2	0,6 0,2 0,8 0,01

Примечание:

p

–

критерий

Манна-Уитни

Оценка показателей ММЛЖ и ИММЛЖ в группах с ФП и группах сравнения
(Me [25; 75])

Показатель	ММЛЖ, г	ИММЛЖ, г/м ²	p	
ИФП (n=21)	236,6 [184,1; 292,8]	118,2 [92,9; 141,6]	p ¹⁻⁷ =0,03 p ¹⁻² =0,02 p ¹⁻³ =0,01 p ¹⁻⁴ =0,1 p ¹⁻⁵ =0,0006 p ¹⁻⁶ =0,1	p ¹⁻⁷ =0,08 p ¹⁻² =0,01 p ¹⁻³ =0,005 p ¹⁻⁴ =0,08 p ¹⁻⁵ =0,0006 p ¹⁻⁶ =0,07
АГ+ФП (n=37)	302,7 [228,1; 366,0]	156,1 [123,9; 182,9]	p ²⁻⁷ =0,00002 p ²⁻³ =0,3 p ²⁻⁴ =0,9 p ²⁻⁵ =0,1 p ²⁻⁶ =0,2	p ²⁻⁷ =0,001 p ²⁻³ =0,09 p ²⁻⁴ =0,9 p ²⁻⁵ =0,1 p ²⁻⁶ =0,5
ИБС+АГ+ФП (n=49)	336,1 [250,6; 434,8]	188,1 [137,3; 248,0]	p ³⁻⁷ =0,00002 p ³⁻⁴ =0,5 p ³⁻⁵ =0,9 p ³⁻⁶ =0,1	p ³⁻⁷ =0,0007 p ³⁻⁴ =0,6 p ³⁻⁵ =0,4 p ³⁻⁶ =0,05
ИБС+ФП (n=23)	285,5 [234,5; 340,2]	151,1 [115,1; 223,9]	p ⁴⁻⁷ =0,002 p ⁴⁻⁵ =0,2 p ⁴⁻⁶ =0,6	p ⁴⁻⁷ =0,002 p ⁴⁻⁵ =0,5 p ⁴⁻⁶ =0,6
АГ (n=31)	338,9 [271,4; 372,6]	164,9 [143,1; 190,4]	p ¹⁻⁵ =0,0006 p ⁵⁻⁶ =0,02	p ¹⁻⁵ =0,0006 p ⁵⁻⁶ =0,06
ИБС (n=36)	288,0 [216,5; 330,3]	142,9 [118,8; 168,7]	p ⁶⁻⁷ =0,01	p ⁶⁻⁷ =0,01
Группа контроля (n=19)	180,7 [161,2; 189,6]	99,8 [95,0; 102,9]		

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Сопоставимые значения были получены у пациентов с АГ (338,9 [271,4; 372,6] г и 164,9 [143,1; 190,4] г/м² соответственно), также достоверно они отличались только от ИФП (p=0,0005); несколько меньшие в группе с АГ и ФП (302,7 [228,1; 366,0] г и 156,1 [123,9; 182,9] г/м²), различий между группами с патологией не было получено, кроме ИФП, p=0,02. Меньшие значения, чем при сочетании патологии с АГ были получены с группами с ИБС и ФП и с изолированной ИБС (ММЛЖ 285,5 [234,5; 340,2] г и 288,0 [216,5; 330,3] г соответственно и ИММЛЖ – 188,1 [137,3; 248,0] г/м² и 142,9 [118,8; 168,7] г/м², они незначительно, но превышали и установленные нормативные показатели.

Таким образом, при оценке показателей, характеризующих параметры левого желудочка, степень ГЛЖ была более выражена у пациентов с сочетанной патологией – ИБС, АГ и ФП. Также систолическая функция ЛЖ была снижена в данной группе, как в сравнении с другими группами, так и с нормативными показателями. Показатели, характеризующие размеры полости левого желудочка попадали в рамки установленных норм, однако были выше, чем в контрольной группе.

Выполнен анализ основных эхокардиографических показателей в основной группе (n=130) в зависимости от формы аритмии, результаты представлены в таблице 3.19. При сравнении групп выявлены достоверные отличия у пациентов с хронической ФП в сравнении с больными с рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) фибрилляцией предсердий, прежде всего, по всем размерам ЛП: линейные размеры ЛП были значимо больше при хронической форме и соответствовали умеренной дилатации левого предсердия в сравнении с нормативными значениями ($p=0,0002$, $p=0,003$, $p=0,0001$). Обращали на себя внимание значения объема левого предсердия и отношения объема ЛП к площади поверхности тела (Рис.2.13).

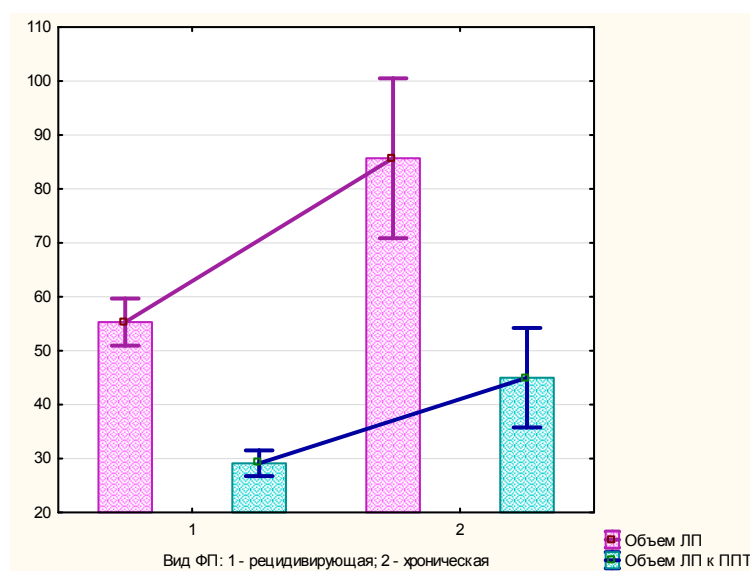


Рис. 3.13. Значения объема ЛП и отношения объема ЛП к ППТ в зависимости от вида аритмии

Они составили 26,5 [23,2; 34,0] мл против 89,9 [59,5; 104] мл при хронической ФП по объему ЛП, $p=0,000002$ и 26,5 [23,2; 34,0] мл/м² против 47,2 [32,6; 52,2] мл/м² по объему ЛП/ППТ, $p=0,000001$ соответственно, и если при рецидивирующей форме их величины укладывались в рамки нормативных значений, то при хронической ФП пациенты имели выраженную дилатацию ЛП.

Показатели, характеризующие ЛЖ, также достоверно отличались в группе с хронической ФП от группы с рецидивирующей формой аритмии. Так, такие показатели, как КДО, КС и КД, значимо были больше в группе с хронической ФП, но соответствуя верхней границе нормы. По ФВ больные с хронической ФП имели худшие значения, нежели больные с пароксизмальной аритмией, причем полученные значения были меньше нормативных значений, т.е. систолическая функция ЛЖ у этих пациентов была снижена (58 [52; 63]% и 54,5 [46,5; 59,5]% соответственно, $p=0,026$). По степени гипертрофии ЛЖ (КДР ЗСЛЖ и КДР МЖП) полученные изменения при пароксизмальной ФП соответствовали незначительным нарушениям, а при хронической ФП толщина стенок соответствовала умеренной степени (1,3 [1,1; 1,4] и 1,4 [1,2; 1,5], $p=0,002$ для КДР МЖП; 1,2 [1,1; 1,3] и 1,3 [1,2; 1,4], $p=0,002$ для КДР ЗСЛЖ. Также были получены достоверные различия между такими показателями, как ММЛЖ и ИММЛЖ (253 [220; 330] г против 366 [297; 457] г по ММЛЖ, $p=0,0005$ и 137 [114; 182] г/м² против 184 [156; 248] г/м² по ИММЛЖ, $p=0,002$), при этом, если при рецидивирующей форме степень гипертрофии ЛЖ была незначительной по сравнению с нормой, то при хронической ФП их значения соответствовали выраженной степени ГЛЖ.

Размеры правого предсердия также были больше нормы в обеих группах, но если при пароксизмальной ФП они соответствовали незначительной степени дилатации, то при хронической степени дилатации была выраженная (4,7 [4,0; 5,6] см и 5,9 [4,8; 6,4] см, $p=0,001$ соответственно).

Таблица 3.19

Эхокардиографические параметры у пациентов с рецидивирующей и хронической формой ФП у пациентов основной группы (Ме [25; 75])

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Рецидивирующая ФП, n=90	Перманентная ФП, n=40	
Передне-задний размер ЛП, см	4,1 [3,8; 4,6]	4,9 [4,4; 5,4]	0,001
Верхне-нижний размер ЛП, см	4,9 [4,2; 5,5]	5,4 [4,9; 6,3]	0,003
Медиально-латеральный размер ЛП, см	5,2 [4,2; 5,7]	6,0 [5,4; 7,3]	<0,001
Объем ЛП, мл	51,3 [41,8; 65,2]	89,9 [59,5; 104]	<0,001
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	26,5 [23,2; 34,0]	47,2 [32,6; 52,2]	<0,001
Передне-задний размер ЛП/ППТ, см/м²	2,1 [1,9; 2,4]	2,6 [2,2; 2,8]	0,0003
КСР, см	3,3 [3,1; 3,7]	4,1 [3,7; 4,4]	0,006
КДР, см	4,8 [4,5; 5,1]	5,5 [4,9; 6,0]	0,001
КСО, мл	43 [38; 55]	62 [42; 75]	0,05
КДО, мл	107 [92; 128]	125 [101; 154]	0,03
ФВ, %	58 [52; 63]	54,5 [46,5; 59,5]	0,026
КДР МЖП	1,3 [1,1; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	0,002
КДР ЗСЛЖ	1,2 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,002
ММЛЖ, г	253 [220; 330]	366 [297; 457]	0,0005
ИММЛЖ, г/м²	137 [114; 182]	184 [156; 248]	0,002
ПП к/о, см	4,7 [4,0; 5,6]	5,9 [4,8; 6,4]	0,001

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Далее сравнивались показатели ЭХО-КГ в основной группе в зависимости от пола и степени повышения АД. Получены следующие результаты (Таблица 3.20).

На первый взгляд, по данным показателям были получены достоверные отличия между мужчинами и женщинами, но все они, за исключением ММЛЖ укладывались в установленные нормативные показатели, принятые для мужчин и женщин. По ММЛЖ $p=0,04$, различия между мужчинами и женщинами были достоверными, степень выраженности гипертрофии была значительна (293 [243; 404] г и 248 [198; 316] г соответственно).

Эхокардиографические параметры у пациентов основной группы в зависимости от пола (Me [25; 75])

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Мужчины, n=84	Женщины, n=46	
Объем ЛП, мл	58,8 [48,7; 85,4]	50,2 [39,2; 65,2]	0,02
КДР, см	5,0 [4,7; 5,5]	4,7 [4,4; 5,0]	p=0,01
КСО, мл	55 [40; 75]	43 [35; 55]	p=0,001
КДО, мл	115 [96; 147]	105 [87; 117]	p=0,007
ММЛЖ, г	293 [243; 404]	248 [198; 316]	p=0,04
ПП к/о, см	4,9 [4,5; 6,0]	4,2 [3,6; 5,0]	0,01

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Нами были проанализированы эхокардиографические параметры левых отделов сердца у больных с ФП на фоне ИБС и АГ и с ФП на фоне АГ в зависимости от формы аритмии, так при анализе в основной группе были найдены значимые отличия в ремоделировании ЛП и ЛЖ у больных с различными формами фибрилляции.

Затем мы сравнили те же группы, только у пациентов с сочетанием АГ и ФП. Результаты представлены в таблице 3.21.

Таким образом, полученные результаты у больных с пароксизмальной ФП были даже хуже, чем результаты в основной группе у пациентов с той же формой аритмии. Хотя они, кроме линейных размеров ЛП (4,4 [4,1; 4,7] см, 5,4 [4,5; 5,7] см 4,8 [4,2; 5,6] см), значения которых могли быть определены как незначительная степень дилатации ЛП, а также размеров, определяющих степень гипертрофии ЛЖ (величина КДР МЖП, КСР ЗСЛЖ, ИММЛЖ и ММЛЖ, которые, в свою очередь указывали на умеренную степень гипертрофии ЛЖ, укладывались в рамки установленных нормативов.

В группе с хронической ФП были найдены следующие особенности: размеры ЛП, как линейные, так и интегральные были выше не только по сравнению с пароксизмальной ФП, но и с аналогичными пациентами в основной группе.

Таблица 3.21

Эхокардиографические параметры у пациентов с рецидивирующей и хронической формой ФП у пациентов с АГ (Ме [25; 75])

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Рецидивирующая ФП, n=90	Перманентная ФП, n=40	
Передне-задний размер ЛП, см	4,4 [4,1; 4,7]	5,4 [4,9; 5,7]	0,001
Верхне-нижний размер ЛП, см	5,4 [4,5; 5,7]	6,3 [6,0; 6,4]	0,003
Медиально-латеральный размер ЛП, см	4,8 [4,2; 5,6]	5,6 [5,3; 6,1]	0,02
Объем ЛП, мл	56,6 [48,8; 74,6]	103,2 [94,4; 109,0]	0,0002
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	30,1 [26,4; 36,2]	49,7 [48,6; 54,2]	0,0005
Передне-задний размер ЛП/ППТ, см/м²	2,3 [2,1; 2,5]	2,7 [2,6; 2,7]	0,0005
КСР, см	3,3 [3,0; 3,7]	4,3 [3,8; 4,7]	p=0,003
КДР, см	4,8 [4,5; 5,2]	5,5 [5,4; 5,9]	p=0,003
КСО, мл	43 [37; 55]	60 [48; 78]	p=0,01
КДО, мл	105,5 [91; 116]	147 [109; 150]	p=0,04
ФВ, %	58 [53; 60]	55 [54; 58]	p=0,4
КДР МЖП	1,3 [1,2; 1,3]	1,3 [1,3; 1,4]	0,1
КДР ЗСЛЖ	1,3 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,1
ММЛЖ, г	289,1 [228,1; 333,7]	366,1 [326; 457]	p=0,01
ИММЛЖ, г/м²	149,8 [123,9; 182,0]	181 [156; 227]	p=0,03
ПП к/о, см	4,5 [4,1; 4,9]	4,8 [4,6; 5,2]	0,07

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

По степени гипертрофии группы были сопоставимы между собой по всем показателям, однако ММЛЖ и ИММЛЖ были выше у больных с рецидивирующей аритмией, отличия были достоверны (366,1 [326; 457] г, p=0,03 и 181 [156; 227] г/м², p=0,07). Такой прогностически важный показатель, как ФВ был чуть ниже в группе больных с хронической формой ФП в основной группе, нежели при сочетании АГ и ФП (54,5% и 55% соответственно). Таким образом, у пациентов с АГ и ФП без ИБС наблюдалась большая степень ремоделирования ЛП, чем у больных основной группы, по параметрам, характеризующим показатели ЛЖ они были сопоставимы.

У пациентов с ИБС выявлены значимые отличия по параметрам, характеризующих ЛП (Таблица 3.22). При этом выявлено, что все размеры ЛП достоверно отличались между группами, и, если у пациентов с пароксизмальной ФП линейные размеры ЛП незначительно превышали нормативные значения (4,05 [3,8; 4,8] см, 4,6 [4,0; 5,1] см и 5,5 [5,2; 6,8] см при рецидивирующей ФП), то показатели, характеризующие объемы левого предсердия, укладывались в рамки принятых норм (50,1 [41,8; 70,2] мл для ММЛЖ и 26,5 [23,0; 40,8] мл/м² для ИММЛЖ. Пациенты с хронической ФП, напротив, имели выраженную степень дилатация ЛП по сравнению с нормативными показателями ($p < 0,05$), как по линейным, так и по интегральным показателям, и достоверно отличались от первой группы (4,8 [4,5; 5,2] см, 5,1 [4,7; 5,5] см, 7,1 [6,1; 7,8] см для линейных размеров ЛП, $p = 0,01$, $p = 0,027$ и $p = 0,001$ соответственно; 88 [64,5; 104,6] мл для ММЛЖ, $p = 0,003$ и 43,6 [34,7; 52,2] мл/м² для ИММЛЖ, $p = 0,04$. По сравнению с пациентами с АГ и ФП больные с сочетанием тех же нозологий и ИБС имели меньшие размеры ЛП, как линейные, так и интегральные, а вот параметры характеризующие степень гипертрофии ЛЖ (ММЛЖ и ИММЛЖ) и сократительную способность миокарда (ФВ) были ниже у больных с ИБС в обеих группах в сравнении с больными с АГ и ФП.

Таким образом, у больных с хронической формой ФП наблюдается более выраженная степень дилатации ЛП, чем у пациентов с рецидивирующей формой аритмии. В группе пациентов с ФП на фоне АГ при перманентной форме выявлена более выраженная дилатация ЛП, чем в основной группе. Присоединение к АГ и ФП ИБС определяет менее выраженную степень ремоделирования ЛП, но более значимое изменение показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ (как степень его гипертрофии, так и снижение насосной функции сердца и расширение полости ЛЖ).

Таблица 3.22

Эхокардиографические параметры у пациентов с рецидивирующей и хронической формой ФП у пациентов с сочетанием ИБС и АГ (Ме [25; 75])

Показатель	1 группа	2 группа	p
	Рецидивирующая ФП, n=90	Перманентная ФП, n=40	
Передне-задний размер ЛП, см	4,05 [3,8; 4,8]	4,8 [4,5; 5,2]	0,01
Верхне-нижний размер ЛП, см	4,6 [4,0; 5,1]	5,1 [4,7; 5,5]	0,027
Медиально-латеральный размер ЛП, см	5,5 [5,2; 6,8]	7,1 [6,1; 7,8]	0,001
Объем ЛП, мл	50,1 [41,8; 70,2]	88 [64,5; 104,6]	0,003
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	26,5 [23,0; 40,8]	43,6 [34,7; 52,2]	0,004
КСР, см	3,7 [3,1; 4,1]	4,1 [3,4; 5,1]	0,4
КДР, см	4,8 [4,7; 5,4]	5,6 [4,7; 6,2]	0,4
КСО, мл	53 [40; 72]	55 [37; 73]	0,7
КДО, мл	112 [96; 147]	117 [89; 148]	0,6
ФВ, %	53 [49; 58]	52 [45; 67]	0,9
КДР МЖП	1,3 [1,2; 1,4]	1,4 [1,2; 1,5]	0,1
КДР ЗСЛЖ	1,3 [1,1; 1,4]	1,4 [1,3; 1,4]	0,1
ММЛЖ, г	304,9 [245,3; 366]	428,6 [344,2; 477]	0,2
ИММЛЖ, г/м²	174,9 [137,3; 215,2]	217 [161; 261]	0,6
ПП к/о, см	4,9 [4,1; 6,1]	6,2 [5,5; 7,0]	0,01

Примечание: p – критерий Манна-Уитни

Далее сравнивались показатели ЭХО КГ в зависимости от степени повышения АД и стадии АГ. Получены следующие результаты (Таблицы 3.23 и 3.24).

При сравнении структурных параметров ЛП и ЛЖ у пациентов с АГ в зависимости от степени повышения АД выявлены значимые отличия только по степени гипертрофии, а именно различия в толщине стенок ЛЖ и ММЛЖ.

В таблице 3.23 представлены значения показателей, характеризующих размеры левого предсердия, выявлены в группе с III стадией АГ (верхне-нижний и медиально-латеральный размеры - 4,8 [4,2; 5,3] и 5,5 [4,7; 6,3], p=0,002, 5,2 [4,2; 5,7] и 6,0 [5,4; 7,2], p<0,001 (Рис. 3.14).

Таблица 3.23

Показатели ЭХО КГ у больных с ФП в зависимости от стадии АГ в основной группе (Me [25; 75])

Показатель	АГ II стадии	АГ III стадии	P
	n=33	n=50	
Передне-задний размер ЛП, см	4,55 [4,1; 5,0]	4,6 [4,0; 5,0]	0,6
Верхне-нижний размер ЛП, см	4,8 [4,2; 5,3]	5,5 [4,7; 6,3]	0,002
Медиально-латеральный размер ЛП, см	5,2 [4,2; 5,7]	6,0 [5,4; 7,2]	<0,001
Объем ЛП, мл	61 [48,9; 83,4]	65 [47; 90]	0,9
Объем ЛП/ППТ, мл/м²	31,7 [26,6; 39,4]	34,7 [25,3; 45,7]	0,6
ФВ, %	57 [53,5; 60]	53 [47; 60]	0,04
КДР МЖП	1,3 [1,2; 1,3]	1,35 [1,25; 1,5]	0,06
КДР ЗСЛЖ	1,3 [1,1; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	0,12
ПП к/о, см	4,7 [4,1; 4,9]	5,65 [4,65; 6,5]	0,003

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

Величина правого предсердия была также больше у больных 2 группы.

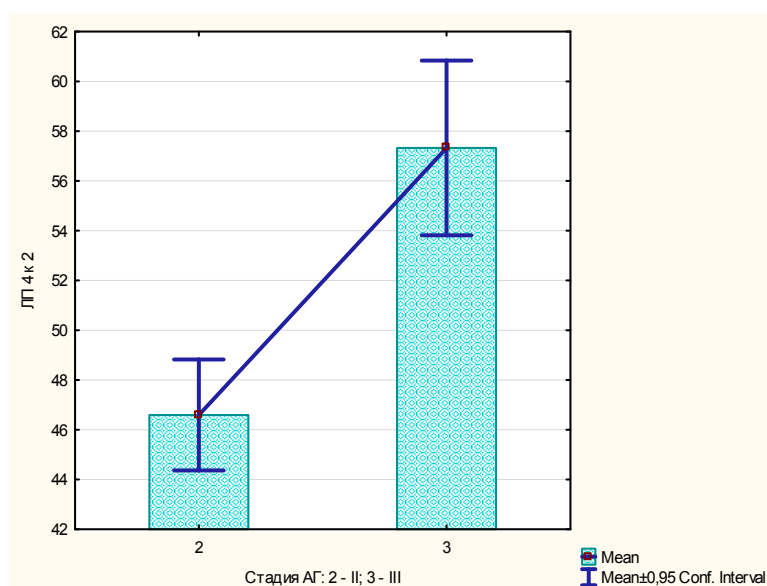


Рис.3.14. Значения верхне-нижнего размера ЛП в зависимости от стадии АГ

По объемным параметрам предсердий достоверных отличий между группами найдено не было. И, наконец, при III стадии более выражена степень гипертрофии ЛЖ, хотя отличия между группами недостоверны. Фракция выброса, напротив, была меньше в группе с максимальной стадией АГ и составила 57 [53,5; 60]% против 53 [47; 60]% во второй группе, p=0,04.

Зависимость параметров ЛП и ЛЖ в зависимости от степени АГ в таблице 3.24 – не найдено достоверных отличий между группами, кроме медиально-латерального размера ЛП (4,9 [4,2; 5,2] против 5,7 [5,2; 6,6], $p=0,005$).

Таблица 3.24

Показатели ЭХО КГ у больных с ФП в зависимости от степени АГ в основной группе (Ме [25; 75])

Показатель	АГ II стадии	АГ III стадии	Р
	n=33	n=50	
Передне-задний размер ЛП, см	4,5 [3,9; 4,9]	4,5 [4,1; 5,0]	0,8
Верхне-нижний размер ЛП, см	5,5 [4,7; 6,3]	5,5 [4,5; 5,5]	0,2
Медиально-латеральный размер ЛП, см	4,9 [4,2; 5,2]	5,7 [5,2; 6,6]	0,005
ФВ, %	55,5 [49; 60]	54 [49; 60]	0,7
КДР МЖП	1,4 [1,2; 1,5]	1,3 [1,2; 1,4]	0,3
КДР ЗСЛЖ	1,3 [1,3; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	0,4

Примечание: р - критерий Манна-Уитни

РЕЗЮМЕ

1. Показатели фиброза отличались в группах с патологией:

- Показатель ММП-9 имел максимальные значения у пациентов в группах с ИБС, и достоверно отличался не только от группы сравнения, но и от пациентов с АГ, идиопатической фибрилляции предсердий и сочетания АГ с ФП. Дополнительнымиотягчающими факторами можно считать присутствие у пациента с ИБС фибрилляции предсердий и АГ, причем каждое состояние суммарно усугубляет нарушения обмена ММП-9.
- Уровень ТИМП-1 имел обратную зависимость - он был достоверно ниже в группах с ИБС, нежели в группе контроля и остальных группах с патологией, при этом самые низкие

значения были в группе с сочетанием ИБС, АГ и ФП. Группы с патологией без ИБС не отличались достоверно по значениям ТИМП-1 от группы сравнения.

- Уровень РСР был достоверно выше нормы во всех группах, полярными по его значениям в сравнении с нормой выглядели группы с ИБС, причем его уровень был выше в группе с изолированной ИБС, чем в группах с сочетанием ИБС, АГ и ФП. Артериальная гипертония и фибрилляция предсердий (как при АГ, так и идиопатическая), также привносили свой вклад в повышение уровня проколлагена.
- Значения коэффициента ММП-9/ТИМП-1 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. наличие аритмии и АГ ухудшает данный коэффициент.

2. Значения показателей воспаления также были различны в зависимости от нозологии:

- Уровень ФНО- α в исследуемых группах достоверно отличался от группы контроля. При сопоставлении значений ФНО- α в группах с патологией пациенты с ИБС, АГ и ФП а также группа с сочетанием ИБС и ФП значимо отличались не только от группы с идиопатической ФП, но и от групп с изолированной АГ и АГ в сочетании с ФП. В когорте больных с сочетанием АГ и ФП, а также АГ без ФП и идиопатической ФП значимых отличий найдено не было. Таким образом, прослеживается тенденция к повышению маркера у больных с сочетанной патологией (наличие ИБС ухудшает значения ФНО- α) и присутствием мерцательной аритмии.
- У обследованных больных уровень СРП значимо отличался не только от контрольной группы, но и в группах между собой –

с большим уровнем СРП были ассоциированы артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий в сочетании между собой. Также пациенты с ИФП имели повышенный уровень СРП.

- У пациентов с ИБС уровень ИЛ-1 β был достоверно выше в сравнении как с группой контроля, так и в группах с идиопатической ФП и у больных с артериальной гипертензией. При этом прослеживается четкая связь – ухудшение показателя происходит при присоединении к ИБС фибрилляции предсердий, и особенно при их сочетании с АГ. Уровень ИЛ-6 был достоверно выше, наоборот, в группах с ФП (ИФП и ФП+АГ), ИБС не привносила вклада в увеличение данного цитокина. Значения ИЛ-17 не отличались достоверно в группах с фибрилляцией предсердий и без нее от группы сравнения.

3. Уровень показателей фиброза зависит от степени стеноза коронарных артерий. При прогрессировании атеросклеротического процесса показатели фиброза (ММП-9, соотношение ММП-9/ТИМП-1 и СІСР) нарастают, особенно если ИБС ассоциирована с фибрилляцией. Та же закономерность выявлена при сравнении данных показателей в зависимости от количества пораженных артерий - данные показатели увеличиваются при мультифокальным поражении коронарных артерий преимущественно при сочетании с фибрилляцией. Показатели воспаления не зависят от степени и количества пораженных коронарных артерий.
4. Показатели фиброза и воспаления не зависели от возраста, пола, показателей липидограммы, степени АГ, изменений ИМТ, функциональных классов ИБС и ХСН. Имелась тенденция к увеличению ММП-9, соотношению ММП-9/ТИМП-1 и уменьшению значений ТИМП-1 при увеличении стадии АГ.

5. Выявлена зависимость показателей фиброза и воспаления в зависимости от формы ФП:

- Уровень СРП, ИЛ-6 повышается при перманентной ФП;
- Концентрация СІСР в крови значимо увеличивается при перманентной ФП;
- При разделении группы с рецидивирующей фибрилляцией на пароксизмальную и персистирующую, показатели фиброза прогрессивно ухудшались от пароксизмальной формы к хронической (увеличение уровней ММП-9, соотношения ММП-9/ТИМП-1, СІСР, обратная связь для ТИМП-1);
- Уровни ФНО- α , СРП, ИЛ-1 β были достоверно выше у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий, нежели с пароксизмальной.

6. При анализе показателей в зависимости от ритма при заборе крови найдено, что показатели фиброза были примерно сопоставимы в группах, их уровень достоверно не отличался. Значения СРП, ФНО- α и ИЛ-1 β нарастали при наличии фибрилляции предсердий во время забора крови. Таким образом, можно предположить, что уровень данных маркеров нарастает у больного во время пароксизма ФП.

7. При анализе линейных и интегральных размеров левого предсердия в группах с патологией выявлено статистически значимое их увеличение в сравнении с группой контроля, при этом показатели в группе здоровых соответствовали установленным пороговыми нормативным значениям. Имелась тенденция к увеличению размеров левого предсердия у больных с сочетанием ИБС и ФП, а также АГ и ФП; большинство показателей в этих группах достоверно отличались от соответствующих в группе с ИФП, а также от группы с изолированной АГ и ИБС. Максимальная степень дилатации левого предсердия была выявлена в группе больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП.

8. Максимальная дилатация правого предсердия наблюдалась в группе пациентов с сочетанием АГ, ФП и ИБС. Остальные группы с аритмией также выглядели хуже, нежели без нее.

9. Наибольшие значения по уровню ГЛЖ найдены у пациентов с сочетанной патологией – ИБС, АГ и ФП. Систолическая функция ЛЖ была снижена в данной группе, как в сравнении с другими группами, так и с нормативными показателями. ФВ снижена у пациентов с сочетанной патологией, прогрессивно ухудшаясь в группах с сочетанием гипертензии, ИБС с фибрилляцией предсердий.

10. У больных с хронической формой ФП наблюдается более выраженная степень дилатации ЛП, чем у пациентов с рецидивирующей формой аритмии. В группе пациентов с ФП на фоне АГ при перманентной форме выявлена более выраженная дилатация ЛП, чем в основной группе. При присоединении к АГ и ФП ИБС наблюдается менее выраженная степень ремоделирования ЛП, но более значимое изменение показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ (как степень его гипертрофии, так и снижение насосной функции сердца и расширение полости ЛЖ).

11. Величина ЛП и насосная функция сердца зависят от стадии АГ, не зависят от степени повышения АД.

ГЛАВА 4

ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА. СВЯЗЬ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И СТРУКТУРНО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ С МАРКЕРАМИ ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ

4.1. Взаимосвязь показателей фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами у пациентов с ФП и группах сравнения

Проведен корреляционный анализ между маркерами фиброза и воспаления и параметрами ЭХО-КГ у пациентов основной группы. Результаты представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

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

Показатель	ММП-9		ТИМП-1		PASP		ММП-9/ ТИМП-1	
	r	p	r	p	r	p	r	P
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	<0,001
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	<0,001

Примечание: учитывался коэффициент корреляции r - Спирмана

У пациентов с ФП выявлены корреляции уровня ММП-9 с параметрами левого предсердия: выявлена прямая слабая связь между медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,4$, $p<0,001$), отношением передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=0,2$, $p=0,04$). Более сильные корреляции были найдены для отношения ММП-9/ТИМП-1: прямая зависимость с передне-задним

размером ЛП ($r=0,2$, $p=0,04$), с медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,5$, $p=0,000$) с объемом ЛП ($r=0,2$, $p=0,04$), а также с отношением объема ЛП к ППТ ($r=0,2$, $p=0,02$) и отношением передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=0,3$, $p=0,01$); и размером ПП ($r=0,3$, $p<0,001$). По уровню ТИМП-1 найдена обратная слабой силы связь с теми же параметрами - с медиально-латеральным размером ЛП ($r=-0,4$, $p<0,001$), с объемом ЛП ($r=-0,2$, $p=0,02$), с отношением объема ЛП к ППТ ($r=-0,3$, $p<0,001$) и с линейным размером ПП ($r=-0,3$, $p<0,001$). С уровнем РІСР были найдены многочисленные связи, все они были слабыми, однако касались практически всех параметров предсердия: передне-заднего размера ($r=0,2$, $p=0,04$), медиально-латерального ($r=0,3$, $p=0,006$), объема ЛП и отношения объема к ППТ ($r=0,2$, $p=0,03$, $r=0,2$, $p=0,02$), отношения передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=0,3$, $p=0,01$). Таким образом, размеры предсердий обратно пропорциональны значениям ТИМП-1 и прямо пропорциональны повышению уровня ММП-9, РІСР и ММП-9/ТИМП-1.

Показатели, характеризующие размеры, сократимость и степень гипертрофии левого желудочка, и их соотношение с маркерами фиброза представлены в таблице 4.2. Выявлено, что 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. Кроме того, найдено, что чем выше величины ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1, тем выше степень гипертрофии левого желудочка - $r=0,4$, $p<0,001$ и $r=0,4$, $p<0,001$ для величины МЖП, $r=0,2$, $p=0,01$ и $r=0,3$, $p<0,001$ для величины ЗС ЛЖ и $r=0,3$, $p=0,002$. По показателю ТИМП-1 выявлены слабые обратные связи с отношением степени ГЛЖ - $r=-0,3$, $p=0,001$ для величины МЖП, $r=-0,3$, $p=0,006$ для величины ЗС ЛЖ.. Для проколлагена получены слабые связи в отношении выраженности степени ГЛЖ - $r=0,3$, $p=0,003$ для МЖП и отрицательная связь для ФВ ($r=-0,2$, $p=0,02$).

Таблица 4.2.

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

Показатель	ММП-9		ТИМП-1		PISF		ММП-9/ ТИМП-1	
	r	p	r	p	r	p	r	p
КСР ЛЖ, см	-0,07	0,5	-0,08	0,4	0,04	0,6	-0,02	0,8
КДР ЛЖ, см	-0,1	0,3	-0,1	0,3	0,001	0,9	0,07	0,5
КСО ЛЖ, мл	0,06	0,4	-0,1	0,05	-0,07	0,3	0,09	0,2
КДО ЛЖ, мл	0,01	0,9	-0,2	0,09	-0,02	0,8	0,09	0,3
УО ЛЖ, мл	-0,2	0,000	0,03	0,68	-0,01	0,8	-0,2	0,02
ФВ ЛЖ, %	-0,3	0,005	0,3	0,05	-0,2	0,02	-0,3	<0,001
КДР МЖП, см	0,4	0,000	-0,3	0,001	0,3	0,003	0,4	<0,001
КДР ЗСЛЖ, см	0,2	0,01	-0,3	0,006	0,1	0,2	0,3	<0,001
ММЛЖ, г	0,2	0,05	-0,18	0,12	0,1	0,2	0,1	0,1
ИММЛЖ, г/м ²	0,2	0,08	-0,03	0,7	0,1	0,1	0,1	0,2

Примечание: учитывался коэффициент корреляции r - Спирмана

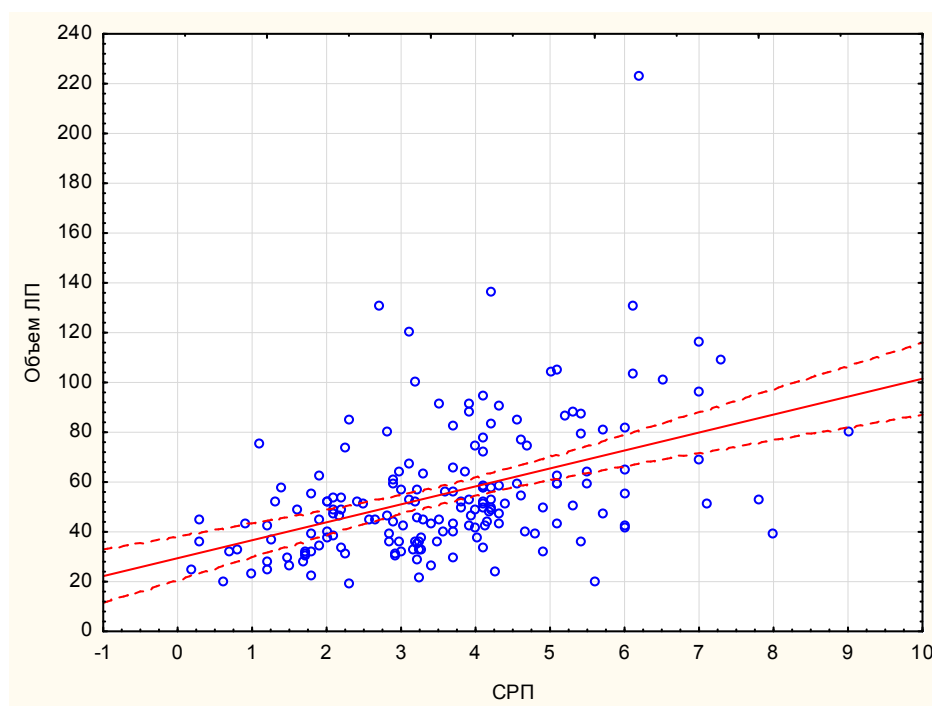


Рис. 4.1. Взаимосвязь уровня СРП и отношения объема ЛП у пациентов основной группы

Таким образом, степень гипертрофии прямо пропорциональна росту таких показателей как ММР-9 и соотношению ММР-9/ТИМП-1 и обратно пропорциональна уровню ТИМП-1. Показатели, характеризующие насосную функцию сердца, имеют обратное соотношение с ними.

Проанализированы параметры воспаления и их взаимосвязи с показателями ЭХО-КГ. Получены прямые связи между размерами, характеризующими величину ЛП и СРП: с передне-задним размером ЛП - $r=0,3$, $p=0,04$, с верхне-нижний размером ЛП - $r=0,3$, $p=0,001$; с объемом ЛП - $r=0,3$, $p=0,000$ (Рисунок 4.1), 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 найдены следующие зависимости: чем больше 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 ($r=-0,3$, $p=0,003$) – Рисунок 4.2.

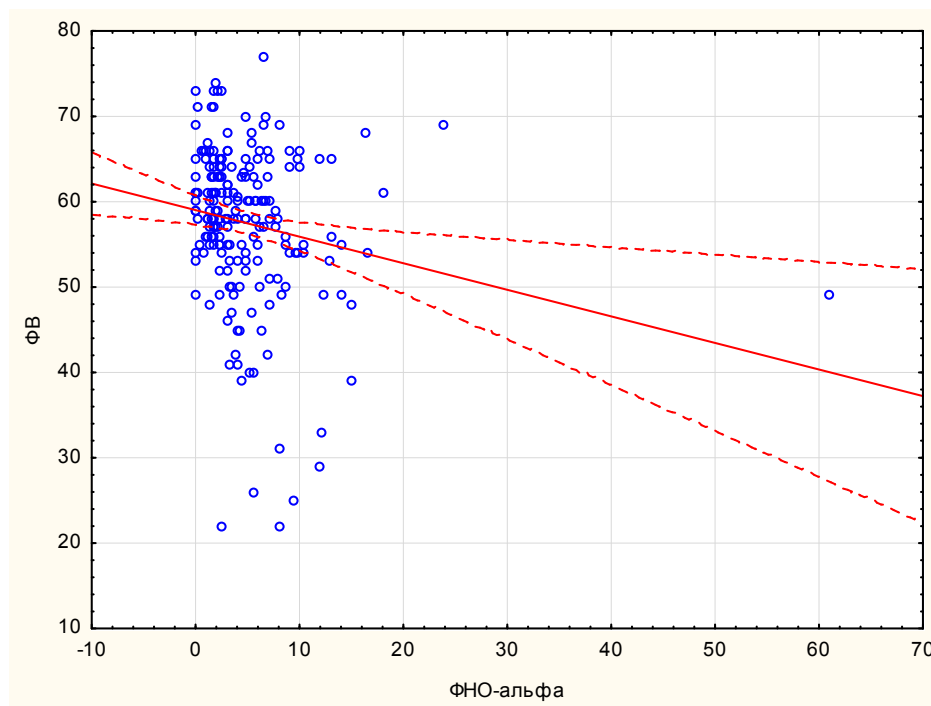


Рис. 4.2. Взаимосвязь уровня ФНО- α и ФВ у пациентов основной группы

При анализе по ИЛ-1 β была выявлена только слабая связь его с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,2$, $p=0,03$). По ИЛ-6 были получены более многочисленные связи, они касались, в основном, параметров левого желудочка: чем выше был уровень ИЛ-6, тем больше были значения КСР ($r=0,3$, $p=0,01$), КДР ($r=0,3$, $p=0,01$), КСО ($r=0,3$, $p<0,001$), КДО ($r=0,3$, $p=0,001$), однако все связи были слабыми – Рисунок 4.3. Кроме того, он был ассоциирован с показателями ГЛЖ – ЗС ЛЖ ($r=0,2$, $p=0,03$), ММЛЖ ($r=0,3$, $p=0,009$), ИММЛЖ ($r=0,3$, $p=0,01$).

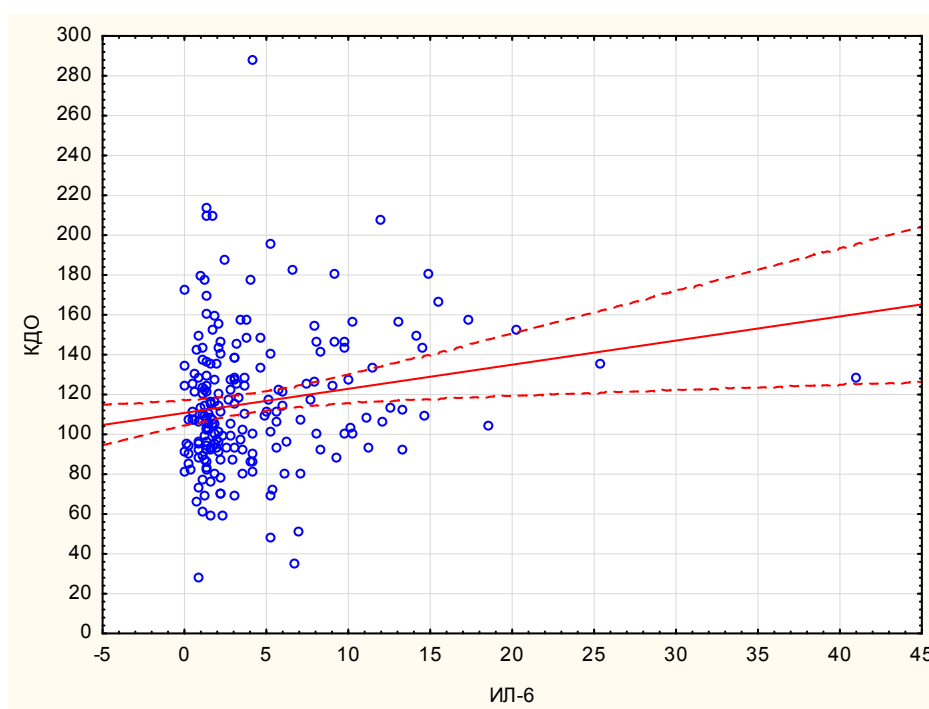


Рис. 4.3. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 и КДО у пациентов основной группы

Уровень ИЛ-17 был ассоциирован с параметрами только ЛП, связи были прямыми: в передне-задним размером ЛП – $r=0,2$, $p=0,02$; медиально-латеральным – $r=0,2$, $p=0,01$; с объемом ЛП – $r=0,2$, $p=0,01$, с объемом ЛП к ППТ – $r=0,3$, $p=0,005$; отношением ПЗ размера ЛП к ППТ – $r=0,2$, $p=0,008$.

Таким образом, из воспалительных показателей с увеличением ЛП и степени гипертрофии ЛЖ связан, прежде всего ФНО- α , в то время как увеличение ИЛ-6 коррелирует с параметрами, характеризующими как показатели гипертрофии, так и размеры полости ЛЖ, а повышение уровня СРП – только с дилатацией ЛП.

В группе «идиопатической» ФП не наблюдалось взаимосвязей между параметрами ЛП и показателями фиброза. По воспалительным тестам только уровень ФНО- α был ассоциирован со степенью ГЛЖ – ММЛЖ ИММЛЖ ($r=0,5$, $p=0,03$; $r=0,5$, $p=0,04$). СРП, как и в основной группе был связан с передне-задним размером ЛП, объемом ЛП и отношением объема ЛП к ППТ ($r=0,5$, $p=0,02$; $r=0,5$, $p=0,02$; $r=0,5$, $p=0,02$). ИЛ-1 β был ассоциирован с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,5$, $p=0,01$).

В группе с сочетанием АГ и ФП получены достоверные корреляционные связи между показателями фиброза и воспаления и показателями ЭХО КГ. Выявлена прямая связь между отношением ММП-9/ТИМП-1 и медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,4$, $p=0,02$). PСР и ФНО- α имели большое количество связей с параметрами ЛП: с верхне-нижним и передне-задним размерами ЛП, с объемом ЛП, отношением объема ЛП к ППТ, и передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=0,4$, $p=0,02$ и $r=0,4$, $p=0,02$; $r=0,3$, $p=0,04$ и $r=0,4$, $p=0,02$; $r=0,4$, $p=0,03$ и $r=0,4$, $p=0,02$; $r=0,4$, $p=0,03$ и $r=0,4$, $p=0,01$; $r=0,4$, $p=0,04$ и $r=0,4$, $p=0,02$). Увеличение уровней СРП и ИЛ-6 было также связано с размерами ЛП (верхне-нижним размером, объемом ЛП и отношением объема ЛП к ППТ – $r=0,4$, $p=0,03$ и $r=0,4$, $p=0,005$; $r=0,5$, $p=0,007$ и $r=0,4$, $p=0,04$; $r=0,4$, $p=0,02$ только для СРП).

У пациентов с сочетанием ИБС, АГ и ФП выявлена обратная связь между уровнем ТИМП-1 и величиной МЖП - $r=-0,4$, $p=0,005$. По уровню ИЛ-17 было найдено, что его повышение связано с ростом медиально-латерального размера ЛП, объема ЛП, отношения передне-заднего размера ЛП к ППТ и отношения объема ЛП к ППТ ($r=0,3$, $p=0,03$; $r=0,3$, $p=0,03$; $r=0,4$, $p=0,01$; $r=0,4$, $p=0,009$). Уровень ИЛ-6, в свою очередь, был связан с размерами ЛЖ – величиной КДО и МЖП ($r=0,3$, $p=0,01$ и $r=0,4$, $p=0,007$).

При проведении корреляционного анализа в группе больных с сочетанием ИБС и ФП было выявлено, что уровень ММП-9/ТИМП-1 связан с верхне-нижним размером ЛП - $r=0,5$, $p=0,03$. Кроме того, при повышении уровня СРП в данной группе наблюдалось увеличение передне-заднего

размера ЛП - $r=0,5$, $p=0,02$ и объема ЛП - $r=0,4$, $p=0,04$. Более высокие значения ФНО- α были связаны со снижением УО ($r=-0,4$, $p=0,04$), повышение ИЛ-6 – с ростом КСО ($r=0,6$, $p=0,005$) и обратно с ФВ – $r=-0,5$, $p=0,01$.

В группе с изолированной АГ была выявлена обратная связь между ТИМП-1 и значениями объема ЛП и отношения объема ЛП к ППТ ($r=-0,6$, $p=0,000$; $r=-0,5$, $p=0,009$). Уровень СРП опять же коррелировал с параметрами ЛП - передне-задним размером, объемом, отношением ЛП к ППТ, передне-задним размером ЛП к ППТ ($r=0,6$, $p<0,001$; $r=0,6$, $p<0,001$; $r=0,5$, $p=0,002$; $r=0,5$, $p=0,003$) и параметрами ГЛЖ – ЗС ЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ ($r=0,3$, $p=0,04$; $r=0,4$, $p=0,02$; $r=0,4$, $p=0,04$). Слабая обратная корреляция выявлена между уровнем ИЛ-17 и КДО ($r=-0,5$, $p=0,003$).

У пациентов с изолированной ИБС достоверных корреляций с показателями фиброза и воспаления не было найдено.

Таким образом, при изучении корреляций показателей фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами отдельно по каждой группе с патологией, установлено, что значимые связи наблюдаются, в основном, по показателям СРП, ФНО- α и ИЛ-6 и P1CP с параметрами ЛП и ПП, а показатели оставшиеся показатели фиброза (ТИМП-1, коэффициент ММР-9/ТИМП-1) с параметрами левого желудочка – снижением насосной функции и увеличением его полости.

4. 2. Показатели суточного мониторингирования АД, их взаимосвязь с эхокардиографическими параметрами у пациентов с ФП и в группах сравнения

У пациентов с АГ оценивались как средние, максимальные и минимальные значения АД, так и показатели нагрузки давлением. Первые точнее отражают его уровень и связь с поражением органов-мишеней (Таблица 4.3).

Таблица 4.3

Средние и пульсовые значения АД у пациентов с ФП на фоне АГ, АГ и ИБС
и с изолированной АГ

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p ¹⁻² p ²⁻³ p ¹⁻³
	АГ+ФП	АГ+ИБС+ФП	АГ без аритмии	
	n=37	n=49	n=31	
срСАДо мм.Нг.	131 [125; 143]	136 [125; 146]	140 [132; 146]	0,3 0,4 0,1
срДАДо мм.Нг.	81,5 [76; 87]	82 [75; 93]	86 [80; 93]	0,5 0,2 0,1
срСАДд мм.Нг.	135 [127; 149]	132 [118; 147]	142 [131; 148]	0,5 0,1 0,2
срДАДд мм.Нг.	84 [77; 93]	80 [74; 95]	88 [79; 94]	0,3 0,05 0,2
срСАДн мм.Нг.	121 [114; 135]	127 [114; 143]	132 [114; 144]	0,2 0,4 0,1
срДАДн мм.Нг.	71 [62; 79]	76 [68; 90]	83 [71; 91]	0,1 0,3 0,04
срАДо мм.Нг.	99 [95; 111]	100 [93; 113]	103 [97; 117]	0,6 0,2 0,1
срАДд мм.Нг.	101 [96; 111]	99,5 [92; 110]	107 [98; 112]	0,6 0,09 0,2
срАДн мм.Нг.	87 [82; 96]	93,5 [84; 112]	100 [86; 109]	0,07 0,6 0,05
ПАДо мм.Нг.	49 [44; 56]	76,5 [72; 81]	51 [46; 58]	<0,001 <0,001 0,4
ПАДд мм.Нг.	51 [46; 57]	78 [70; 83]	52 [47; 58]	<0,001 <0,001 0,5
ПАДн мм.Нг.	48 [44; 55]	67 [62; 79]	49 [43; 59]	<0,001 <0,001 0,9

Примечание: p - критерий Манна-Уитни; ср - среднее АД; о – общее АД; д – дневное АД; н – ночное АД.

Вторые отображают гипербарическую нагрузку на органы – мишени, являясь суммарными показателями (Таблица 4.4).

Средние значения суточного профиля АД (общего, ночного, дневного) значимо не отличались у обследованных пациентов ($p>0,05$). При этом, согласно установленным нормам (рекомендации ВНОК и РМОАГ, 2010г) значения средних уровней АД у пациентов с АГ превышали нормативные показатели, особенно в группе больных с изолированной АГ.

Таблица 4.4

Показатели «нагрузки давлением» у пациентов с ФП на фоне АГ, АГ и ИБС и с изолированной АГ

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	p^{1-2} p^{2-3} p^{1-3}
	АГ+ФП	АГ+ИБС+ФП	АГ без аритмии	
	n=37	n=49	n=31	
ИП САДо	67,1 [22,8; 197]	83,6 [23,8; 268]	167,5 [34; 320]	0,3 0,4 0,1
ИП САДд	29,5 [10,8; 131,5]	47,1 [4,5; 137,1]	71 [3,2; 129]	0,6 0,8 0,5
ИП САДн	58 [22,3; 90,8]	58,3 [16; 149]	121,7 [37,5; 341,7]	0,6 0,08 0,03
ИБ САДо	38 [20,7; 67,1]	42 [18; 72,4]	60,6 [31,4; 79]	0,9 0,2 0,2
ИБ САДд	27,5 [12,1; 65,7]	30,9 [6,9; 75]	50,9 [13,3; 75]	0,8 0,4 0,5
ИБ САДн	53,8 [33,6; 74,6]	52 [26,6; 92]	87,5 [42,9; 100]	0,9 0,03 0,03
ИП ДАДо	40,9 [10,2; 104,4]	24 [8,3; 109]	89,1 [15,3; 145,7]	0,6 0,07 0,1
ИП ДАДд	20,1 [3,1; 57,7]	13 [4; 41,6]	22 [4,6; 83,6]	0,8 0,4 0,4
ИП ДАДн	29 [2,3; 72,5]	14,1 [1,08; 68]	43,8 [4; 102]	0,3 0,08 0,2
ИБ ДАДо	27,4 [18,6; 56,8]	22 [9; 52,4]	52 [15,3; 63,2]	0,3 0,05 0,3
ИБ ДАДд	29,3 [12,8; 69,9]	15 [4,4; 42,7]	37,6 [11,4; 65,4]	0,2 0,02 0,5
ИБ ДАДн	35 [16,6; 82,2]	22,9 [5; 76,8]	67,3 [27,8; 97]	0,1 0,02 0,2

Примечание: р - критерий Манна-Уитни; ср - среднее АД; о – общее АД; д – дневное АД; н – ночное АД.

По цифрам пульсового АД, как общего, так и дневного и ночного, группа больных с сочетанием АГ, ИБС и ФП достоверно отличалась от пациентов с АГ и ФП и с изолированной АГ ($p < 0,001$). Далее были проанализированы показатели «нагрузки давлением». Нормативные показатели нагрузки давлением разработаны для индекса времени: общий для САД и ДАД не более 25%, дневной для САД не более 20%, для ДАД не более 15%, ночной для САД и ДАД не более 10% [42].

Интересно, что также пациенты с изолированной АГ имели худшие цифры, нежели больные двух других групп с фибрилляцией, однако достоверность отличия сохранили для таких показателей, как ИП САДн ($p = 0,03$) по сравнению с больными с ИБС, АГ и ФП и ИВ САДн ($p = 0,03$ для обеих групп с аритмией). Кроме того, индекс времени ДАД ночного и дневного отличался в группе с ИБС, АГ и ФП от группы с изолированной АГ ($p = 0,02$). При сравнении показателей нагрузки давлением с нормой во всех трех группах также отмечается превышение значений индекса времени для САД и ДАД за сутки, в дневные и ночные часы.

Проведен сравнительный анализ величин систолического, диастолического АД, максимального, минимального, ночного и дневного в этих же группах, достоверных отличий по этим показателям найдено не было ($> 0,05$).

Проведен корреляционный анализ значений суточного мониторирования АД и параметров ЭХО-КГ с основной группе у пациентов с АГ. Полученные достоверные связи представлены в таблице 4.5.

Согласно полученным данным, выявлены слабые корреляции между параметрами среднего АД и показателями, характеризующими левое предсердие, степень ГЛЖ (прямые связи) и обратные средней и слабой силы связи с ФВ и УО ЛЖ. Также найдено, что пульсовое АД (общее, ночное и дневное) связано с вышеперечисленными параметрами.

Были проанализированы корреляции, полученные между показателями «нагрузки давлением» и эхокардиографические параметры (таблица 4.6, рисунок 4.4). При анализе корреляций между максимальными цифрами АД и показателями ЭХО КГ выявлены немногочисленные связи, так, например, уровень максимального САД общего связан с передне-задним размером ЛП ($r=0,2$, $p=0,02$), с объемом ЛП ($r=0,2$, $p=0,04$); максимальное ДАД общее – также с передне-задним размером ЛП ($r=0,3$, $p=0,002$), с отношением объема ЛП к ППТ ($r=0,3$, $p=0,008$), с отношением ПЗ размера ЛП к ПП ($r=0,3$, $p=0,002$).

Таблица 4.5

Корреляционный анализ показателей среднего и пульсового АД
и эхокардиограммы у пациентов с АГ в основной группе

Пара связанных показателей	Корреляция Спирмана, R	Уровень значимости, p
срСАДо и объем ЛП	0,3	0,04
срСАДо и объем ЛП к ППТ	0,2	0,03
срСАДо и ПЗ размер ЛП к ППТ	0,3	0,02
срСАДо и ФВ	-0,3	0,01
срСАДо и ИММЛЖ	0,3	0,04
срДАДо и передне-задний размер ЛП	-0,3	0,04
срДАДд и передне-задний размер ЛП	0,2	0,04
срСАДн и передне-задний размер ЛП	0,3	0,002
срСАДн и медиально-латеральный размер ЛП	0,3	0,01
срСАДн и объем ЛП	0,3	0,01
срСАДн и объем ЛП к ППТ	0,3	0,01
срСАДн и ПЗ размер ЛП к ППТ	0,3	0,01
срСАДн и ФВ	-0,3	0,004
срАДо и передне-задний размер ЛП	0,3	0,01
срАДо и ФВ	-0,3	0,03
срАДо и ММЛЖ	0,3	0,04
срСАДо и ИММЛЖ	0,3	0,04
срАДд и ММЛЖ	0,3	0,04
срСАДд и ИММЛЖ	0,3	0,04
пульсАДо и верхне-нижний размер ЛП	0,3	0,001
пульсАДо и медиально-латеральный размер ЛП	0,4	<0,001
пульсАДо и ФВ	-0,3	0,03
пульсАДо и УО	-0,3	0,01
пульсАДо и ИММЛЖ	0,3	0,01
пульсАДо и УО	-0,3	0,01
пульсАДд и верхне-нижний размер ЛП	0,4	0,001
пульсАДд и ФВ	-0,3	0,01
пульсАДд и УО	-0,3	0,02
пульсАДн и медиально-латеральный размер ЛП	0,4	0,000
пульсАДн и ФВ	-0,3	0,004
пульсАДн и УО	-0,4	0,001
пульсАДн и ИММЛЖ	0,3	0,02

Таблица 4.6

Корреляционный анализ показателей нагрузки давлением
и эхокардиограммы у пациентов с АГ в основной группе

Пара связанных показателей	Корреляция Спирмана, г	Уровень значимости, р
ИП САДо и передне-задний размер ЛП	0,3	0,04
ИП САДо и медиально-латер. размер ЛП	0,2	0,03
ИП САДо и ФВ	-0,3	0,004
ИП САДо и ИММЛЖ	0,3	0,02
ИП САДд и верхне-нижний размер ЛП	0,2	0,04
ИП САДд и медиально-латер. размер ЛП	0,2	0,04
ИП САДд и объем ЛП	0,3	0,04
ИП САДд и ФВ	-0,3	0,03
ИП САДо и ИММЛЖ	0,3	0,04
ИП САДн и объем ЛП к ППТ	0,3	0,03
ИП САДн и объем ЛП	0,3	0,03
ИП САДн и ФВ	-0,3	0,01
ИП САДн и КДО	0,3	0,04
ИП САДн и КСО	0,3	0,03
ИП САДн и ИММЛЖ	0,3	0,04
ИВ САДо и верхне-нижний размер ЛП	0,3	0,007
ИВ САДо и медиально-латер. размер ЛП	0,3	0,04
ИВ САДо и объем ЛП	0,3	0,04
ИВ САДо и ФВ	-0,3	0,01
ИВ САДо и ММЛЖ	0,3	0,03
ИВ САДо и ИММЛЖ	0,3	0,02
ИВ САДн и передне-задний размер ЛП	0,2	0,003
ИВ САДн и объем ЛП	0,3	0,02
ИВ САДн и объем ЛП к ППТ	0,3	0,03
ИВ САДн и ФВ	-0,3	0,02
ИП ДАДд и передне-задний размер ЛП	0,3	0,01
ИП ДАДд и ПЗ размер ЛП к ППТ	0,2	0,03
ИВ ДАДо и объем ЛП к ППТ	0,2	0,03
ИВ ДАДо и передне-задний размер ЛП	0,3	0,01
ИВ ДАДд и объем ЛП к ППТ	0,2	0,04
ИВ ДАДо и передне-задний размер ЛП	0,3	0,008

При анализе корреляций в группах при изолированной АГ, ИБС АГ и ФП достоверных значимых связей найдено не было, а вот в группе с АГ и ФП ИП и ИВ были связаны с параметрами КСО ЛЖ и КДО ЛЖ ($r=0,5$,

$p=0,01$, $r=0,4$, $p=0,02$ для ИП САДо; $r=0,5$, $p=0,01$, $r=0,4$, $p=0,02$ для ИП САДд; $r=0,6$, $p=0,02$, $r=0,5$, $p=0,005$ для ИП САДн; $r=0,6$, $p=0,002$, $r=0,5$, $p=0,001$ для НИП САДо; $r=0,6$, $p=0,002$, $r=0,5$, $p=0,005$ для НИП САДн; $r=0,4$, $p=0,03$, $r=0,4$, $p=0,03$ для ИВ САДо; $r=0,4$, $p=0,04$, $r=0,4$, $p=0,02$ для ИП ДАДн).

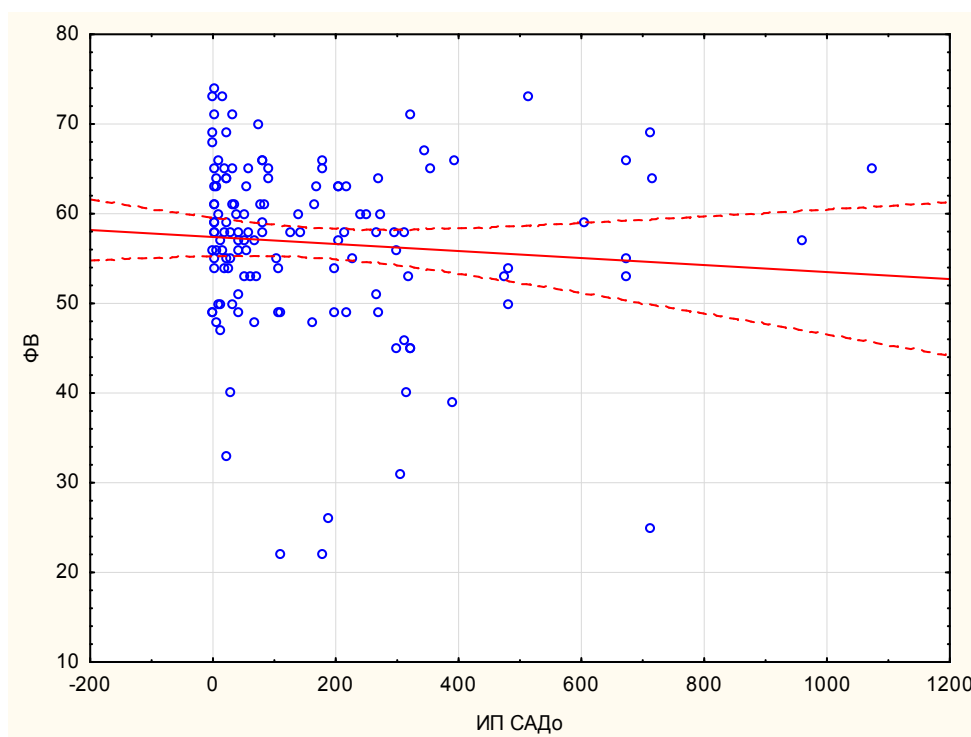


Рис. 4.4. Взаимосвязь уровня ИП САДо и ФВ у пациентов основной группы с АГ

Таким образом, по результатам анализа найдено, что большинство связей между показателями нагрузки давлением и параметрами ЭХО-КГ слабые, прямые с параметрами левого предсердия и степени гипертрофии ЛЖ, и обратные, когда анализ касался показателей, характеризующих сократительную способность миокарда. Т.е., чем выше показатели циркадианного профиля АД, тем более выражена степень ремоделирования как левого предсердия, так и левого желудочка.

4. 3. Взаимосвязь показателей циркадианного профиля АД с маркерами фиброза и воспаления

При анализе корреляций между показателями фиброза и воспаления и показателями циркадианного профиля АД выявлены следующие корреляции для средних и пульсовых значений АД, которые были тесно связаны и с показателями ЭХО-КГ (Таблица 4.7).

Таблица 4.7

Корреляционный анализ показателей пульсового АД
и показателей фиброза и воспаления у пациентов в основной группе

Пара связанных показателей	Корреляция Спирмана, г	Уровень значимости, р
пульсАД _о и ММП-9	0,7	<0,001
пульсАД _о и ТИМП-1	-0,3	0,01
пульсАД _о и ММП-9/ТИМП-1	0,6	<0,001
пульсАД _о и ИЛ-1 β	0,3	0,002
пульсАД _о и ФНО- α	0,3	0,001
пульсАД _д и ММП-9	0,6	<0,001
пульсАД _д и ТИМП-1	-0,4	<0,001
пульсАД _д и ММП-9/ТИМП-1	0,6	<0,001
пульсАД _д и ИЛ-1 β	0,3	0,005
пульсАД _д и ФНО- α	0,4	0,001
пульсАД _н и ММП-9	0,5	<0,001
пульсАД _н и ТИМП-1	-0,3	0,009
пульсАД _н и ММП-9/ТИМП-1	0,5	0,000
пульсАД _н и ИЛ-1 β	0,3	0,002
пульсАД _н и ФНО- α	0,3	0,006

Таким образом, уровень ММП-9, ММП-9/ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-1 β положительно коррелирует с уровнем пульсового АД. Применительно к ТИМП-1 – получены обратные средней слабой силы связи с уровнем пульсового АД (общего, дневного и ночного). Между показателями нагрузки давлением, максимальными и минимальными значениями АД (дневного и ночного) и маркерами фиброза и воспаления в основной группе достоверных связей найдено не было. При анализе отдельно группы с АГ и ФП, было

получено, что пульсовое АДн прямо пропорционально значению ФНО- α ($r=0,5$, $p=0,007$), с ним также соотносятся уровни ИП САДд ($r=0,4$, $p=0,01$), ИВ САДо ($r=0,4$, $p=0,04$), ИВ САДд ($r=0,4$, $p=0,03$). В группе с БС, АГ и ФП значимых корреляций найдено не было.

4.4. Вариабельность ритма сердца и ее связь с показателями ЭХО-КГ, фиброза и воспаления и циркадианного профиля АД у пациентов с ФП и в группах сравнения

Изучена вариабельность ритма сердца в основной группе и группах сравнения. Для этого применялся временной анализ ВРС. Он определяет соотношение влияний симпатической и парасимпатической нервной системы на частоту сердечных сокращений и преимущественно характеризует парасимпатическую иннервацию. Результаты представлены в таблице 4.8.

При оценке анализировались такие показатели, как SDNN, SDANN, SDNNind, RMSDD, pNN50. При оценке общей ВРС отмечено некоторое снижение показателей SDNN, SDANN, SDNNi у больных с ФП, как на фоне ИФП (130 [79,6; 153] мс, $p=0,06$; 121 [108; 126] мс, $p=0,7$; 76 [60; 82] мс, $p=0,4$), так и на фоне АГ (130 [93; 146] мс, $p=0,08$; 120 [91; 134] мс, $p=0,4$; 78 [51; 88] мс, $p=0,5$) и, в большей степени, при ИБС в сочетании с АГ (119 [93; 150] мс, $p=0,08$; 116 [82; 134] мс, $p=0,3$; 66 [45; 95] мс, $p=0,8$) в сравнении с контрольной группой, отличия не достоверны. У пациентов с ИБС и ФП они были близки к показателям нормы (136 [110; 141] мс, $p=0,1$; 130 [97; 148] мс, $p=0,2$; 62 [49; 93,5] мс, $p=0,1$), незначительно были снижены у пациентов с изолированными АГ (111 [78; 138] мс, $p=0,3$; 128 [72; 146] мс, $p=0,4$; 68 [44; 78] мс, $p=0,4$) и ИБС (136 [110; 141] мс, $p=0,3$; 130 [97; 148] мс, $p=0,9$; 62 [49; 93,5] мс, $p=0,4$).

А вот при анализе парасимпатических влияний было выявлено значимое снижением ВРС по таким показателям, как PNN 50 и RMSSD. Здесь хуже выглядели группы с фибрилляцией – если при изолированных

Показатели вариабельности ритма сердца в основной группе и группах сравнения (Ме [25; 75])

Таблица 4.8

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 ²⁻⁷ p ³⁻⁷	p ⁴⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	p ¹⁻⁵ p ¹⁻⁶ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ²⁻⁶ p ³⁻⁴ p ³⁻⁵	p ³⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ⁴⁻⁶ p ⁵⁻⁶
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа						
SDNN, мс	130 [79,6; 153]	130 [93; 146]	119 [93; 150]	140 [126; 150]	111 [78; 138]	136 [110; 141]	133 [112; 150]	0,06 0,08 0,08	0,1 0,3 0,6	0,6 0,8 0,9	0,6 0,1 0,9	0,7 0,1 0,9	0,1 0,8 0,1
SDNNi, мс	76 [60; 82]	78 [51; 88]	66 [45; 95]	78 [60; 93]	68 [44; 78]	62 [49; 93,5]	72 [52; 79]	0,4 0,5 0,8	0,1 0,4 0,9	0,7 0,4 0,7	0,1 0,3 0,5	0,2 0,4 0,2	0,9 0,04 0,6
SDANN, мс	121 [108; 126]	120 [91; 134]	116 [82; 139]	122 [90; 134]	128 [72; 146]	130 [97; 148]	136 [97; 144]	0,7 0,4 0,3	0,2 0,05 0,9	0,9 0,9 0,3	0,3 0,5 0,9	0,2 0,3 0,04	0,2 0,002 0,1
RMSSD, мс	47,1 [31,5; 63]	44,4 [35; 53]	40 [27,3; 56,3]	46,1 [24,5; 62]	58 [50; 73]	54,1 [46,2; 71,2]	58 [54; 79,5]	0,01 <0,001 <0,001	0,01 0,6 0,2	0,8 0,3 0,7	0,02 0,01 0,1	<0,001 <0,001 0,000	<0,001 0,01 0,03
PNN 50, %	15 [11; 22,6]	18 [16; 24]	12 [4,2; 24,2]	18 [13,2; 26]	34 [20,8; 41,7]	32 [25; 42]	34 [32,3; 45]	<0,001 <0,001 <0,001	<0,001 0,2 0,1	0,06 0,1 0,3	<0,001 <0,001 0,004	<0,001 <0,001 0,000	<0,001 <0,001 <0,001
Total F, c²	11 [10,5; 11,5]	11,5 [11,0; 12,0]	11,0 [10,5; 11,5]	11,0 [9,5; 11,5]	9,5 [8,5; 10,5]	7,5 [6,5; 9,0]	9,5 [8,0; 10,5]	0,1 0,05 0,1	0,3 0,9 0,3	0,4 0,9 0,1	0,1 0,04 0,4	0,05 0,02 0,9	0,04 0,3 0,07
LF, c²	18,5 [17,5; 19,5]	26,0 [24,5; 27,0]	31,5 [30,0; 33,5]	26,0 [24,0; 27,0]	22,0 [20,5; 22,5]	19,0 [17,5; 20,5]	13,5 [11,0; 15,5]	0,03 0,02 0,03	0,02 0,03 0,02	0,02 0,03 0,02	0,7 0,07 0,02	0,02 0,02 0,03	0,02 0,02 0,1
HF, c²	9,5 [9; 10,5]	8,5 [8,0; 9,5]	8,0 [7,0; 9,0]	7,0 [6,5; 8,5]	10,5 [9,5; 11,0]	11,5 [10,0; 12,0]	14,0 [12,5; 15,5]	0,02 0,02 0,02	0,02 0,02 0,05	0,2 0,1 0,1	0,5 0,2 0,5	0,1 0,07 0,04	0,05 0,07 0,05
LF/HF	1,85 [1,8; 2,0]	3,0 [2,7; 3,1]	3,93 [3,68; 4,41]	3,8 [3,1; 3,8]	1,9 [1,68; 2,05]	1,87 [1,78; 2,1]	0,91 [0,81; 1,07]	0,03 0,02 0,03	0,02 0,03 0,03	0,02 0,03 0,02	0,9 0,8 0,02	0,02 0,02 0,03	0,03 0,02 0,8

Примечание:

p

–

критерий

Манна-Уитни

ИБС и ФП отличия были недостоверны в сравнении с контролем (58 [50; 73] мс, $p=0,6$; 34 [20,8; 41,7] %, $p=0,2$ для больных с АГ и 54,1 [46,2; 71,2] мс, $p=0,2$; 32 [25; 42] %, $p=0,1$ для больных с ИБС), то для всех остальных групп их показатели были значимо ниже. Так, наименьшими они были в группе с ИБС, АГ и ФП - 40 [27,3; 56,3] мс, $p=0,000$; 12 [4,2; 24,2]%, $p=0,000$; далее по уровню значений следовала группа с АГ и ФП – 44,4 [35; 53] мс, $p=0,000$; 18 [16; 24]% $p=0,000$; у больных с ИФП значения также были ниже, нежели в контрольной группе – 47,1 [31,5; 63] мс, $p=0,01$; 15 [11; 22,6]% $p=0,000$; при ИБС с ФП они составили 46,1 [24,5; 62] мс, $p=0,01$; 18 [13,2; 26]% $p=0,000$.

Далее показатели ВРС сравнивались в группах с патологией между собой. Не выявлено достоверных отличий по показателю SDNN, SDNNi. Значения SDANN отличались значимо у больных с ИБС и ФП от пациентов, у которых данное сочетание отягощалось наличием АГ ($p=0,04$). Кроме того, данный показатель был ниже у больных с АГ, чем с ИБС ($p=0,03$).

По показателю RMSSD группы отличались – больные с ИФП имели достоверно меньшие значения, нежели пациенты с изолированными АГ и ИБС ($p=0,02$, $p=0,01$). Так же от этих групп отличались пациенты с ФП и АГ ($p<0,001$ для обеих групп); с ИБС, АГ и ФП ($p<0,001$ для обеих групп) и с ИБС и ФП ($p=0,01$ и $p=0,03$). Также достоверные отличия были найдены для PNN 50: больные практически всех групп с патологией достоверно отличались друг от друга – больные с ИФП от больных с АГ и ИБС ($p<0,001$ для обеих групп); пациенты с АГ и ФП от больных с ИБС, АГ и ФП и от больных с изолированной АГ и ИБС ($p=0,004$; $p<0,001$, $p<0,001$); значения PNN 50 в группе с ИБС, АГ и ФП были достоверно ниже, нежели в группе с ИБС и ФП, АГ и ИБС ($p=0,03$, $p<0,001$, $p<0,001$). Таким образом, в нашем исследовании выявлено, что влияния ПНС значительно снижены в сравнении с нормой и особенно в группах с аритмией. Сочетание ИБС, АГ и ФП приводило к максимальному снижению влияний парасимпатической нервной системы. На фоне того, что суммарные показатели выглядели в группах приближенными по значениям к друг другу, можно говорить об общем снижении

вариабельности, снижении влияния ПНС и относительном повышении значимости СНС в группах с аритмией, АГ и ИБС.

Проведенный нами временной анализ нарушений вегетативной регуляции является качественными и не дает количественной оценки состояния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной регуляции сердечного ритма. Точнее это отражает спектральный анализ ВРС (таблица 4.8). Основными его показателями являются высокий спектр частот (HF), он характеризует состояние парасимпатической нервной системы, и низкий спектр частот (LF), который определяет состояние симпатического отдела нервной системы.

Показатель Total F, характеризующий общий спектр частот, не отличался достоверно в сравниваемых группах, он был несколько выше в группах с аритмией, вероятно, за счет преобладания симпатического компонента спектра. А вот при анализе отдельных компонентов спектра картина выглядела иначе: наиболее выраженные изменения были найдены в спектре частот LF, которые отражают симпатические влияния. Так, все группы с патологией достоверно отличались от группы сравнения, но степень изменений была различна: максимальная величина частот была в группе с сочетанием АГ, ФП и ИБС и составила $31,5 [30,0; 33,5] \text{ с}^2$, $p=0,03$; чуть лучше выглядели группы с аритмией с изолированными АГ и ИБС, $p=0,02$ соответственно; ближе всего к норме находились пациенты с ИФП, хотя значения также достоверно были выше, чем в контрольной группе ($p=0,03$). В группах с АГ и ИБС без аритмии было выявлено преобладание влияний симпатической части спектра. Далее при анализе выявлено, что группы с аритмией достоверно отличались от групп с изолированными ИБС и АГ ($p=0,02$, $p=0,03$), а достоверных отличий в группах с аритмией между собой найдено не было.

Еще один показатель спектрального анализа – HF не имел таких полярных отличий между группами, все больные, кроме группы с изолированной ИБС, имели достоверно более низкие значения HF, нежели

контрольная группа ($p=0,02$). Максимальная степень его снижения определялась в группе с ИБС и ФП ($7,0 [6,5; 8,5] \text{ с}^2$), при этом группы с аритмией не отличались достоверно друг от друга, а вот от пациентов с изолированными ИБС и АГ были найдены достоверные отличия ($p=0,07$, $p=0,04$, $p=0,03$). И, наконец, интегральный показатель LF/HF, был значимо выше во всех группах в сравнении с контрольной, это достигалось за счет 2 составляющих – снижения влияний ПНС в группах с патологией, и, преимущественно, с аритмией и, напротив, усиление влияний СНС с тех же групп. За счет этого двойного влияния, все группы с патологией по данному интегральному показателю достоверно отличались друг от друга, худшими выглядели группы с ИБС, ФП и АГ и с ИБС и ФП, далее следовали пациенты с АГ и ФП. У пациентов в группах без аритмии и с ИФП значения коэффициента были также повышены, но не столь значимо.

При сопоставлении параметров ВРС с эхокардиографическими показателями найдено, что значимые корреляционные связи были получены только для значений PNN 50. Данные представлены в таблице 4.9. При анализе выявлено, что значения PNN 50 связаны с показателями, характеризующими степень гипертрофии ЛЖ и объем полости ЛЖ (КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, КСР ЛЖ, КДР ЛЖ, толщиной МЖП и ЗС ЛЖ, а также интегральными показателями – ММЛЖ и ИММЛЖ), связи были обратным, по силе слабыми (Рисунок 4.3). Кроме того, при анализе корреляционных связей между показателями ЭХО-КГ и спектральным анализом ВРС найдено, что при росте показателя Total F увеличивается степень ГЛЖ ($r=0,7$, $p=0,02$; $r=0,7$, $p=0,01$). Кроме того имеется прямая связь между частотами LF, коэффициентом LF/HF и медиально-латеральным размером ЛП ($r=0,5$, $p=0,03$; $r=0,6$, $p=0,009$), обратная – с ФВ ЛЖ ($r=-0,6$, $p=0,01$; $r=-0,6$, $p=0,02$). Таким образом, при ремоделировании сердца (гипертрофии и дилатации полости левого желудочка) наблюдается снижение парасимпатического спектра ВРС.

Далее был проведен корреляционный анализ в группах с аритмией. Были получены следующие результаты (таблица 4.9).

Таблица 4.9

Корреляционный анализ между эхокардиографическими параметрами и показателями ВРС у пациентов основной группы

Показатель	RMSSD		PNN 50	
	r	p	r	p
КСР ЛЖ, мл	-0,2	0,1	-0,2	0,05
КДР ЛЖ, мл	-0,2	0,4	-0,2	0,05
КСО ЛЖ, мл	-0,2	0,005	-0,3	0,05
КДО ЛЖ, мл	-0,2	0,009	-0,3	0,09
КДР МЖП, см	0,0	0,1	-0,2	0,003
КДР ЗСЛЖ, см	0,0	0,4	-0,3	0,02
ММЛЖ, г	-0,02	0,8	-0,2	0,12
ИММЛЖ, г/м ²	0,0	0,9	-0,2	0,03

Примечание: учитывался коэффициент корреляции r - Спирмана

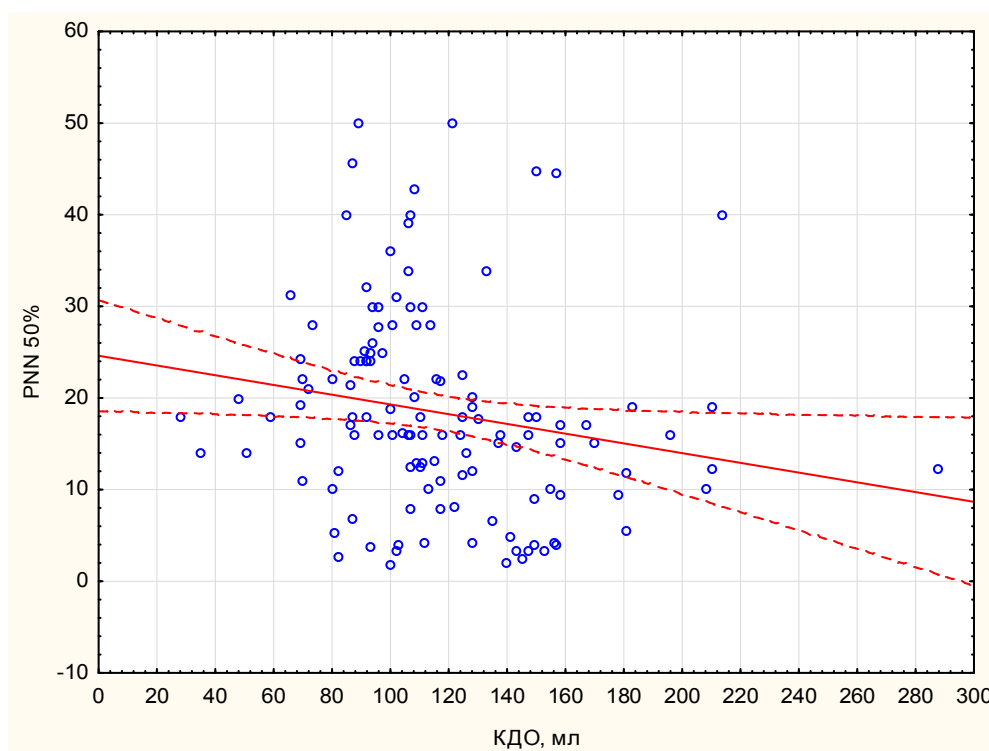


Рис. 4.5. Взаимосвязь уровня pNN50 со значением КДО у пациентов основной группы

При анализе взаимосвязей показателей фиброза с параметрами ВРС в подгруппах с «идиопатической» ФП и практически здоровых корреляций не выявлено.

В группе ФП на фоне АГ эти же параметры имели связи как с параметрами, характеризующими величину левого предсердия, так и с показатели левого желудочка. Результаты представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Корреляционный анализ между эхокардиографическими параметрами и показателями ВРС у пациентов в группе с АГ и ФП

Показатель	RMSSD		PNN 50	
	r	p	r	p
Верхне-нижний размер ЛП, мм	-0,4	0,02	-0,2	0,1
Передне-задний размер ЛП, мм	-0,4	0,008	-0,2	0,1
Объем ЛП, мл	-0,4	0,03	-0,3	0,05
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	-0,5	0,006	-0,4	0,02
Передне-задний размер ЛП/ППТ, см/м ²	-0,4	0,01	-0,1	0,3
КДР ЛЖ, мл	-0,1	0,2	-0,4	0,01
КСО ЛЖ, мл	-0,1	0,4	-0,4	0,01
КДО ЛЖ, мл	-0,1	0,3	-0,5	0,005
УО ЛЖ, мл	-0,2	0,2	-0,5	0,002
ММЛЖ, г	-0,05	0,7	-0,4	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	0,009	0,9	-0,4	0,03

Примечание: учитывался коэффициент корреляции r - Спирмана

Как видно из представленной таблицы, в данной группе было найдено большое число средней силы связей, все они были обратными, между показателями PNN 50 и RMSSD и значениями, характеризующими параметры ЛП и ЛЖ. Так, RMSSD, обратно коррелировал с верхне-нижним, передне-задним размерами ЛП, объемом ЛП, отношением объема ЛП к ППТ и передне-заднего размера ЛП к ППТ ($r=-0,4$, $p=0,02$; $r=-0,4$, $p=0,008$; $r=-0,4$; $p=0,03$, $r=-0,5$; $p=0,006$, $r=-0,4$, $p=0,01$). Показатель PNN 50 также был связан, но преимущественно с параметрами ЛЖ - с КДР ЛЖ, КСО ЛЖ, КДО ЛЖ, УО ЛЖ, а также ММЛЖ и ИММЛЖ ($r=-0,4$, $p=0,01$; $r=-0,4$, $p=0,01$; $r=-0,5$, $p=0,005$;

$r=-0,5$, $p=0,002$; $r=-0,4$, $p=0,02$; $r=-0,4$, $p=0,03$). Таким образом, снижение значений вариабельности парасимпатического спектра ПНС сопряжено с более выраженной дилатацией полости ЛП и ЛЖ, а также степенью его гипертрофии у пациентов с АГ и ФП.

У больных с ИБС, АГ и ФП и в группе с ИБС и ФП, а также с показателями спектрального анализа достоверных связей не найдено.

Далее показатели ВРС сопоставлялись со значениями показателей фиброза и воспаления. В данном случае все связи также были обратными и были связаны с PNN 50 и RMSSD (Рисунок 4.4).

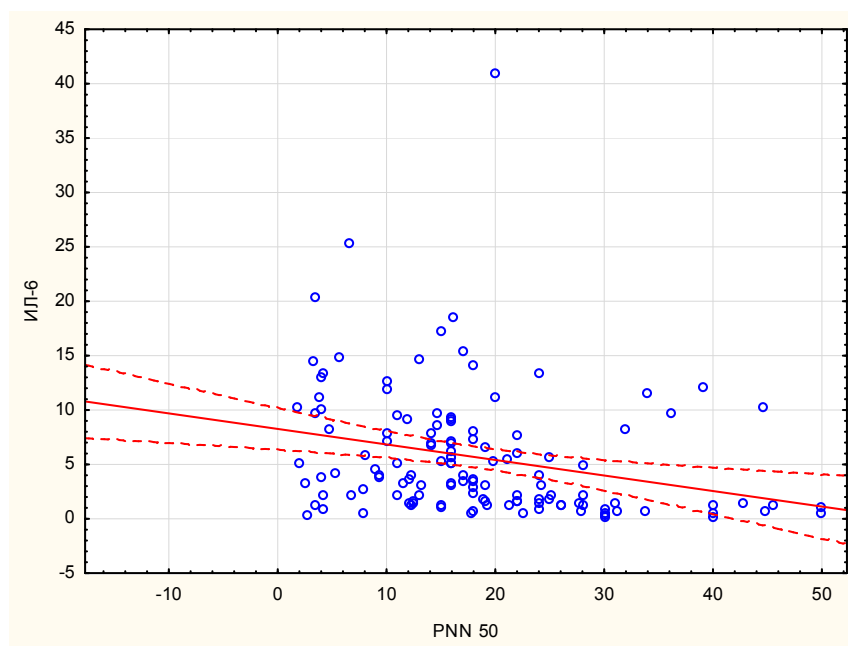


Рис.4.6. Взаимосвязь уровня pNN50 со значением ИЛ-6 у пациентов основной группы

Так, 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 $r=-0,4$, $p=0,000$; $r=-0,2$, $p=0,01$), значения ММП-9, ММП-9/ТИМП-1 имели связь с RMSSD ($r=-0,2$, $p=0,01$; $r=-0,2$, $p=0,01$). Т.е. снижение влияния парасимпатической части спектра связано с повышением уровня маркеров фиброза и воспаления. При поиске связей между показателями фиброза и воспаления и спектральными показателями ВРС было найдено, что уровень LF обратно связан с ТИМП-1 ($r=-0,5$, $p=0,03$), а отношение LF/HF прямо связано с ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1 ($r=0,6$, $p=0,02$; $r=0,6$, $p=0,01$).

При анализе взаимосвязей между данными показателями отдельно по группам получены следующие данные. У больных с ИФП найдена средней силы корреляция между значением PNN 50 и уровнем ФНО ($r=-0,5$, $p=0,01$). Повышение уровня ИЛ-6 также связано со снижением значений PNN50 и RMSSD ($r=-0,5$, $p=0,03$; $r=-0,5$, $p=0,01$). Такая же связь найдена в группе с АГ и ФП и при ИБС и ФП – чем выше уровень ИЛ-6, тем ниже уровни RMSSD и PNN50 ($r=-0,6$, $p<0,001$, $r=-0,4$, $p=0,009$; $r=-0,6$, $p=0,001$, $r=-0,7$, $p<0,001$). Такая же корреляция, только более слабая получена для больных с ИС, АГ и ФП ($r=-0,4$, $p=0,005$; $r=-0,3$, $p=0,02$). Таким образом, более значимо со снижением variability ритма и, особенно парасимпатических влияний, связана гиперпродукция ИЛ-6.

Были проанализированы показатели суточного мониторинга АД и значения variability ритма сердца. Были выявлены лишь слабые корреляции с уровнем пульсового АД общего и ночного и PNN50 ($r=-0,3$, $p=0,005$; $r=-0,2$, $p=0,02$). Не было найдено корреляций внутри групп между средними показателями АД, пульсовым АД. Также показатели нагрузки давлением в основной группе не имели связи со значениями variability. В группе больных с АГ и ФП индекс времени САДн был обратно связан с RMSSD ($r=-0,4$, $p=0,02$), а индекс времени ДАДд – с PNN50 ($r=-0,4$, $p=0,04$).

4.5. Электрофизиологические показатели у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии и в группах сравнения

Изучены электрофизиологические показатели в основной группе с аритмией и группах сравнения. Для этого определялись параметры, характеризующие функцию синусного узла, показатели, которые определяются для оценки АВ-проведения, и, в некоторых случаях, аритмогенная готовность миокарда. Все параметры оценивались на исходном фоне (с учетом базового интервала RR) и на фоне полной фармакологической блокады (с оценкой IHR_0). Результаты представлены в таблице 4.9.

Прежде всего, обращает внимание, что показатели, характеризующие функцию синусного узла на исходном фоне (ВВФСУ и КВВФСУ) не имели достоверных отличий не только с контрольной группой, но и в группах между собой. Кроме того, показатели укладывались в рамки установленных нормативных значений. Корригированное время ВФСУ было несколько выше в группах с аритмией (344 [304; 383] мс при ИФП, 322 [252; 432] мс при АГ и ФП, 332 [206; 380] мс при сочетании ИБС, АГ и ФП, 355 [263; 394] мс при ИБС и ФП, однако отличия от контрольной группы были недостоверны ($p=0,3$, $p=0,6$, $p=0,9$, $p=0,7$). У пациентов с изолированной АГ и ИБС значения КВВФСУ практически не отличались от здоровых лиц (319 [286; 399] мс и 305 [262; 469] мс ($p=0,2$, $p=0,5$). Схожая картина складывалась по данным показателям и после проведения полной фармакологической блокады. Т.е. значения ВВФСУ практически не отличались от группы сравнения. По КВВФСУ имелась тенденция к его увеличению у больных с АГ и ее сочетании с ФП, также при идиопатической ФП (194 [130; 220] мс при ИФП, $p=0,4$; 195 [171; 208] мс при сочетании АГ и ФП, $p=0,06$; 189 [160; 190] мс, $p=0,2$ при АГ). При ИБС и ее сочетании с ФП цифры были сопоставимы со значениями в контрольной группе. При этом показатели между группами имели достоверные отличия между группой с АГ и ФП и больными с сочетанием АГ, ФП и ИБС, ФП и ИБС и чистой ИБС (173 [155; 188] мс, $p=0,05$; 149 [131; 186] мс, $p=0,001$ и 171 [152; 198] мс, $p=0,03$ соответственно). По-другому выглядели результаты, характеризующие атрио-вентрикулярное проведение. Во-первых, 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 АГ и ФП - 170 [155; 190] имп/мин, $p=0,003$; при ИБС, АГ и ФП - 180 [170; 190] имп/мин, $p<0,001$; и, наконец, при ИБС и ФП - 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 контрольной группой. При сравнении показателя между группами найдены его достоверные отличия у больных с ИФП от пациентов с изолированной АГ и ИБС ($p=0,04$, $p=0,04$). Больные с ИБС, АГ и ФП имели достоверно более высокое проведение, чем пациенты с АГ и ФП ($p=0,05$). Наконец, больные с АГ и ФП, с ИБС и ФП и с ИБС, АГ и ФП достоверно отличались от групп с изолированными АГ и ИБС ($p=0,01$, $p=0,007$; $p=0,001$, $p=0,000$; $p=0,03$, $p=0,01$).

Значения ЭРП-АВ на исходном фоне также во всех группах укладывались в показатели возрастных норм. Однако, группы с аритмией достоверно отличались от группы контроля (280 [250; 340] мс, $p=0,04$ при ИФП; 280 [255; 300] мс, $p=0,008$ при АГ и ФП; 270 [240; 300] мс, $p=0,007$ при ИБС, АГ и ФП; 280 [255; 320] мс, $p=0,03$ при ИБС и АГ. Между группами оно достоверно отличалось у пациентов с ИБС, АГ и ФП 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.

После блокады данные показатели также отличались от контрольных. Так, значения точки Венкебаха были выше во всех группах с аритмией: 210 [180; 240] имп/мин, $p<0,001$ при ИФП; 200 [190; 265] имп/мин, $p<0,001$ при сочетании ИБС, АГ и ФП; 200 [190; 210] имп/мин, $p<0,001$; 190 [185; 210] имп/мин, $p<0,001$ при ИБС и ФП. Значения в группе с изолированной АГ и ФП были сопоставимы с контрольной группой. В группах были найдены достоверные отличия во всех группах с ФП от изолированной АГ и ИБС без НРС ($p=0,007$, $p=0,004$ для ИФП; $p=0,002$, $p=0,007$ для АГ, ИБС и ФП; $p=0,01$, $p=0,03$ для ИБС и ФП и $p=0,008$, $p=0,03$ для АГ и ФП). По уровню ЭРП АВ минимальные значения были опять же в группах с аритмией – при ИФП (240 [200; 255] мс, $p=0,01$; при АГ и ФП (255 [220; 265] мс, $p=0,03$; при АГ, ФП и ИБС - 250 [200; 260] мс, $p=0,02$; для ИБС и ФП отличия были недостоверны. Между группами эти же пациенты значимо отличались от изолированной АГ

Электрофизиологические показатели в основной группе и группах сравнения (Ме [25; 75])

Таблица 4.11

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 ²⁻⁷ p ³⁻⁷	p ⁴⁻⁷ p ⁵⁻⁷ p ⁶⁻⁷	p ¹⁻² p ¹⁻³ p ¹⁻⁴	p ¹⁻⁵ p ¹⁻⁶ p ²⁻³ p ²⁻⁴	p ²⁻⁵ p ²⁻⁶ p ³⁻⁴ p ³⁻⁵	p ³⁻⁶ p ⁴⁻⁵ p ⁴⁻⁶ p ⁵⁻⁶
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	5 группа	6 группа	7 группа						
ВВФСУ, мс	1190 [1020; 1441]	1195 [1081; 1218]	1184 [1021; 1321]	1193 [1048; 1429]	1132 [1031; 1302]	1142 [1097; 1218]	1143 [1044; 1245]	0,3 0,5 0,5	0,3 0,7 0,6	0,7 0,7 0,8	0,4 0,7 0,6 0,4	0,9 0,9 0,6 0,7	0,9 0,5 0,5 0,8
КВВФСУ, мс	344 [304; 383]	322 [252; 432]	332 [206; 380]	355 [263; 394]	319 [286; 399]	305 [262; 469]	299 [262; 395]	0,3 0,6 0,9	0,7 0,2 0,5	0,7 0,4 0,8	0,8 0,7 0,6 0,9	0,5 0,8 0,6 0,3	0,3 0,7 0,8 0,9
Т. Венкебаха, имп/мин	180 [140; 200]	170 [155; 190]	180 [170; 190]	170 [150; 180]	140 [130; 160]	150 [140; 160]	145 [140; 160]	0,03 0,003 0,000	0,01 0,5 0,9	0,5 0,4 0,5	0,04 0,04 0,05 0,8	0,01 0,007 0,1 0,001	<0,001 0,03 0,01 0,8
ЭРП АВ, мс	280 [250; 340]	280 [255; 300]	270 [240; 300]	280 [255; 320]	330 [260; 380]	310 [270; 360]	330 [280; 390]	0,04 0,008 0,007	0,03 0,6 0,5	0,9 0,6 0,9	0,09 0,08 0,5 0,8	0,08 0,03 0,5 0,02	0,01 0,1 0,09 0,8
ВВФСУ₀, мс	750 [560; 968]	777 [700; 892]	737 [674; 822]	670 [542; 813]	771 [684; 843]	716 [672; 804]	720 [619; 802]	0,9 0,2 0,8	0,4 0,4 0,9	0,4 0,8 0,5	0,6 0,7 0,2 0,8	0,5 0,1 0,2 0,4	0,8 0,07 0,3 0,3
КВВФСУ₀, мс	194 [130; 220]	195,5 [171,9; 208]	173 [155; 188]	149 [131; 186]	189 [160; 199]	171 [152; 198]	169 [144; 194]	0,4 0,06 0,8	0,3 0,2 0,7	0,7 0,1 0,1	0,7 0,3 0,05 0,001	0,4 0,03 0,1 0,1	0,9 0,002 0,1 0,2
Т. Венкебаха₀, имп/мин	210 [180; 240]	200 [220; 265]	200 [190; 210]	190 [185; 210]	170 [160; 190]	180 [170; 200]	170 [160; 170]	<0,001 <0,001 <0,001	<0,001 0,2 0,1	0,08 0,1 0,1	0,007 0,004 0,2 0,8	0,008 0,03 0,3 0,002	0,007 0,01 0,03 0,7
ЭРП АВ₀, мс	240 [200; 255]	255 [220; 265]	250 [200; 260]	260 [240; 270]	280 [240; 300]	280 [250; 280]	280 [250; 290]	0,01 0,03 0,029	0,1 0,6 0,9	0,9 0,3 0,05	0,005 <0,001 0,05 0,4	0,003 0,008 0,1 0,03	0,004 0,2 0,1 0,6

Примечание:

p

–

критерий

Манна-Уитни

и изолированной ИБС ($p=0,005$, $p<0,001$ для ИФП; $p=0,003$, $p=0,008$ для АГ и ФП; $p=0,003$, $p=0,004$ для ИБС, АГ и ФП).

Таким образом, по результатам полученных данных можно заключить, что показатели функции синусного узла в данных группах не имеют значимых отличий в сравнении с контрольной, хотя их значения несколько выше у пациентов с аритмией, особенно в сочетании с АГ и ИБС. Зато значения, характеризующие АВ-проведение имеют значимо более высокие показатели в сравнении как с контрольной группой, так и с пациентами с АГ и ИБС без аритмии, т.е. точка Венкебаха в группах с аритмией высокая, а эффективный рефрактерный период АВ-соединения более низкий. Это положение применимо как до, так и после ФВБ, преимущественно для больных с ИФП, ФП и АГ и сочетанием ФП, АГ и ИБС.

4.6. Взаимосвязь показателей, характеризующих электрическое ремоделирование миокарда с маркерами фиброза, воспаления, вариабельности ритма сердца, параметрами ЭХО-КГ и циркадианного профиля АД

В связи с тем, что были получены значительные отличия между электрофизиологическими показателями в основной группе и в группах контроля и сравнения, был проведен корреляционный анализ этих значений с другими исследуемыми параметрами.

Между показателями фиброза и воспаления были найдены следующие связи: слабая прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и т. Венкебаха ($r=0,4$, $p<0,001$), 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 ($r=0,4$, $p<0,001$ и $r=0,2$, $p=0,03$) – рис. 4.4.

При анализе корреляций внутри групп с аритмией для ИФП выявлена сильная прямая связь между ИЛ-6 и т. Венкебаха, как на исходном фоне, так

и на фоне ФВБ ($r=0,8$, $p<0,001$; $r=0,8$, $p<0,001$), обратная средней силы связь с ЭРП АВ ($r=-0,6$, $p=0,005$).

В группе с АГ и ФП ИЛ-6 также был связан с т. Венкебаха ($r=0,4$, $p=0,01$); с уровнем ФНО- α имели прямые слабые связи ВВФСУ и КВВФСУ ($r=0,4$, $p=0,03$; $r=0,4$, $p=0,04$). Значения т. Венкебаха были также связаны со значением ММП-9/ТИМП-1 ($r=0,5$, $p=0,02$) и уровнем ИЛ-17 ($r=0,4$, $p=0,03$).

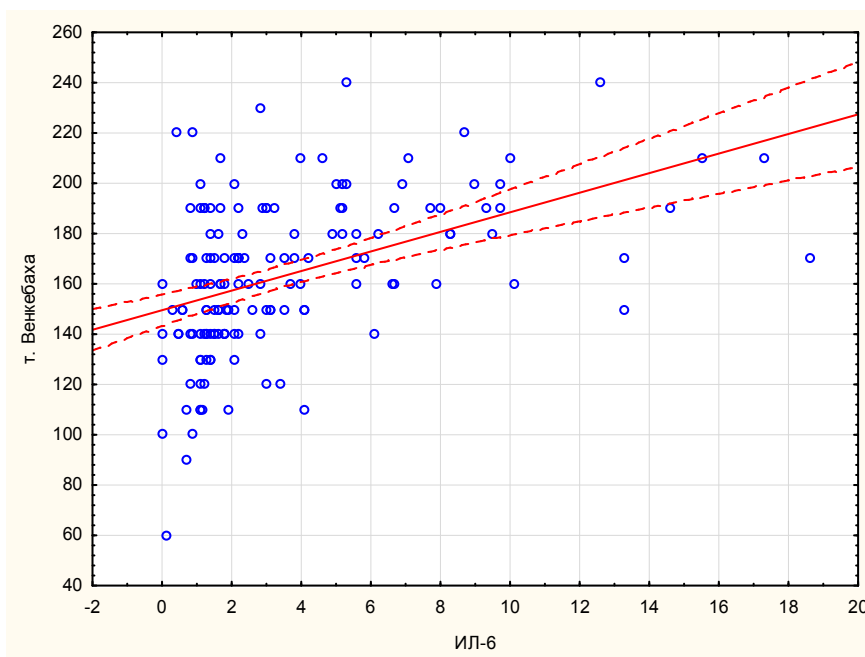


Рис. 4.7. Взаимосвязь уровня ИЛ-6 со значением т. Венкебаха у пациентов основной группы

У пациентов с ИБС, АГ и ФП достоверных значимых связей найдено не было, а вот в группе с ИБС и ФП уровень КВВФСУ имел средней силы прямую связь с СРП ($r=0,6$, $p=0,02$), а ЭРП АВ – также средней силы, но обратную связь ($r=-0,5$, $p=0,03$).

Таким образом, 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 ФВБ.

При сопоставлении параметров ЭФИ с показателями ЭХО КГ найдены следующие связи. Общая группа с аритмией не имела значимых тенденций между показателями. В группе с ИФП было выявлено, что значения ВВФСУ

и КВВФСУ прямо связаны с верхне-нижним размером ЛП ($r=0,6$, $p=0,01$; $r=0,7$, $p=0,002$); на фоне ФВБ прямые средней силы связи были также получены с объемом ЛП и отношением объема ЛП к ППТ ($r=0,6$, $p=0,02$; $r=0,5$, $p=0,03$). Т.е. при большем объеме ЛП при ИФП имеет место относительное удлинение восстановления функции синусного узла.

В группе с АГ и ФП значения ЭРП АВ были связаны с параметрами ЛП (передне-задним размером и объемом ЛП - $r=-0,3$, $p=0,03$; $r=-0,4$, $p=0,02$), связи были обратные слабой силы. Значения т. Венкебаха на фоне ФВБ, напротив, имели прямые средней силы связи с верхне-нижним, передне-задним размером ЛП, объемом ЛП, отношением объема к ППТ ($r=0,5$, $p=0,009$; $r=0,5$, $p=0,01$; $r=0,6$, $p=0,001$; $r=0,6$, $p<0,001$).

В группах с ИБС, АГ и ФП и ИБС и ФП значимых корреляционных связей не найдено. Таким образом, в группах с аритмией и большими размерами ЛП наблюдались худшие параметры электрофизиологии – было ускорено АВ-проведение и время восстановления функции СУ было длиннее, нежели в группах без аритмии. Наличие ИБС не приносило значимого вклада в электрофизиологическое ремоделирование сердца согласно данным корреляционного анализа.

Интересные взаимосвязи были найдены при сопоставлении показателей вариабельности ритма сердца и электрофизиологических параметров. В основной группе было выявлено, что скорость АВ-проведения (параметры т. Венкебаха) была связана с показателем RMSSD и PNN50, характеризующими парасимпатические влияния ПНС на сердце ($r=-0,3$, $p=0,008$; $r=-0,3$, $p=0,002$), также она была связана с SDNNi – $r=-0,3$, $p=0,004$. Та же зависимость получена для ЭРП-АВ – чем он ниже, тем меньше значения RMMSD ($r=0,2$, $p=0,02$). На фоне ФВБ ситуация выглядела аналогичным образом: RMSSD и PNN50 были обратно связаны с т. Венкебаха ($r=-0,3$, $p=0,01$; $r=-0,3$, $p=0,002$). Таким образом, у больных с аритмией на фоне снижения влияния ПНС наблюдается ускорение АВ-

проведения, что, вероятно, может приводить, в свою очередь, к пароксизмам ФП. Взаимосвязей со спектральными показателями ВРС найдено не было.

При анализе отдельно в группах с аритмией было найдено, что при ИФП не было достоверных связей между анализируемыми показателями, при ФП и АГ они были схожи со значениями, полученными ранее в основной группе, при этом корреляции были более сильными. Наблюдалось снижение PNN50 при повышении значения т. Венкебаха ($r=-0,5$, $p=0,006$). Также была выявлена прямая положительная связь между ЭРП-AB и SDNN, SDNNi ($r=0,4$, $p=0,03$; $r=-0,5$, $p=0,007$). На фоне ФВБ показатели т. Венкебаха были обратно связаны с RMSSD и PNN50 ($r=-0,4$, $p=0,03$; $r=-0,6$, $p=0,001$). Таким образом, при большей степени выраженности снижения парасимпатической части спектра в группе больных с АГ и ФП, больше были изменены и параметры АВ-проведения в сторону их увеличения.

У пациентов с ИБС, АГ и ФП была найдена обратная связь между RMSSD и т. Венкебаха ($r=-0,4$, $p=0,03$) и SDNNi и т. Венкебаха ($r=-0,4$, $p=0,01$). Других связей в этой группе и в группе с ИБС и ФП найдено не было.

При анализе электрофизиологических показателей с данными суточного монитора АД выявлено, что величины среднего АД имеют прямые слабые связи с параметрами т. Венкебаха: среднее САДо, среднее САДд, среднее АДо, среднее АДд, пульсовое АДо и пульсовое АДд ($r=0,3$, $p=0,01$; $r=0,3$, $p=0,01$; $r=0,3$, $p=0,01$; $r=0,3$, $p=0,02$; $r=0,3$, $p=0,01$; $r=0,2$, $p=0,04$).

РЕЗЮМЕ

1. Выявлены многочисленные связи между линейными и интегральными параметрами левого предсердия и показателями фиброза миокарда (прямые связи между ММП-9, P1CP и ММП-9/ТИМР-1 и обратные с ТИМР-1), т.е. дилатация ЛП связана с повышением уровня маркеров фиброза.

2. Степень гипертрофии ЛЖ прямо пропорциональна росту таких показателей как ММР-9 и соотношение ММР-9/ТИМП-1 и обратно пропорциональна уровню ТИМП-1. Показатели, характеризующие насосную функцию сердца, имеют обратное соотношение с ними.

3. Из воспалительных показателей с увеличением ЛП и степени гипертрофии ЛЖ связан, прежде всего ФНО- α , в то время как увеличение ИЛ-6 коррелирует с параметрами, характеризующими степень гипертрофии дилатации ЛЖ, а повышение уровня СРП – только с дилатацией ЛП.

4. При изучении корреляций между показателями фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами отдельно по каждой группе с патологией, установлено, что значимые связи наблюдаются, в основном, по показателям СРП, ФНО- α , ИЛ-6 и PСР 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.

5. Большинство связей между показателями нагрузки давлением и параметрами ЭХО-КГ слабые, прямые с параметрами левого предсердия и степени гипертрофии ЛЖ, и обратные, когда анализ касался показателей, характеризующих сократительную способность миокарда. Т.е., чем выше показатели циркадианного профиля АД, тем более выражена степень ремоделирования как левого предсердия, так и левого желудочка.

6. Влияния ПНС значительно снижены в сравнении с нормой и особенно в группах с аритмией, в то время, как активность СНС повышена. Сочетание ИБС, АГ и ФП приводило к максимальному изменению вегетативной регуляции. На фоне того, что суммарные показатели выглядели в группах приближенными по значениям друг к другу, можно говорить об общем снижении вариабельности, снижении влияния ПНС и повышении значимости СНС во всех группах с аритмией, и в меньшей степени при ИФП, изолированных АГ и ИБС.

7. При ремоделировании сердца (гипертрофии и дилатации полости левого желудочка) наблюдается снижение парасимпатического спектра ВРС. Снижение значений вариабельности парасимпатического спектра ПНС сопряжено с более выраженной дилатацией полости ЛП и ЛЖ, а также степенью его гипертрофии у пациентов с АГ и ФП.

8. Более значимо со снижением вариабельности ритма и, особенно парасимпатических влияний, связана гиперпродукция ИЛ-6.

9. Показатели функции синусного узла в группах с патологией не имеют значимых отличий в сравнении с контрольной, хотя их значения несколько выше у пациентов с аритмией, особенно в сочетании с АГ и ИБС. Значения, характеризующие АВ-проведение в основной группе имеют значимо более высокие показатели в сравнение как с контрольной группой, так и с пациентами с АГ и ИБС без аритмии, т.е. точка Венкебаха в группах с аритмией высокая, а эффективный рефрактерный период АВ-соединения короткий. Это положение применимо как до, так и после ФВБ, преимущественно для больных с ИФП, ФП и АГ и сочетанием ФП, АГ и ИБС.

10. 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 ФВБ.

11. В группах с аритмией и большими размерами ЛП наблюдались худшие параметры электрофизиологии – было ускорено АВ-проведение и время восстановления функции СУ было длиннее, нежели в группах без аритмии. Наличие ИБС не приносило значимого вклада в электрофизиологическое ремоделирование сердца согласно данным корреляционного анализа.

12. У больных с аритмией на фоне снижения влияния ПНС наблюдается ускорение АВ-проведения, что, вероятно, может приводить, в свою очередь, к пароксизмам ФП.

ГЛАВА 5

ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ, ГИСТОМЕТРИЧЕСКАЯ И

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕДСЕРДНЫХ УШЕК, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ

ВЫПОЛНЕНИИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ПАЦИЕНТОВ

С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

5.1. Результаты гистологического исследования предсердных ушек в группах с патологией и в группе сравнения

При проведении данной части исследования нами была поставлена цель охарактеризовать патогистологические изменения в предсердных ушках у пациентов с ИФП, сочетанием ФП и АГ, а также с ФП, АГ и ИБС. При проведении световой микроскопии в препаратах визуализируются оболочки сердца: эндокард, миокард, эпикард. Parietalный листок перикарда не визуализируется.

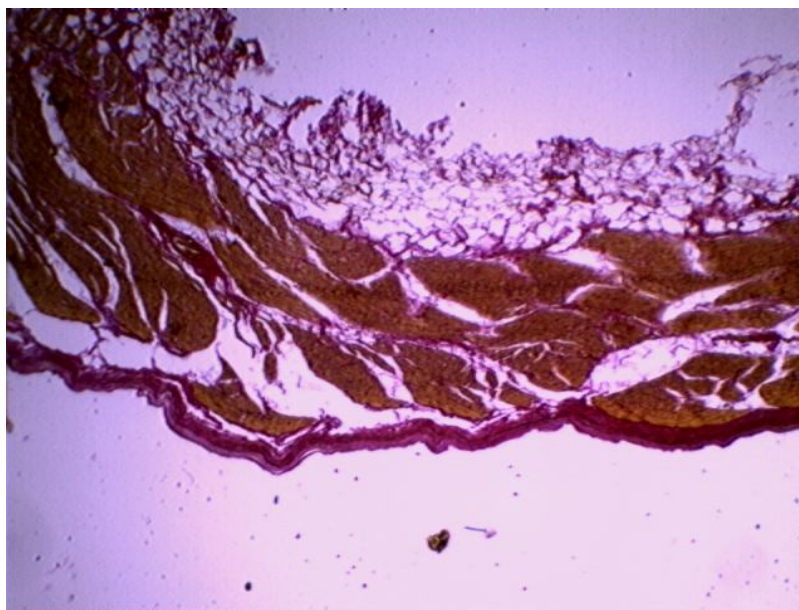


Рис.5.1 Общий вид стенки предсердного ушка. Визуализируются эндокард, миокард и эпикард. Окраска пикрофуксином по ван Гизон x 60

В группе контроля (рис. 5.1) **эндокард** представлен эндотелием, лежащим на базальной мембране, субэндотелиальным слоем, образованным рыхлой соединительной тканью, мышечно-эластическим слоем,

включающим гладкие миоциты (которые хорошо визуализируются при окрашивании по ванн Гизон) и эластические волокна, наружным субэндокардиальным слоем.

Средняя толщина эндокарда в этой группе – $0,0252 \pm 0,011$ мм.

В миокарде, поскольку он относится к миокарду предсердий, различают два мышечных слоя: внутренний продольный и наружный циркулярный, но визуализируются эти слои в препаратах нечетко. Миокард образован поперечнополосатой мышечной тканью – кардиомиоцитами (рис. 5.2). Прослойки соединительной ткани между сердечными мышечными волокнами тонкие, образованы рыхлой соединительной тканью. В ней расположены лимфатические сосуды и кровеносные сосуды разного калибра.

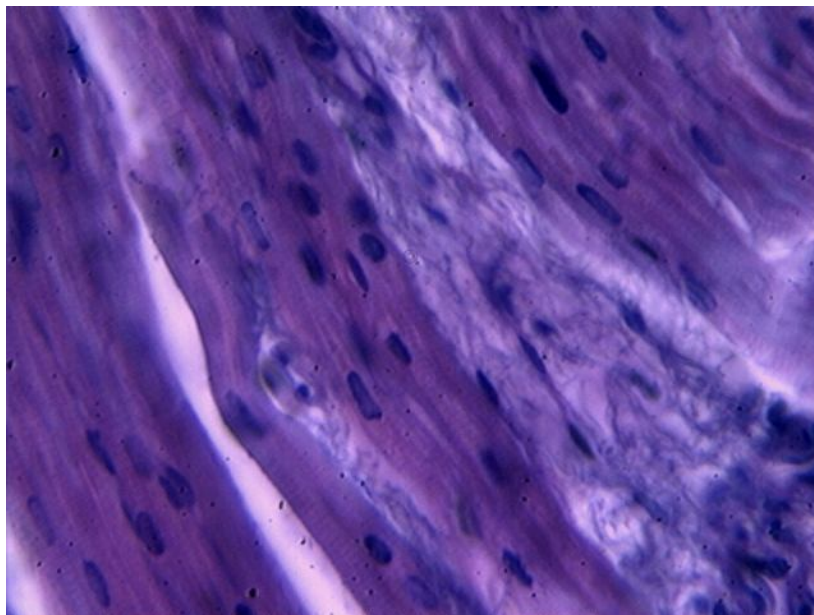


Рис.5.2 Поперечная исчерченность в цитоплазме кардиомиоцитов предсердного ушка. Окраска гематоксилином и эозином х 600

Эпикард представлен однослойным плоским эпителием, лежащим на базальной мембране – мезотелием, и тонкой собственной пластинкой, образованной соединительной тканью, состоящей из коллагеновых и эластических волокон и залегающих между ними кровеносных сосудов. Под эпикардом выявляется жировая ткань.

Результаты гистологического исследования предсердных ушек в группе с ИФП – 5 человек: эндокард фиброзно изменен (рис. 5.3). На

светооптическом уровне выглядит утолщенным, соединительная ткань плотная, волокнистая.

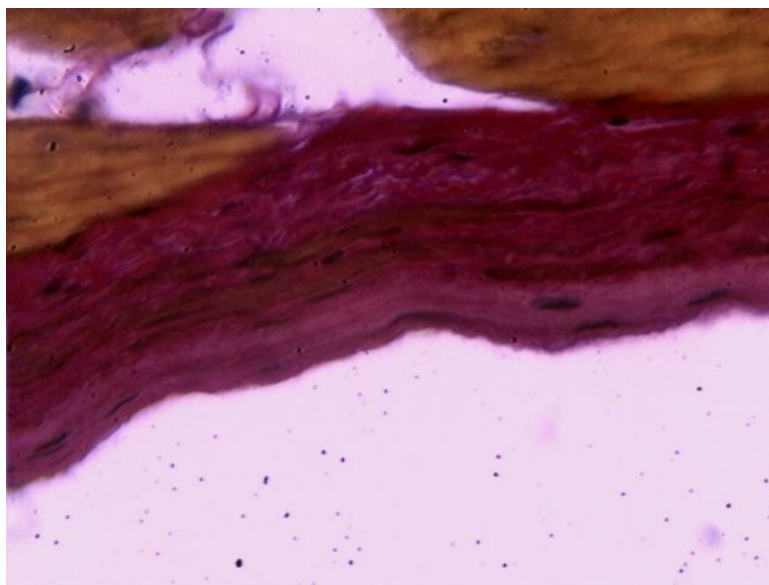


Рис.5.3 Фиброзные изменения в миокарде предсердия у пациента с ИФП; гладкомышечные клетки в мышечно-эластическом слое эндокарда. Окраска пикрофуксином по ван Гизон x 600

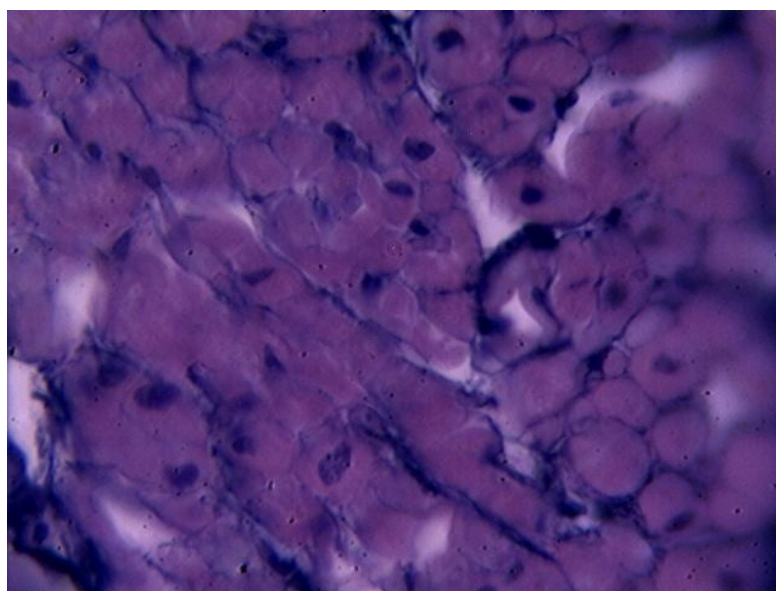


Рис.5.4 Поперечный срез миокарда предсердия. Визуализируются кардиомиоциты с ядрами. Окраска гематоксилином и эозином x600

В эндокарде выявляются немногочисленные клетки соединительной ткани, клетки крови не визуализируются, при окрашивании пикрофуксином

по ван Гизон – гладкомышечные клетки (в составе мышечно-эластического слоя). Средняя толщина эндокарда: $0,0756 \pm 0,0039$ мм.

Миокард представлен поперечнополосатыми кардиомиоцитами (рис. 5.4). Хорошо визуализируются кардиомиоциты, ядра в них, поперечная исчерченность в цитоплазме большинства клеток, на отдельных ограниченных участках выявляются кардиомиоциты с дистрофическими изменениями – отсутствием хорошо визуализируемой поперечной исчерченности, неомогенной, глыбчатой цитоплазмой (рис. 5.5). Отмечается полнокровие кровеносных сосудов миокарда (рис. 5.5). В соединительной ткани миокарда, преимущественно вблизи кровеносных сосудов видны единичные лейкоциты (сегментоядерные нейтрофилы и лимфоциты). Фиброз миокарда не выявлен.

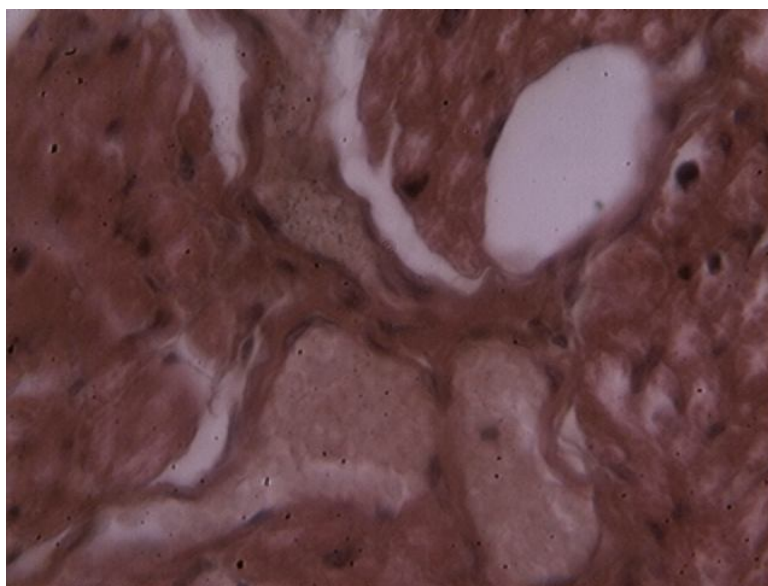


Рис. 5.5 Полнокровие сосудов миокарда предсердного ушка у пациента с ФП, дистрофические изменения кардиомиоцитов. Окраска гематоксилином и эозином x 600

Эпикард при окрашивании гистологических препаратов по ван Гизон без фиброзных изменений. Инфильтрации клетками крови нет (рис. 5.6).

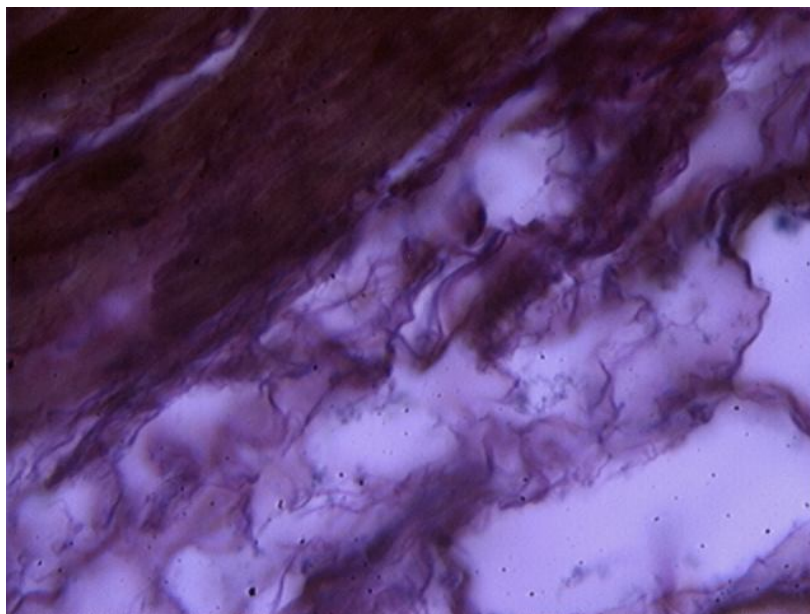


Рис. 5.6 Эпикард пациента с ФП без патологических изменений. Окраска гематоксилином и эозином х 600

Результаты гистологического исследования предсердных ушек в группе с ФП и АГ – 12 человек.

Эндокард пациентов данной группы с фиброзными изменениями, в ряде случаев – выраженными (рис. 5.7). На светооптическом уровне эндокард выглядит утолщенным, соединительная ткань эндокарда плотная волокнистая. Пучки коллагеновых волокон визуалью значительно утолщены. В эндокарде выявляются немногочисленные клетки соединительной ткани, немногочисленные лимфоциты. В наружном субэндокардиальном слое визуализируется большое количество кровеносных сосудов.

Толщина эндокарда в среднем составляет $0,0994 \pm 0,056$ мм (0,042 мм; 0,21 мм; 0,0462 мм). У некоторых пациентов в отдельных участках толщина эндокарда достигает 1/3 толщины стенки.

Мышечно-эластический слой визуализируется хорошо – гипертрофирован, но ядра миоцитов визуализируются нечетко.

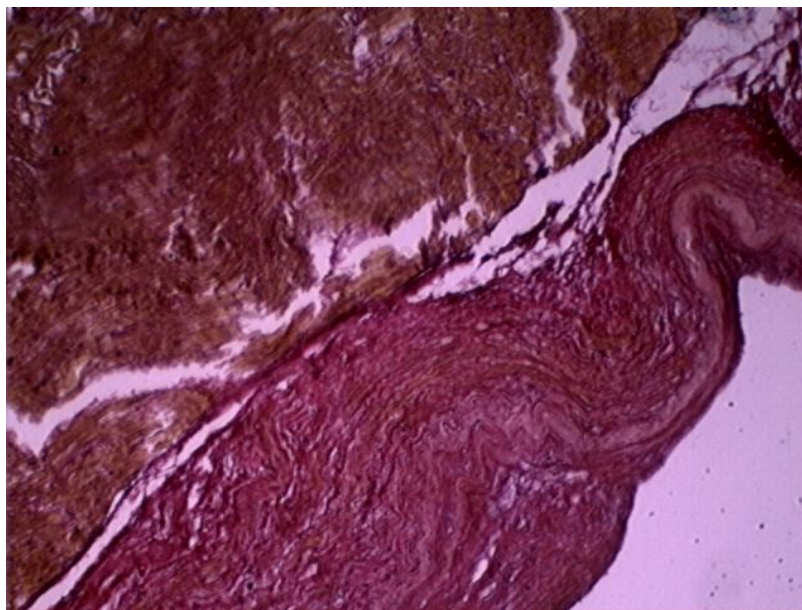


Рис.5.7 Выраженный фиброз и отек эндокарда предсердия у пациента с ФП и АГ. Окраска гематоксилином и эозином x 150

Миокард представлен поперечнополосатыми кардиомиоцитами. В миокарде отмечается отек соединительной ткани: от незначительной степени до выраженной у некоторых пациентов. В кардиомиоцитах хорошо визуализируется поперечная исчерченность в цитоплазме и ядра – у пациентов. У некоторых пациентов нечетко визуализируется поперечная исчерченность в кардиомиоцитах и ядра, имеются участки дистрофически измененных кардиомиоцитов - с набухшими мышечными клетками, неоднородной, фрагментированной цитоплазмой, с отсутствием границ между клетками (некрозы). В соединительной ткани миокарда, преимущественно вблизи кровеносных сосудов видны единичные лейкоциты, лимфоциты (рис. 5.12). Изменения в миокарде предсердий у этой группы больных представлены на рис. 5.8-5.14.

Фиброз соединительной ткани миокарда у некоторых пациентов отсутствует, в некоторых случаях фиброз выражен умеренно (+), визуализируется на отдельных участках. У одного пациента в миокарде выявляются отдельные участки фиброза в соединительной ткани (+).

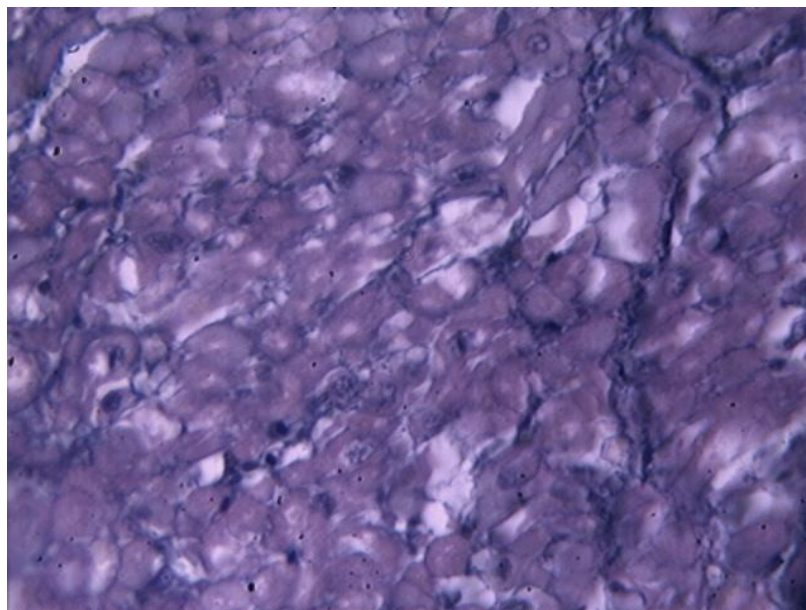


Рис.5.8. Вакуольная дистрофия кардиомиоцитов миокарда предсердия у пациента с ФП и АГ. Окраска гематоксилином и эозином х 600

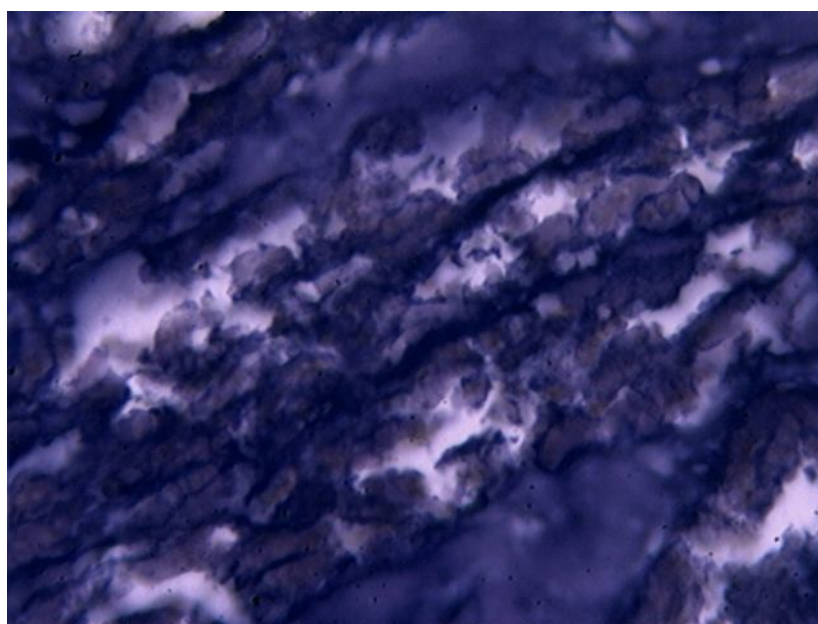


Рис. 5.9. Некроз кардиомиоцитов миокарда предсердия у пациента с ФП и АГ. Окраска гематоксилином и эозином х 600

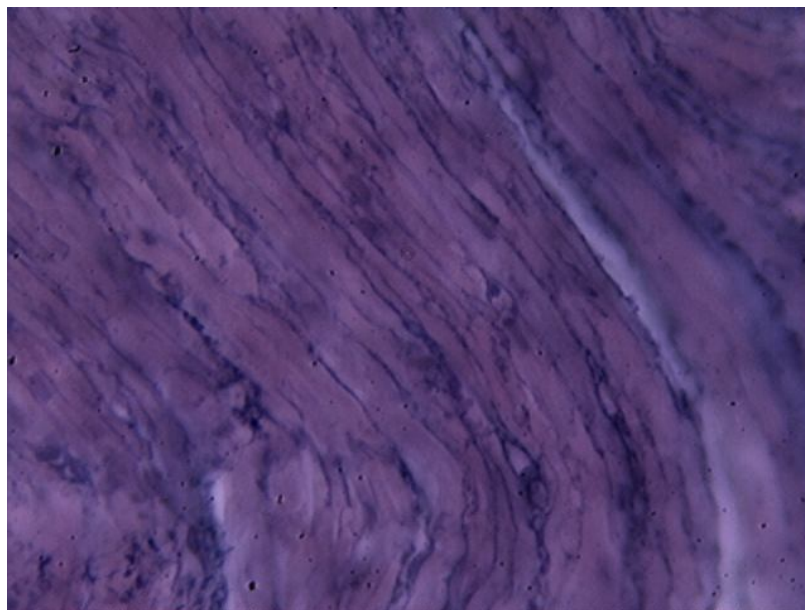


Рис. 5.10. Отсутствие поперечной исчерченности в кардиомиоцитах предсердия пациента с ФП и АГ. Окраска гематоксилином и эозином х 600

Отмечается фиброз соединительной ткани эпикарда при окрашивании гистологических препаратов по ван Гизон у всех пациентов группы. У некоторых пациентов в соединительной ткани эпикарда выявляется большое количество кровеносных сосудов. У части визуализируются ядра лейкоцитов - скудная инфильтрация.

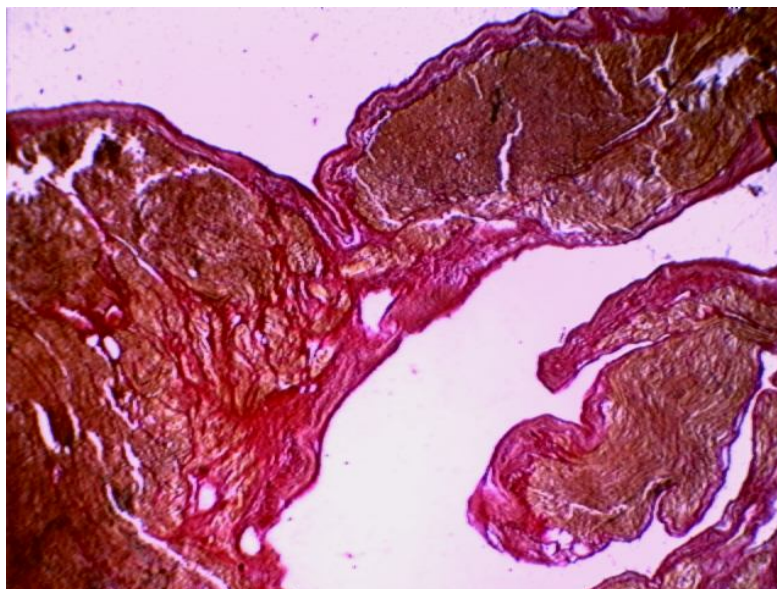


Рис. 5.11. Фиброз эндокарда, миокарда и эпикарда в предсердном ушке у пациента с ФП и АГ. Окраска пикрофуксином по ван Гизон х 600

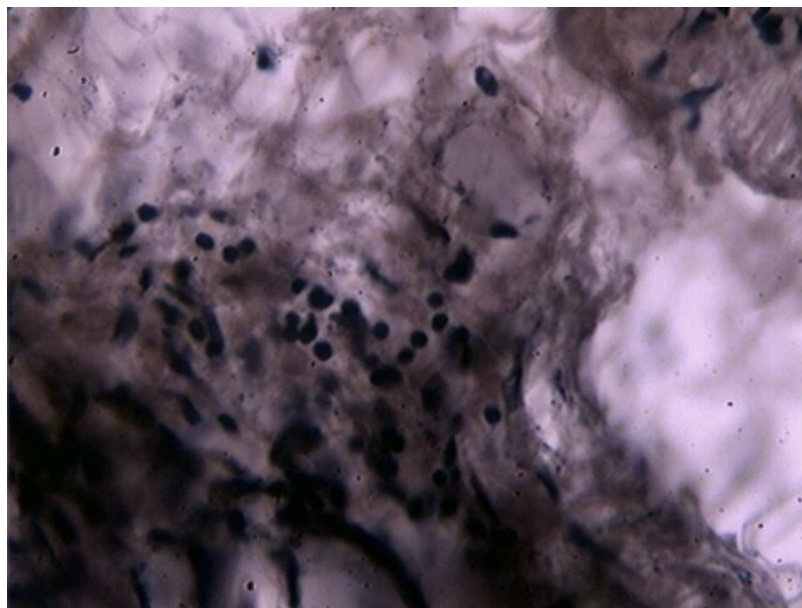


Рис. 5.12. Скудная лимфоцитарная инфильтрация в соединительной ткани миокарда предсердного ушка у пациента с ФП и АГ. Окраска гематоксилином и эозином х 600

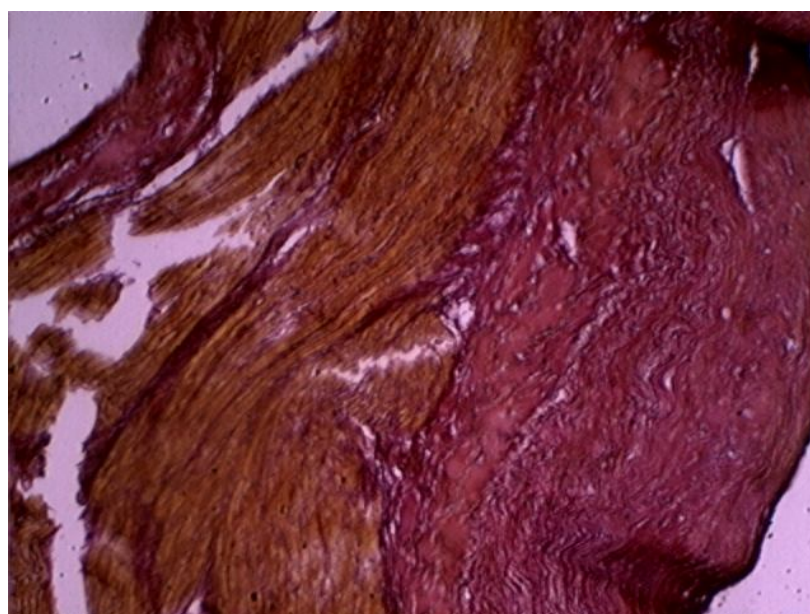


Рис. 5.13. Выраженный фиброз эндокарда, умеренный фиброз миокарда и эпикарда, умеренный отек миокарда предсердия пациента с ФП и АГ. Окраска пикрофуксином по ван Гизон х 150

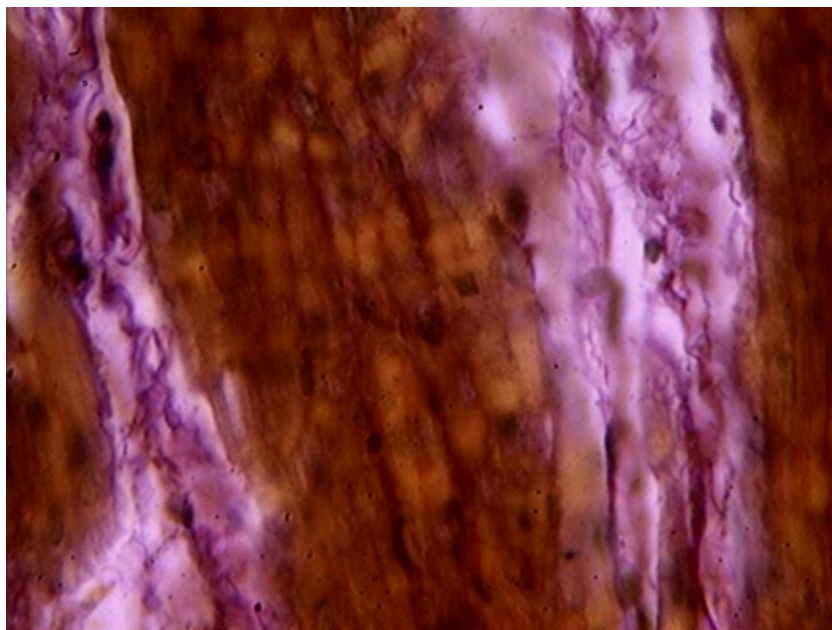


Рис. 5.14. Отек миокарда предсердия. Окраска пикрофуксином по ван Гизон
x 600

Результаты гистологического исследования предсердных ушек в группе с ФП, АГ и ИБС – 38 человек.

У пациентов этой клинической группы эндокард фиброзно изменен (рис. 5.15). Отмечаются выраженные фиброзные изменения эндокарда предсердий. На светооптическом уровне выглядит утолщенным, соединительная ткань плотная, волокнистая. Пучки коллагеновых волокон визуально значительно утолщены. В группе из 38 больных фиброз эндокарда выявлен в 19 случаях.

В эндокарде выявляются немногочисленные клетки соединительной ткани (фиibroциты, фибробласты), единичные лимфоциты. У некоторых пациентов в соединительной ткани эндокарда ядра клеток не визуализируются. Инфильтрация соединительной ткани эндокарда клетками крови – в 9 случаях, разной степени выраженности. У 8 человек в составе инфильтрата выявлены лимфоциты, у 3 – сегментоядерные нейтрофилы.

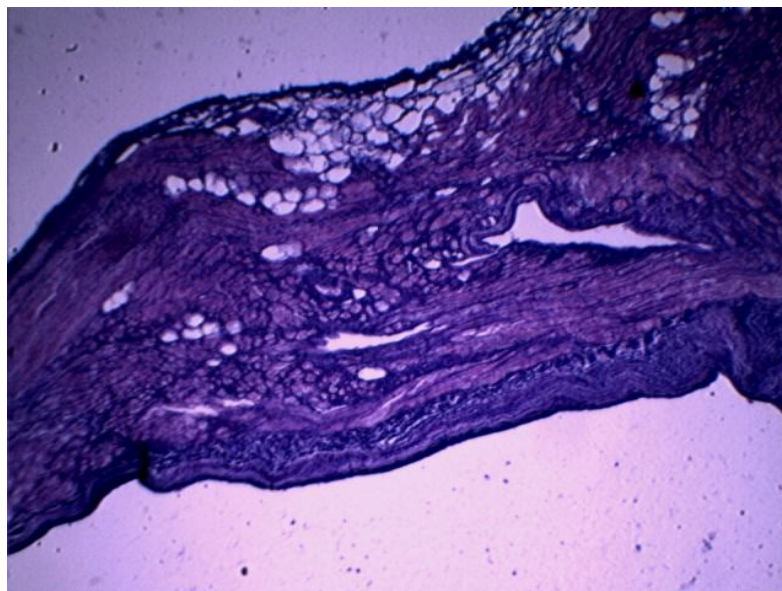


Рис.5.15. Выраженный фиброз оболочек сердца в предсердном ушке пациента с ФП, АГ и ИБС. Окраска гематоксилином и эозином х 60

Мышечно-эластический слой визуализируется нечетко, при окраске по ван Гизон представлен отдельными гладкомышечными клетками. У небольшой части больных мышечно-эластический слой визуализируется хорошо. У других пациентов мышечно-эластический слой визуализируется на отдельных участках, нечетко, обращает на себя внимание обилие мелких сосудов в эндокарде.

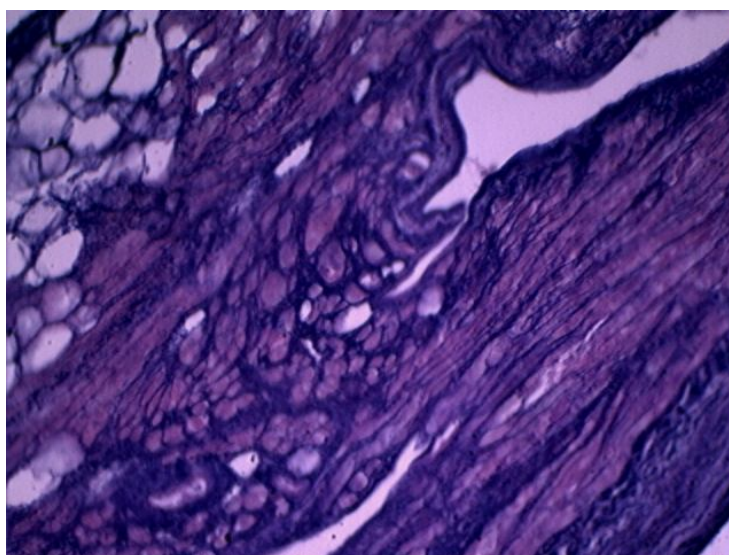


Рис. 5.16. Выраженный фиброз миокарда предсердия у пациента с ФП, АГ и ИБС. Окраска гематоксилином и эозином х 150

Из 38 пациентов большое количество кровеносных сосудов в эндокарде выявлено в 5 случаях. Мышечно-эластический слой визуализируется нечетко

во всех этих препаратах. Средняя толщина эндокарда в этой группе: $0,121 \pm 0,022$ мм (0,0588 мм; 0,189 мм; 0,147 мм; 0,105 мм; 0,105 мм). В дополнительной группе из 38 человек толщина эндокарда в среднем составляет $0,04172 \pm 0,0065$ мм (минимальные значения).

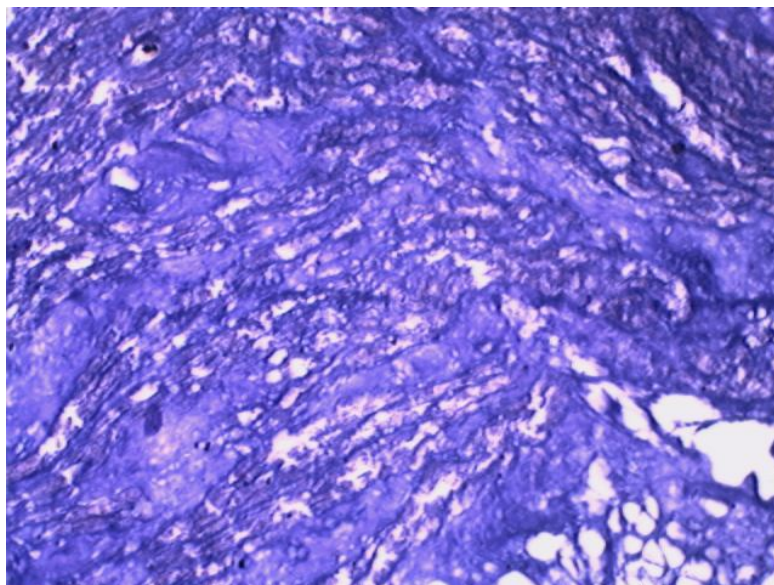


Рис. 17. Обширный участок некроза кардиомиоцитов миокарда предсердия у пациента с ФП, АГ и ИБС. Окраска гематоксилином и эозином x 150

Миокард представлен поперечнополосатыми кардиомиоцитами. Поперечная исчерченность и ядра в большинстве кардиомиоцитов визуализируются плохо; границы между клетками нечеткие, отдельные мышечные волокна набухшие, цитоплазма их неоднородна, негомогенна, глыбками, фрагментирована, интенсивно окрашена эозином, в ней видны светлые вакуоли, визуализируются ограниченные участки некрозов (рис. 5.17). У некоторых пациентов некротизированные кардиомиоциты встречаются практически повсеместно. У других - поперечная исчерченность визуализируется в цитоплазме немногочисленных кардиомиоцитов, участки дистрофически измененных клеток (вакуольная дистрофия) - ограниченные. Поперечная исчерченность в кардиомиоцитах сохранена у 19 больных. Дистрофические изменения в форме оптической неоднородности цитоплазмы, появления в ней светлых вакуолей отмечались у 8 пациентов этой группы. Кардиомиоциты без ядер визуализировались у 2 больных, у 4 пациентов визуализировались очаги некроза в миокарде.

В препаратах отмечается полнокровие капилляров миокарда, умеренный отек межмышечной соединительной ткани. Отек миокарда (выраженный) отмечали у 35 больных из 38 человек (рис. 5.18).

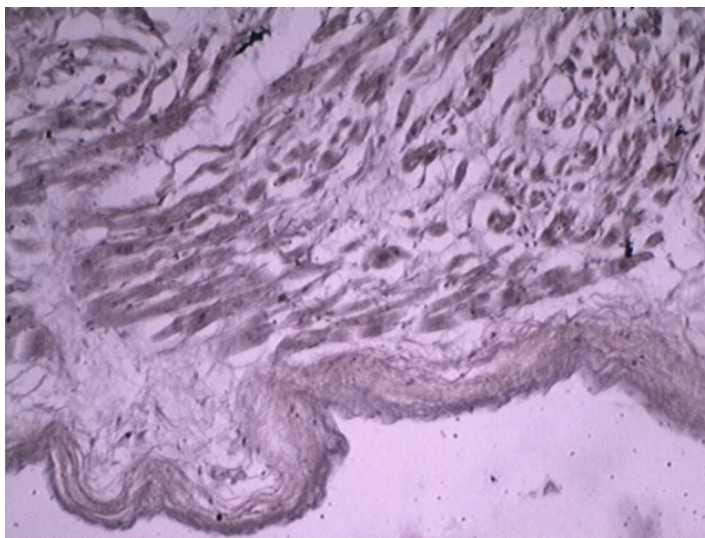


Рис.5.18. Выраженный отек эндокарда и миокарда в стенке предсердного ушка у пациента с ФП, АГ и ИБС. Окраска гематоксилином и эозином x 150

У части пациентов отмечаются выраженные фиброзные изменения (++++) в миокарде в форме интерстициального и периваскулярного фиброза (рис. 5.16); соединительная ткань зрелая – плотная волокнистая соединительная ткань. Это определяет значительное визуальное уменьшение мышечной массы. У других пациентов в миокарде визуализируются отдельные участки периваскулярного фиброза. В дополнительной группе из 38 человек очаги периваскулярного и интерстициального фиброза выявлены у 13 пациентов, в соединительной ткани миокарда визуализируются лимфоциты и единичные нейтрофилы (инфильтрация +).

Эпикард фиброзно изменен у большинства пациентов. Эпикард фиброзно изменен (в разной степени) у 16 больных. У 11 пациентов группы отмечали воспалительную инфильтрацию эпикарда: у 5 – лимфоцитарную, у 4 – лимфоплазмоцитарную, у 2 – лимфолейкоцитарную.

Таким образом, по результатам проведенных гистологических и морфометрических исследований стенок предсердных ушек пациентов изучаемых клинических групп, можно сделать следующие выводы.

Фиброзные изменения эндокарда предсердных ушек начинают формироваться уже у пациентов с ИФП. Об этом же говорят и результаты количественного (морфометрического) анализа (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Результаты морфометрического анализа толщины эндокарда предсердных ушек у изучаемых групп пациентов

Клиническая группа	Толщина эндокарда, мм
Группа сравнения	0,0252±0,011*
Пациенты с ИФП	0,0756±0,0039
Пациенты с ФП и АГ	0,0994±0,056
Пациенты с ФП, АГ и ИБС	0,121±0,022

* $p < 0,05$ по отношению к группе пациентов с ФП, АГ и ИБС

Метод статистического анализа – критерий Стьюдента

Фиброзные изменения миокарда прогрессивно становятся более значимыми у пациентов при АГ и ИБС.

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 неомогенной цитоплазмой кардиомиоцитов. В группах с АГ и ФП и с ИБС, АГ и ФП 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 с ИБС, АГ и ФП – обширных.

5.2 Иммуногистохимическая характеристика предсердных ушек у пациентов с патологией и контрольной группы

При проведении этой части исследования нами ставилась цель при помощи иммуногистохимических методов изучить особенности течения

воспалительной реакции и патогенеза ремоделирования стенки предсердия в предсердных ушках у пациентов с ФП, сочетанием ФП и ГБ, сочетанием ФП, ГБ и ИБС и в группах сравнения.

Оценивая препараты, выявляли наличие ФНО- α , TIMP-1, MMP-9, NF κ B, TGF- β 3-позитивных клеток в оболочках сердца.

Экспрессия ФНО- α . У пациентов группы сравнения ФНО- α - позитивные клетки в препаратах не обнаруживались так же, как и в группе больных с ИФП. В группе пациентов с сочетанием АГ и ФП слабоинтенсивная экспрессия ФНО- α (+) выявлена у всех пациентов группы (5 человек) – на ограниченных участках миокарда (окрашенные кардиомиоциты) (рис. 5.19). У части больных также выявлялась слабопозитивное окрашивание (+) эндокарда – в основном веществе и волокнах соединительной ткани.

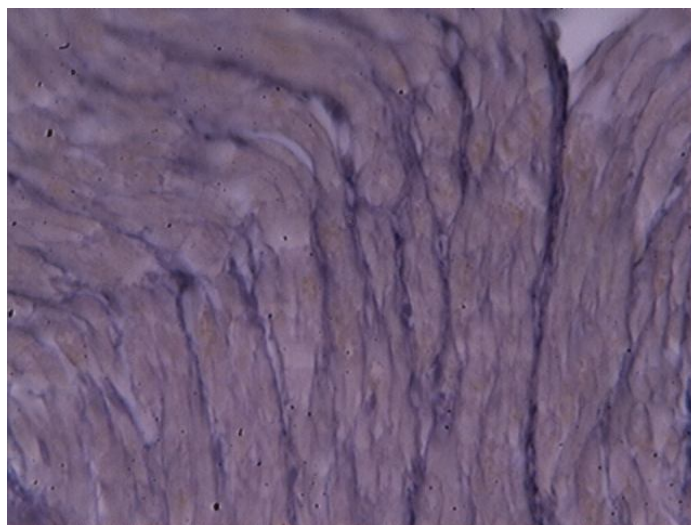


Рис. 5.19. Экспрессия TNF- α в кардиомиоцитах предсердного ушка у пациента с ФП и АГ х 600

В группе с сочетанием ФП+АГ+ИБС выбрано для иммуногистохимического исследования 16 препаратов. Экспрессия ФНО- α выявлена в цитоплазме кардиомиоцитов (рис. 5.20). При этом интенсивность окрашивания в большинстве случаев оценивалась как «+»; у некоторых пациентов отмечалась интенсивная экспрессия цитоплазмы кардиомиоцитов (+++). Экспрессия ФНО- α в эндокарде выявлена у 1 пациента – в мышечно-эластическом слое, слабоположительная – «+».

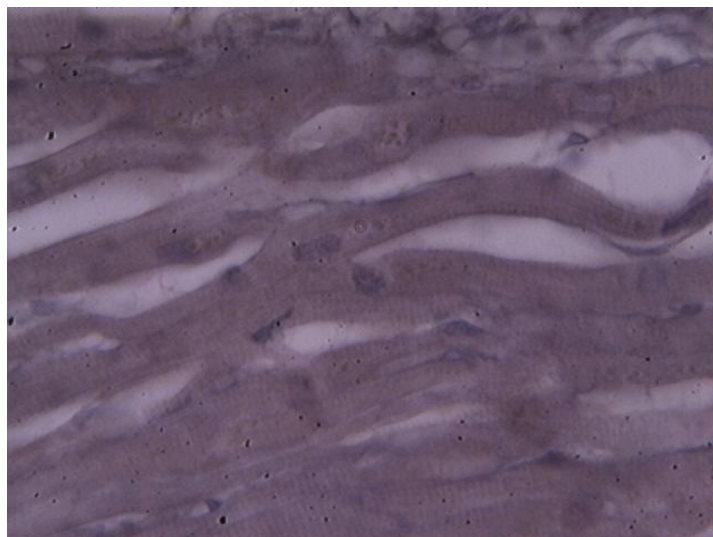


Рис. 5.20. Экспрессия TNF-α в кардиомиоцитах предсердного ушка у пациента с ИБС, АГ и ФП х 600

Экспрессия TIMP-1. У пациентов группы сравнения TIMP-1-позитивные клетки в препаратах выявлены в миокарде и в эндокарде – в гладкомышечных клетках. В группе с ИФП экспрессия TIMP-1 выявлена в цитоплазме кардиомиоцитов (рис. 5.21). В этих группах экспрессия маркера оценивалась как резко положительная (+++). В группе с АГ и ФП экспрессия TIMP-1 выявлена резко положительная (+++) экспрессия маркера в цитоплазме кардиомиоцитов.

В группе с ФП, АГ и ИБС выбрано для иммуногистохимического исследования также 16 препаратов – экспрессия TIMP-1 выявлена у 10 пациентов (рис. 5.22) – в цитоплазме кардиомиоцитов. При этом интенсивность окрашивания оценивалась как «++» у 6 пациентов; у остальных пациентов отмечалась интенсивная экспрессия цитоплазмы кардиомиоцитов (+++).

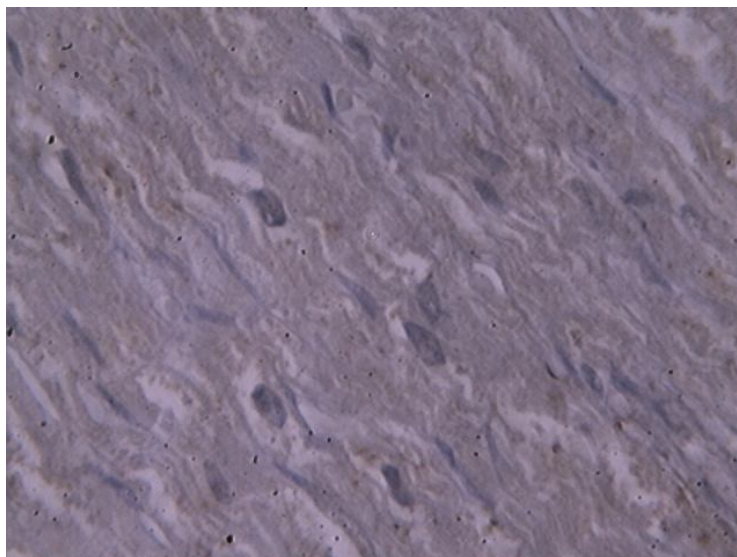


Рис.5.21. Экспрессия TIMP-1 в кардиомиоцитах предсердного ушка у пациента с ИФП х 600

Экспрессия TIMP-1 в эндокарде выявлена у 5 пациентов – в мышечно-эластическом слое – гладкомышечные клетки и межклеточное вещество, умеренной интенсивности – «++» (рис. 5.23).

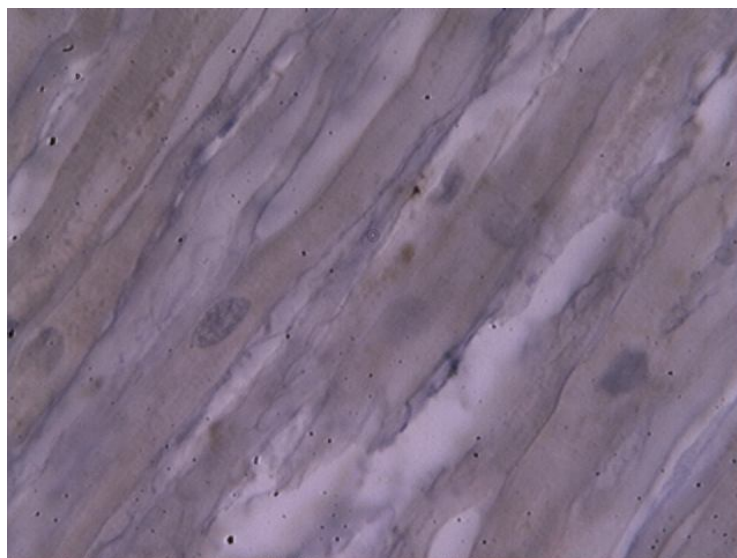


Рис. 5.22. Экспрессия TIMP-1 в кардиомиоцитах предсердного ушка у пациента с ИБС, АГ и ФП х 600

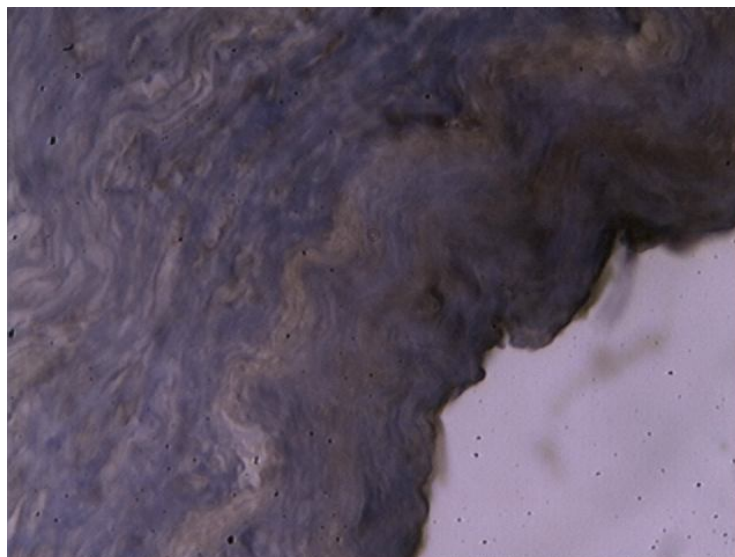


Рис. 5.23. Экспрессия TIMP-1 в эндокарде предсердного ушка у пациента с ФП, АГ и ИБС х 600

Экспрессия ММР-9. У пациентов группы сравнения ММР-9-позитивные клетки в препаратах выявлены на отдельных участках в миокарде; выраженность экспрессии – слабоположительная «+».

В группе с ИФП экспрессия ММР-9 также характеризовалась как слабоположительная (+) на отдельных участках миокарда.

В группе с ФП и АГ экспрессия ММР-9 у пациентов этой группы оценивалась как слабоположительная (+) на отдельных участках в миокарде. У 1 пациента экспрессия ММР-9 отсутствовала.

В группе с ФП, АГ и ИБС экспрессия ММР-9 выявлена в цитоплазме кардиомиоцитов. При этом интенсивность окрашивания оценивалась как «+++» у 10 пациентов (рис. 5.24); как «++» - у 6 пациентов. Экспрессия ММР-9 в эндокарде не выявлена.

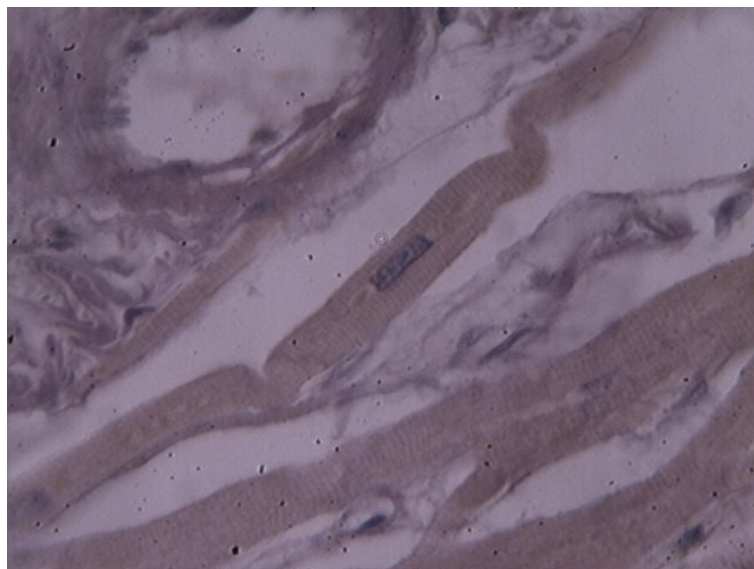


Рис.5.24. Выраженная экспрессия ММР-9 в миокарде предсердного ушка пациента III группы (ФП+АГ+ИБС); отмечается также отек соединительной ткани миокарда; поперечная исчерченность сохранена x 600

Экспрессия ТРФ- β 3. У пациентов группы сравнения ТРФ- β 3-позитивные клетки в препаратах не обнаруживались. В группе с ИФП ТРФ- β 3-позитивные клетки также не были выявлены. В группе с ФП и АГ, ТРФ-

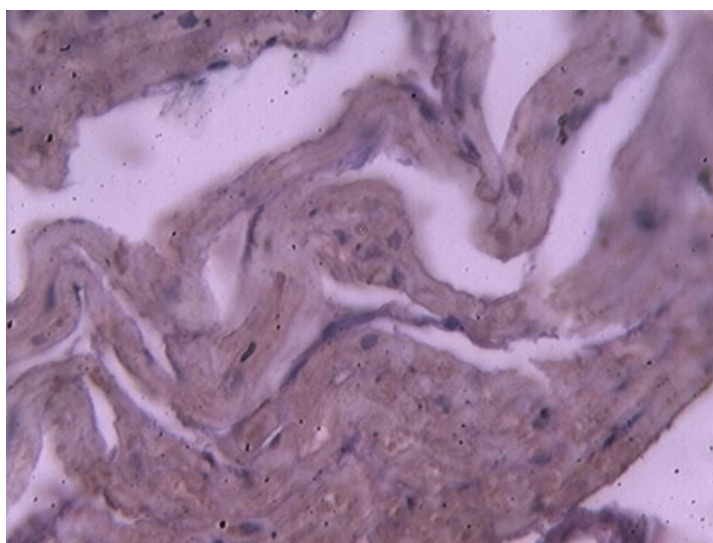


Рис. 5.25. Экспрессия ТРФ- β 3 в кардиомиоцитах предсердного ушка пациента с ФП и АГ x 600

β 3-позитивные клетки выявлены у пациентов на ограниченных участках миокарда (окрашенные кардиомиоциты); интенсивность окрашивания оценивалась как «+» и «++» (рис. 5.25).

В группе с ФП, АГ и ИБС, выбрано для иммуногистохимического исследования 16 препаратов выявлялось интенсивное позитивное окрашивание на ТРФ- β 3. Результаты исследования выглядели следующим образом: у 3 человек окрашивание отсутствовало; слабопозитивное окрашивание (отдельные кардиомиоциты, участки мышечных волокон, субъективно небольшая интенсивность окрашивания – «+») выявлено у 5 пациентов; у 2 пациентов в миокарде выявлены ограниченные участки окрашенных кардиомиоцитов с высокой интенсивностью окрашивания (+++).

Окрашивание всего миокарда либо обширных его участков выявлено у 8 пациентов (рис. 5.26, 5.27). Окрашивание гладкомышечных клеток в эндокарде и межклеточного вещества отмечалось у 2 пациентов.

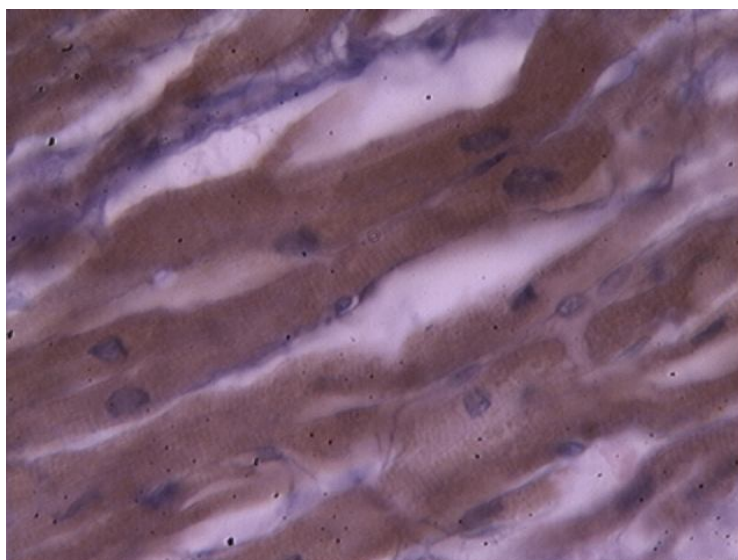


Рис.5.26. Экспрессия ТРФ- β 3 в кардиомиоцитах предсердного ушка пациента с ИБС, АГ и ФП; поперечная исчерченность сохранена х 600

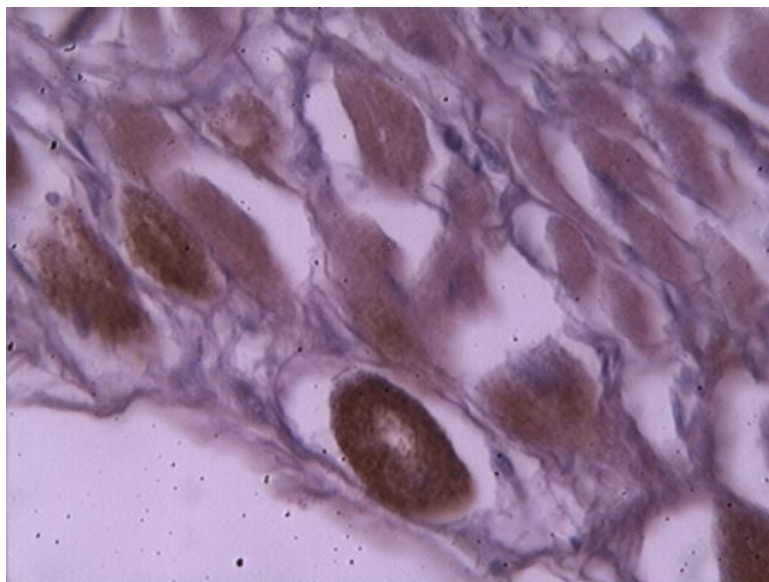


Рис. 5.27. Выраженная экспрессия ТРФ-β3 в отдельных кардиомиоцитах предсердного ушка пациента с ИБС, АГ и ФП x 600

Экспрессия NFκB. У пациентов группы сравнения NFκB-позитивные клетки в препаратах не выявлены. В группе с ИФП экспрессия NFκB выявлена в цитоплазме кардиомиоцитов на отдельных участках в миокарде, выраженность экспрессии от «+» до «+++» (рис. 5.28). В эндокарде экспрессия маркера выявлена в гладкомышечных клетках, интенсивность «+++».

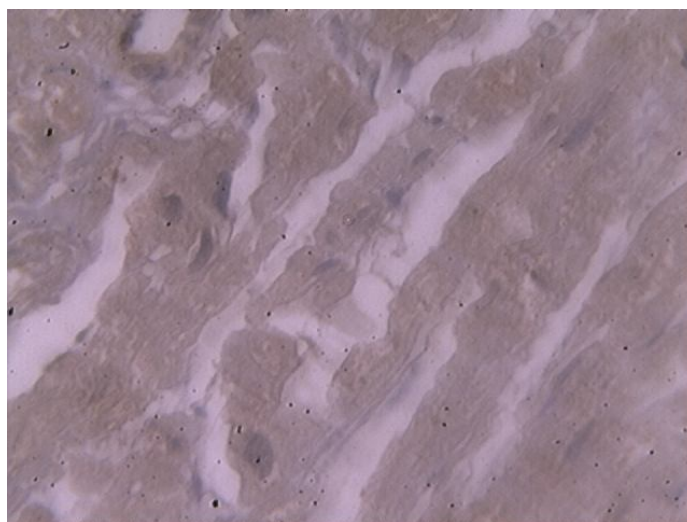


Рис. 5.28. Выраженная экспрессия NFκB в миокарде предсердного ушка пациента с ИФП x 600

В группе АГ и ФП пациенты из 13 больных экспрессия NFκB отсутствовала у 1 пациента; у остальных выявлена слабopоложительная (+) и

умеренно положительная (++) экспрессия маркера в цитоплазме кардиомиоцитов. Еще у одного пациента экспрессия маркера выявлена также в эндокарде – в межклеточном веществе, выраженность экспрессии «++» (рис. 5.29).

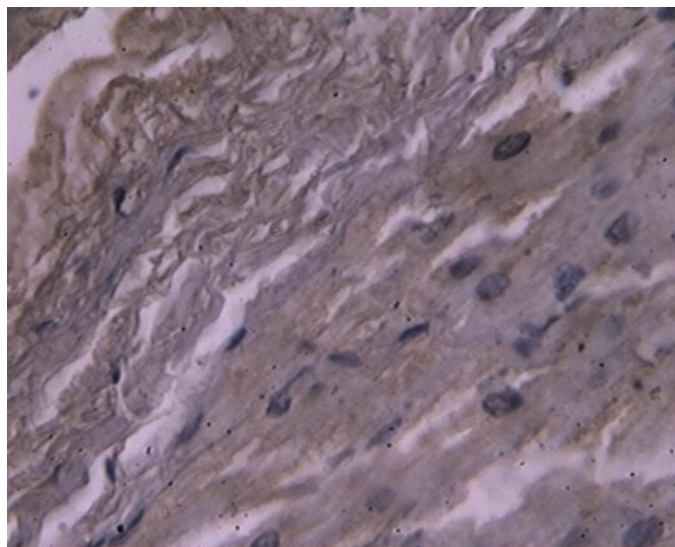


Рис. 5.29. Экспрессия NFκB в межклеточном веществе эндокарда и миокарде предсердного ушка пациента с АГ и ФП x 600

В группе с ИБС, АГ и ФП экспрессия NFκB выявлена у всех обследованных пациентов группы – в цитоплазме кардиомиоцитов (рис. 5.30). Интенсивность окрашивания оценивалась как «+++». Экспрессия NFκB в эндокарде выявлена в межклеточном веществе, умеренной интенсивности – «++» (Рис. 5.31). Экспрессия NFκB в ядрах ни в одной группе не выявлена.

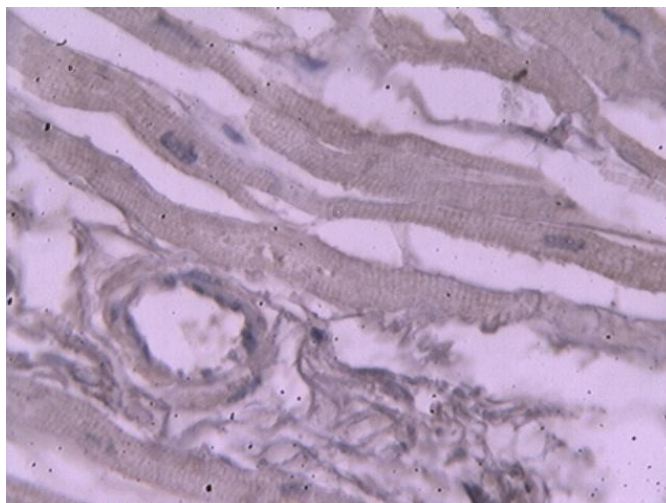


Рис. 5.30. Выраженная экспрессия NFκB в кардиомиоцитах предсердного ушка пациента с ИБС, АГ и ФП; поперечная исчерченность сохранена; выраженный отек соединительной ткани миокарда x 600

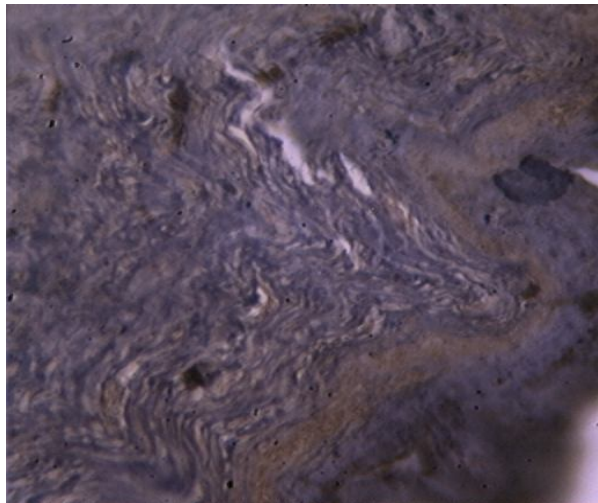


Рис. 5.31. Выраженная экспрессия NFκB в межклеточном веществе эндокарда предсердного ушка пациента с ИБС, АГ и ФП x 600

Таким образом, в группе сравнения и у пациентов с ИФП экспрессия таких маркеров, как TRF-β3 и ФНО-α не была выявлена. В группах с ФП и АГ и с ФП, АГ и ИБС экспрессия этих маркеров отмечалась у большего количества пациентов групп и выраженность ее, осуществляемая на основании полуколичественной оценки, нарастала у больных с сочетанием АГ, ИБС и аритмии.

Экспрессия ММР-9 в группе сравнения, группе с ИФП и в группе с АГ и ФП определялась как слабopоложительная, в группе с сочетанием ИБС, АГ и ФП – как выраженная (+++) у подавляющего количества пациентов группы. На сегодняшний день известно, что системный воспалительный ответ при заболеваниях миокарда связан с изменением активности иммунокомпетентных клеток, проявляющейся снижением сывороточных матричных металлопротеиназ ММР-1 и ММР-3 и повышением ММР-9, TIMP-1 и ФНО-α [31, 12]. Внутриклеточное окрашивание кардиомиоцитов на ММР-9, вероятно, свидетельствует о процессах ремоделирования, происходящих в миокарде при наличии аритмии, АГ и ИБС.

Экспрессия TIMP-1 определялась как выраженная во всех группах наблюдаемых пациентов, а также в группе сравнения, принципиальный отличий от контрольной группы в группах с патологией получено не было. Этот факт требует дальнейшего изучения и, вероятно, использования большей выборки пациентов. В исследованиях на сегодняшний день встречаются диаметрально противоположные позиции в отношении возможной концентрации ТИМП-1 в крови и тканях – так, в исследовании [Nambi V, 2008](#), уровень ТИМП-1 был высоким при сердечно-сосудистой патологии, что соотносится с полученными нами данными [269].

ФНО- α и ИЛ-1 β регулируют экспрессию тканевых ингибиторов ММП и экспрессию металломатриксных протеиназ, которые могут, в свою очередь способствовать ремоделированию внеклеточного матрикса, и, следовательно, усугублять течение сердечно-сосудистой патологией [372].

Экспрессия NF κ B не выявлялась в препаратах пациентов группы сравнения и, начиная с группы ИФП, была стабильно выраженной (полуколичественная оценка, количество пациентов в группе с выявленной экспрессией), что может быть объяснено тем, что ФНО- α является одним из цитокинов, запускающих каскад NF κ B-сигнального пути [200]; при его взаимодействии с соответствующим ему рецептором на мембране может произойти либо запуск каскада реакций программируемой клеточной гибели, и, как следствие, апоптоз клетки, либо запуск собственно NF κ B-пути, следствием которого является экспрессия антиапоптотических генов и выживание клетки [128, 250].

Что касается локализации маркеров, то все рассматриваемые маркеры определялись у подавляющего количества пациентов в кардиомиоцитах. Тем не менее, экспрессия маркеров в эндокарде также выявлялась у определенного количества больных в каждой группе (как правило, у значительно меньшего числа больных, нежели экспрессия маркеров в миокарде). Так, экспрессия TRF- β 3 выявлена у небольшого количества пациентов группы с ИБС, АГ и ФП в гладкомышечных клетках эндокарда,

экспрессия ФНО- α – также у небольшого количества пациентов с АГ и ФП и с ИБС, АГ и ФП также в гладкомышечных клетках, экспрессия NFkB – во всех группах – также у небольшого числа пациентов, в гладкомышечных клетках мышечно-эластического слоя, TIMP-1 – экспрессия выявлена во всех группах, включая группу сравнения, без какой-либо закономерности, не только в гладкомышечных клетках, но и межклеточном веществе, и экспрессия MMP-9 в эндокарде не выявлена.

Таким образом, в миокарде ушек предсердий в нашем исследовании найдены фиброзные и воспалительные изменения, прогрессивно увеличивающиеся в группах с аритмией от ИФП к ФП и АГ и сочетании ИБС, АГ и ФП. Наличие воспалительно-фиброзного ремоделирования также подтверждается данными иммуногистохимии, когда в тканях этих же пациентов найдено увеличение содержания тканевых маркеров фиброза и воспаления.

ГЛАВА 6

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

6.1 Прогнозирование развития ФП и трансформации рецидивирующей ФП в перманентную форму.

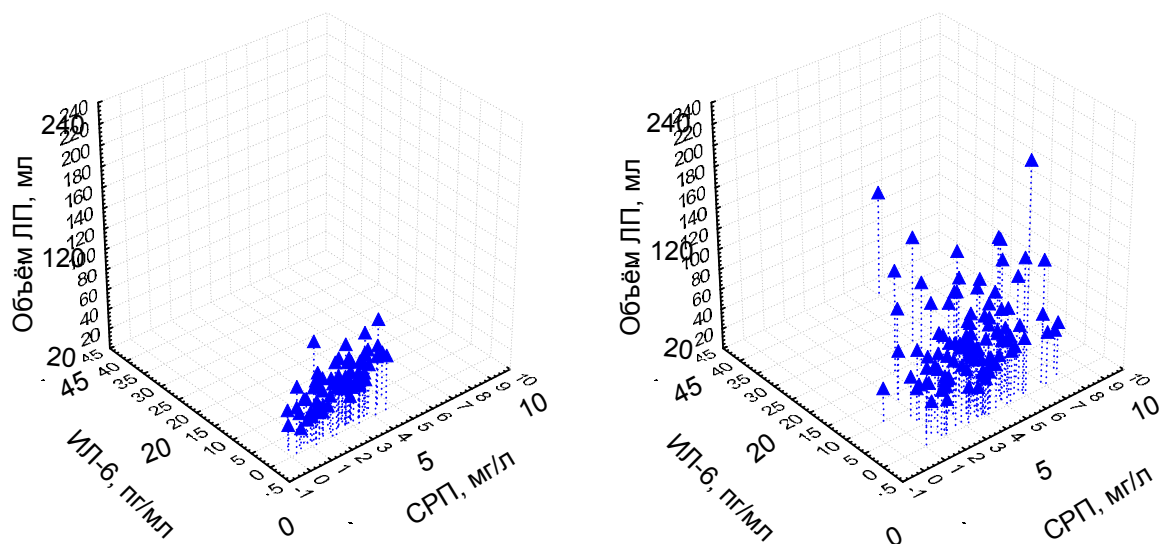
При проведении статистической обработки материала были найдены статистически значимые различия между показателями воспаления, ЭХО-КГ между группами пациентов с ФП и без ФП. Это послужило основой для оценки предикторной ценности маркёров воспаления и параметров ЭХО-КГ в отношении риска развития ФП.

Построение модели прогноза развития ФП было выполнено всём блоке пациентов, включённых в исследование. Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами возникновения ФП был использован метод множественной регрессии. Построенная модель оказалась неадекватна ($R^2=0,30$), что свидетельствует об отсутствии линейной взаимосвязи между возможными предикторами и риском развития ФП.

Поскольку изучаемая нами зависимая переменная является бинарной, то для оценки вероятности наступления события для конкретного больного (в нашем случае – развития ФП) мы выбрали метод логистической регрессии. Построение модели проводилось методом пошаговой подгонки (проверки) предикторов. В окончательную модель было включено 3 предиктора: СРП, ИЛ-6 и объём ЛП. Визуальная оценка значения данных показателей у пациентов с ФП и без неё подтверждает целесообразность выбора данных показателей для прогностической модели (рис. 6.1).

Значение статистики Хи-квадрат для разницы между построенной моделью и моделью, содержащей лишь свободный член, составило 83,58 и было высокосignificantным ($p<0,0000001$), что свидетельствует о достоверности выбранной модели. Подтверждением адекватности модели является визуальная оценка нормального вероятностного графика, который демонстрирует, что в данной модели у остатков нормальное распределение –

рис.6.2.



Группа сравнения

Основная группа

Рис.6.1. Значения ИЛ-6, СРП и объема ЛП в основной группе и группе сравнения

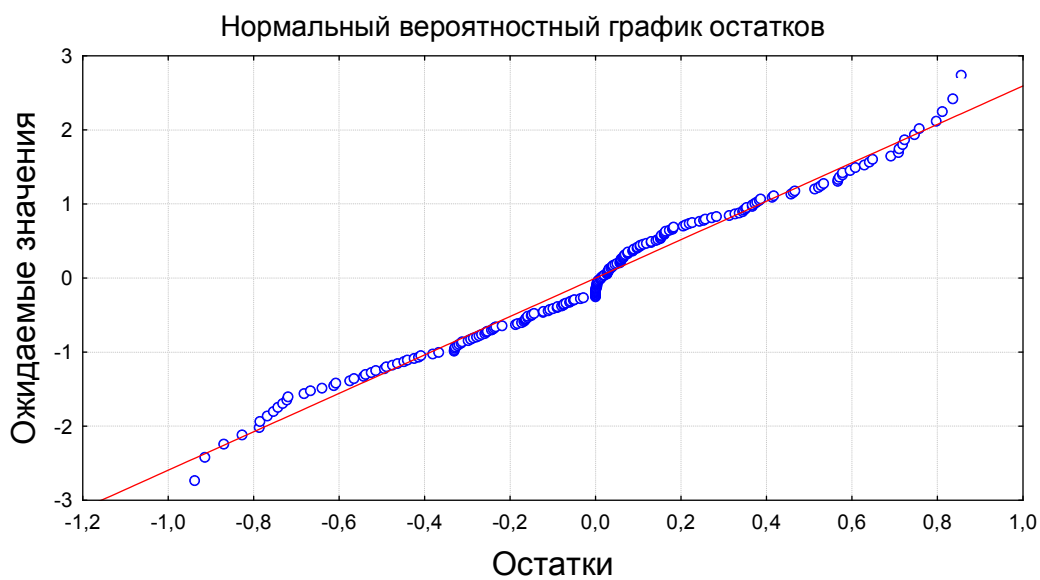


Рис.6.2. Нормальное распределение остатков

Таблица 6.1

Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Константа	СРП	ИЛ-6	Объём ЛП
Коэффициент	- 4,83	0,62	0,33	0,04
Стандартная ошибка	0,86	0,16	0,09	0,01
OD	(-3,14;-6,52)	(-0,94;-0,30)	(-0,5; -0,16)	(-0,07;-0,01)
p	<0,00000	0,0002	0,0002	0,002
Odds ratio	0,00789	1,87	1,39	1,04
OD	(0,0015; 0,043)	(1,35;2,57)	(1,17;1,65)	(1,02;1,07)

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).

Клинический пример: Пациент имеет значение СРП 4,3 мг/мл, ИЛ-6 – 6,5 пг/мл и объем ЛП 102 мл. Уравнение логистической регрессии для него будет выглядеть следующим образом:

$$\begin{aligned} \text{Logit}(p) &= -4,83 + 0,62 * 4,3(\text{СРБ}) + 0,33 * 6,5(\text{ИЛ-6}) - 0,04 * 102(\text{ЛП}) = \\ &= -4,83 + 2,67 + 1,65 - 4,08 = 3,57 \end{aligned}$$

$$p = \exp \text{Logit} / (1 + \exp \text{Logit}), \text{ т.е. } p = \exp 3,57 / (1 + \exp 3,57), p = 35,5 / (1 + 35,5) = 0,97$$

Таким образом, у пациента с уровнем СРБ 4,3 мг/л и ИЛ 6,5 пг/мл, с объёмом ЛП 102 мл риск развития ФП составляет 97%.

Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения СРП на 1 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,87 (95%-доверительный интервал: 1,35 - 2,57; $p=0,0002$), ОШ для увеличения ИЛ-6

на 1пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,39 (95%-доверительный интервал: 1,17-1,65; $p=0,0002$), для увеличения значения ЛП на 1 мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,04 (95%-доверительный интервал: 1,02-1,07; $p=0,002$).

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. ROC-кривая графически отображает зависимость количества верно классифицированных истинно положительных результатов от количества ложно отрицательных, а также позволяет визуальнo оценить эффективность модели. Оценку графических моделей, а также сравнение ROC-кривых между собой проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve — AUC), данные которой представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Шкала оценки качества модели по значению площади под ROC-кривой

Интервал для значений площади под ROC-кривой	Качество модели
0.9-1.0	Отличное
0.8-0.9	Очень хорошее
0.7-0.8	Хорошее
0.6-0.7	Среднее
0.5-0.6	Неудовлетворительное

Площадь ROC кривой СРП для прогнозирования риска развития ФП составила $0,80 \pm 0,03$ (доверительный интервал 0,74-0,85), $p < 0,001$ (рис. 6.3).

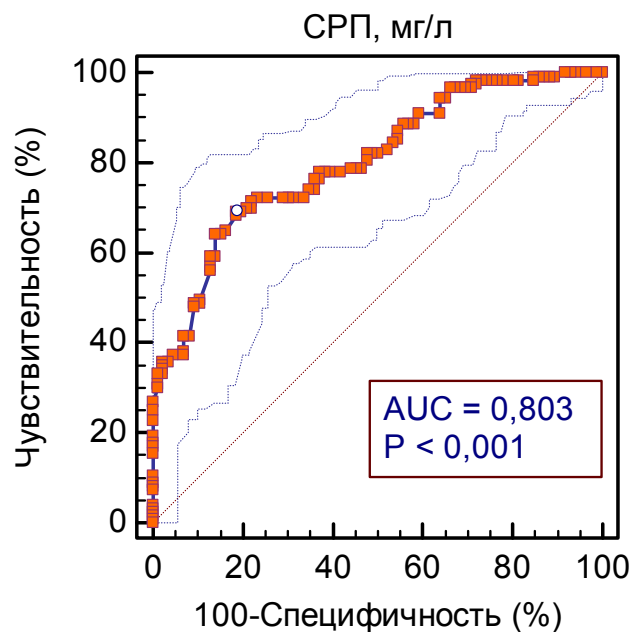


Рис.6.3. Прогнозирование развития ФП - ROC-кривая СРП

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,50, ассоциированное с ним значение (точка разделения) СРП больше 3,6 (чувствительность 68,3%, специфичность 81,4%) (рис. 6.4).

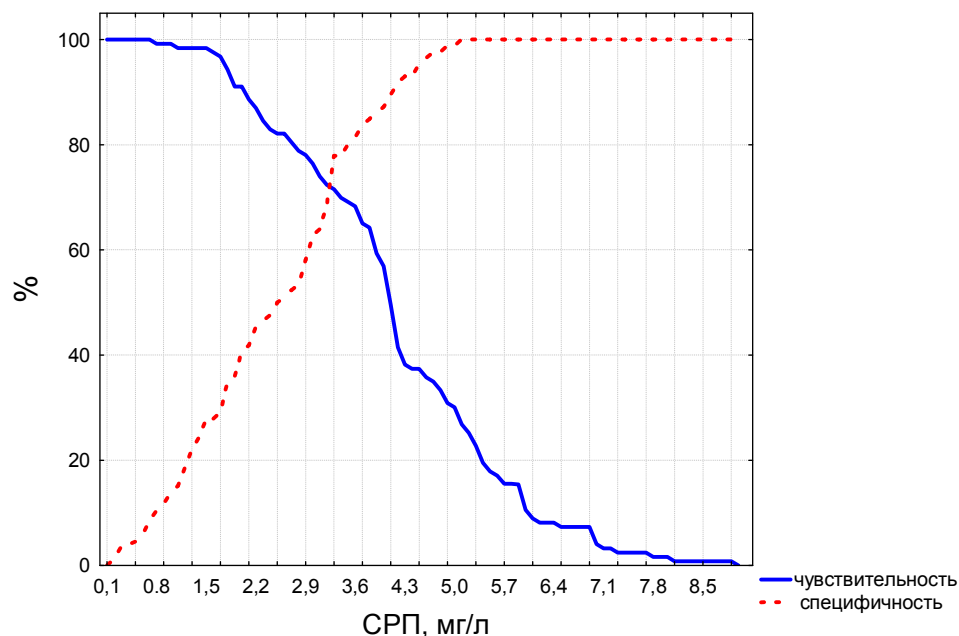


Рис.6.4. Пороговое значение СРП для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности.

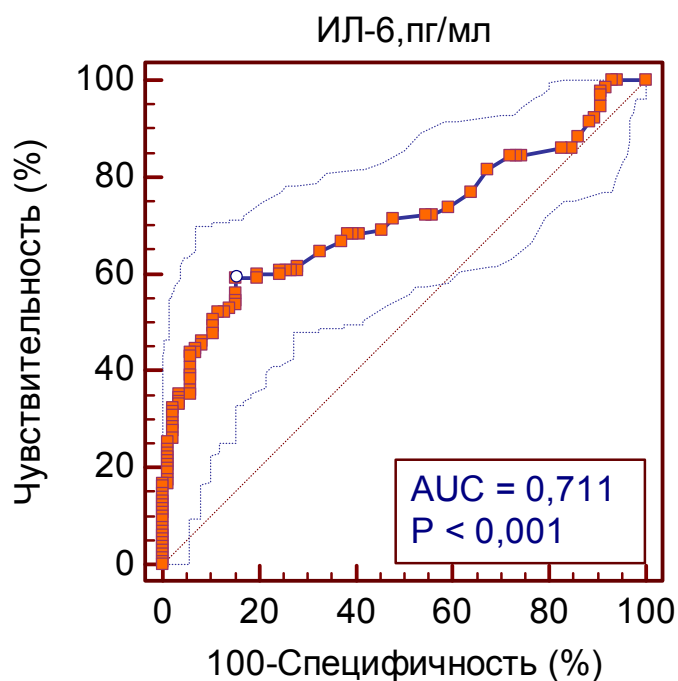


Рис. 6.5. Прогнозирование развития ФП - ROC-кривая ИЛ-6

Площадь ROC кривой ИЛ-6 для прогнозирования риска развития ФП составила $0,71 \pm 0,04$ (доверительный интервал 0,65-0,77), $p < 0,001$ (рис. 6.5).

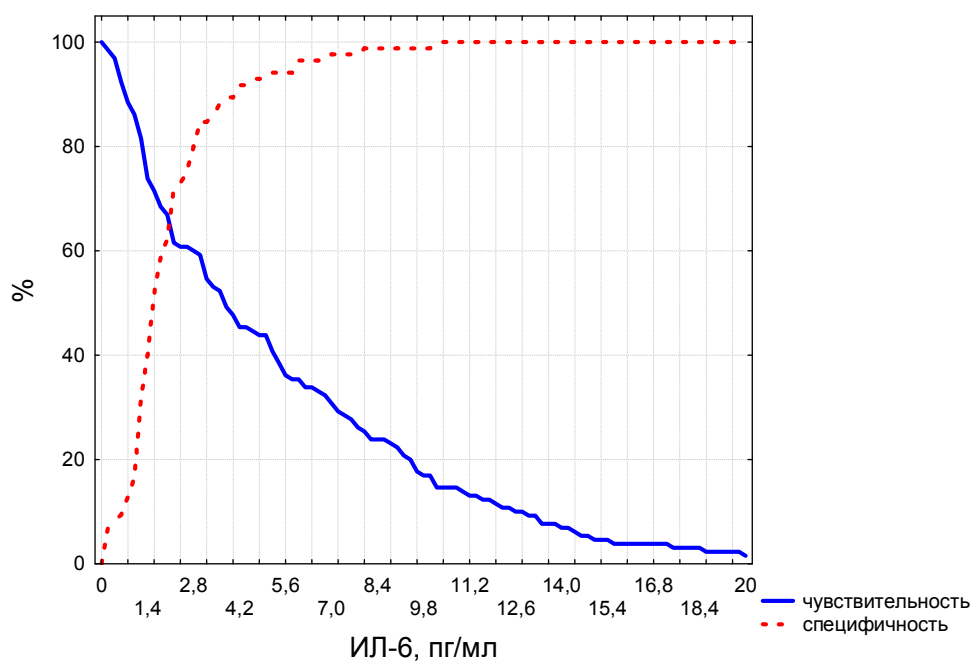


Рис.6.6. Пороговое значение ИЛ-6 для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

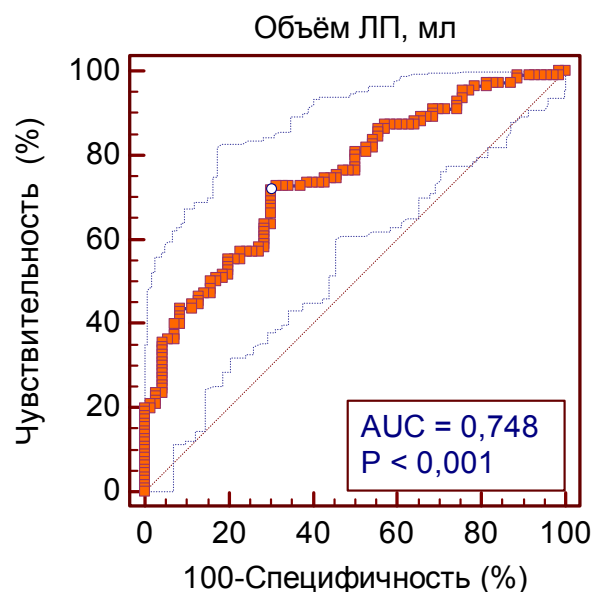


Рис. 6.7. Прогнозирование развития ФП - ROC-кривая объема ЛП

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,44, ассоциированное с ним значение (точка разделения) ИЛ-6 больше 3,0 (чувствительность 60%, специфичность 84,3%) (рис. 6.6). Площадь ROC кривой объема ЛП для прогнозирования риска развития ФП составила $0,75 \pm 0,04$ (доверительный интервал 0,29-0,54), $p < 0,001$ (рис. 6.7).

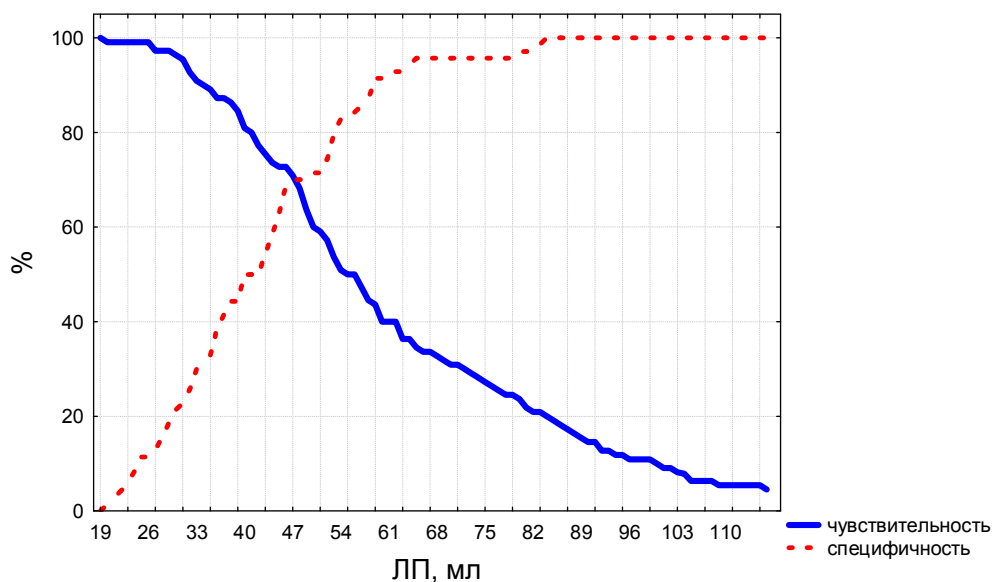


Рис. 6.8. Пороговое значение ЛП для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,42, ассоциированное с ним значение объема ЛП (точка разделения) больше 46,5 мл (чувствительность 71,8%, специфичность 70%) – Рис 6.8.

Далее проведено сравнение площади всех трёх ROC-кривых (см. рис. 6.9 и таблицу 6.3).

Таблица 6.3

Характеристика ROC-кривых для ИЛ-6, СРП и объема ЛП

ROC кривые	Разница между AUC	p
ROC кривая СРП~ROC кривая ИЛ-6	0,09	0,07
ROC кривая СРП~ROC кривая объем ЛП	0,05	0,32
ROC кривая ИЛ-6 ~ROC кривая объем ЛП	0,04	0,48

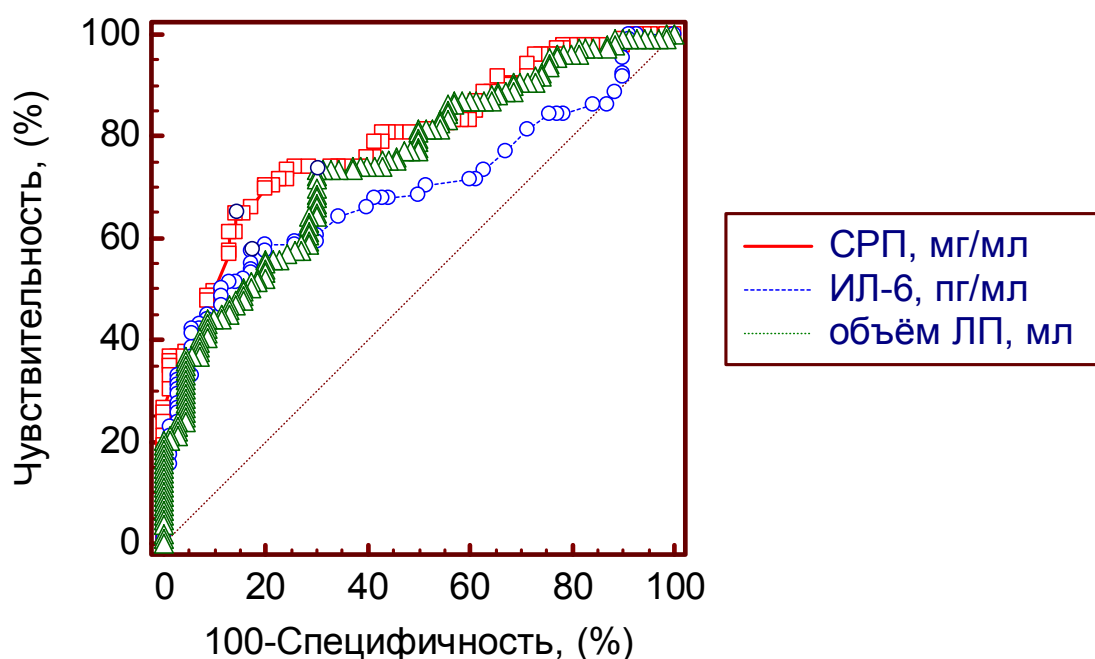


Рис. 6.9. Сравнительная оценка ROC кривых для СРП, ИЛ-6 и объема ЛП

При сравнении ROC-кривых по значениям AUC, не выявлено статистически значимых отличий ($p=0,07$ для AUC СРП и ИЛ-6, $p=0,32$ для

AUC СРП и объема ЛП, $p=0,48$ для AUC ИЛ-6 и объемом ЛП), что говорит об их в равной степени значимой предикторной ценности.

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%).

Шансы развития ФП при СРП более 3,6 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составили 4,75 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$), ОШ при ИЛ-6 более 3,0 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 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 составляет 4,76 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$).

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: РСР и объем ЛП. Коэффициент детерминации модели R^2 составил 0,26. F критерий =18,8 и $p<0,000001$ (Таблица 6.4).

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = -0,32 + 0,001 * X_1 + 0,006 * X_2$$

где: Y – зависимая переменная (наличие постоянной формы ФП), 0,72 – константный показатель, X_1 – концентрация РІСР (нг/мл), X_2 – объем ЛП (мл)

Таблица 6.4

Предикторная ценность показателей включённых в модель прогнозирования перехода рецидивирующей формы ФП в хроническую по итогам множественной регрессии

Показатель	БЕТА	Ст.ошибка БЕТА	В	t	p
Свободный член			-0,32	-3,11	0,003
РІСР	0,23	0,08	0,001	2,67	0,009
Объём ЛП	0,42	0,08	0,006	4,98	0,000002

Несмотря на достоверность созданной нами модели, низкий уровень коэффициента детерминации указывает на то, что линейная зависимость между изучаемыми параметрами и риском перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную является слабой. Учитывая, что изучаемая нами зависимая переменная является бинарной, то для оценки вероятности наступления события для конкретного больного (в нашем случае – переход рецидивирующей формы ФП в хроническую), мы выбрали метод логистической регрессии. Значение статистики Хи-квадрат для разницы между построенной моделью и моделью, содержащей лишь свободный член составило 23,8 и было высокосignificantным ($p=0,00001$), что свидетельствует о достоверности выбранной модели.

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

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

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

Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Константа	РІСР	Объём ЛП
Коэффициент	-5,44	0,0098	0,05
Стандартная ошибка	1,22	0,004	0,01
OD	(-3,30;-8,13)	(-0,0004;-0,02)	(-0,07;-0,01)
p	<0,00000	0,04	0,0003
Odds ratio	0,006	1,04	1,01
OD	(0,0008;0,04)	(1,02-1,06)	(1,019;1,02)

Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения РІСР на 1 нг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,04, ОШ для увеличения ЛП на 1мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,01. Для возможности индивидуального использования значимых предикторов хронизации ФП нами были построены ROC кривые для данных параметров. Площадь ROC кривой РІСР 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) ССІР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%) – рис. 6.10-6.11.

Площадь ROC кривой объёма ЛП для прогнозирования риска перехода ФП в постоянную форму составила 0,774 (доверительный интервал 0,68-0,85) $p < 0,001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,50 (доверительный интервал 0,33-0,64), ассоциированное с ним значение (точка разделения) объёма ЛП больше 87 мл (чувствительность 55%, специфичность 95%) – рис. 6.12-6.13.

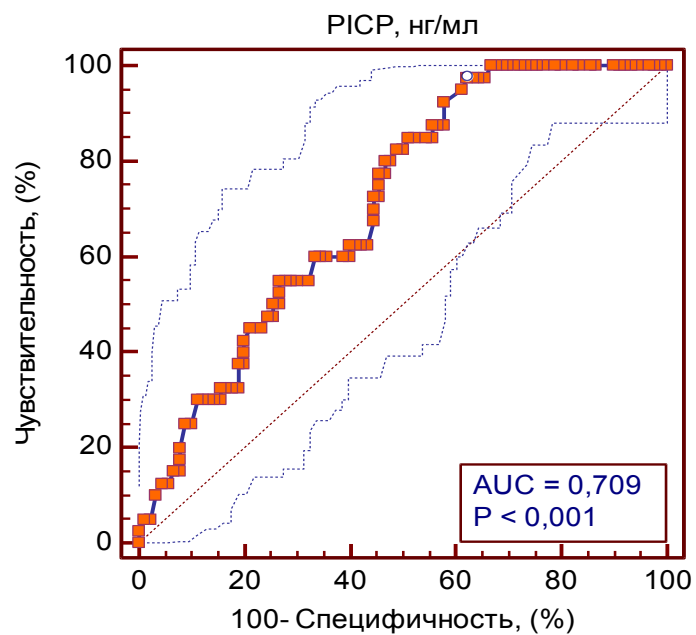


Рис. 6.10. Прогнозирование развития ФП - ROC-кривая PICP

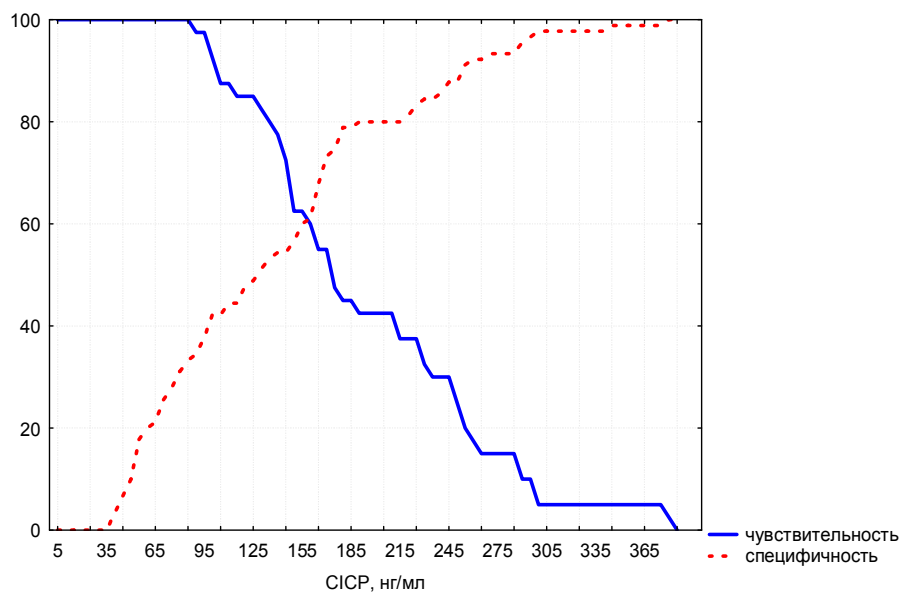


Рис. 6.11. Пороговое значение PICP для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

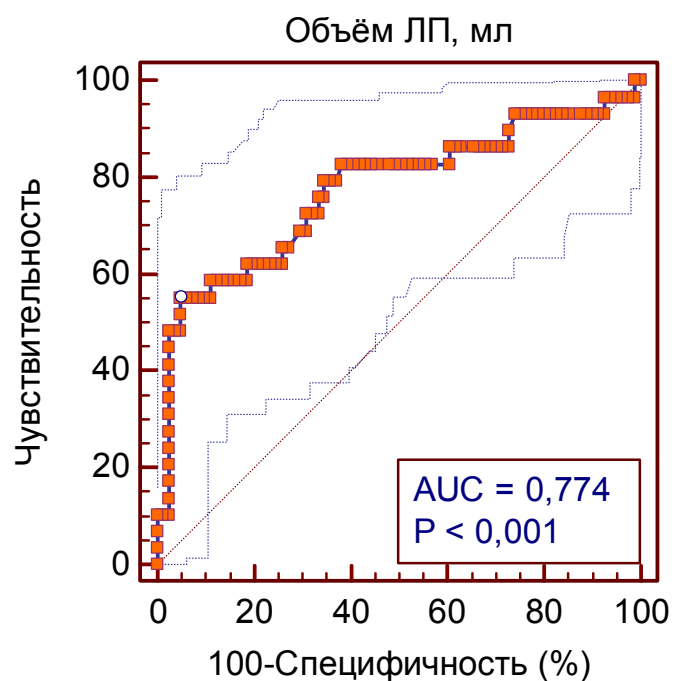


Рис. 6.12. Прогнозирование развития ФП - ROC-кривая объема ЛП

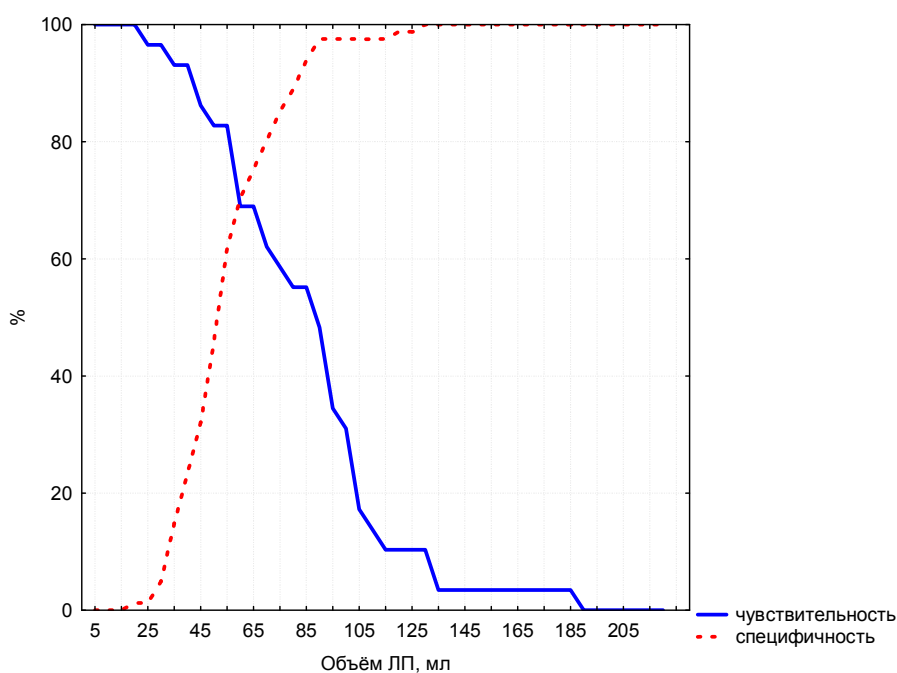


Рис.6.13. Пороговое значение объема ЛП для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

Шансы хронизации ФП при РСР больше 95 нг/мл, при условии, что размер ЛП остаётся неизменным составили 16,8 (95%-доверительный

интервал: 1,92-147; $p=0,0099$), ОШ при размере ЛП более 87 мл, при условии, что значения PCRP остаётся неизменными составляет 17,6 (95%-доверительный интервал: 2,87-108,6; $p=0,002$).

Включение в модель, прогнозирующую переход фибрилляции предсердий из рецидивирующей в хроническую воспалительных маркёров, потребовало исключить из модели пациентов с рецидивирующей формой ФП, у которых на момент забора крови был зарегистрирован пароксизм ФП. Это связано с тем, что мы выявили достоверное повышение воспалительных маркёров в момент пароксизма (рис. 6.14).

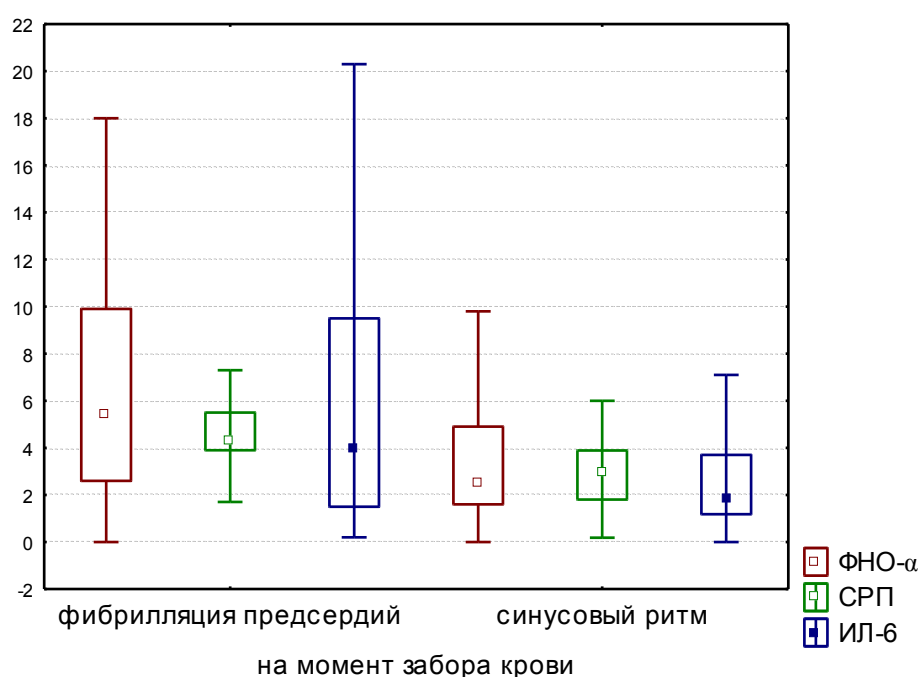


Рис.6.14. Сравнение показателей в зависимости от вида ритма при заборе крови

Методом пошаговой оценки были выявлены оптимальные составляющие модели: ФНО-α и CRP. Значение статистики Хи-квадрат для разницы между построенной моделью и моделью, содержащей лишь свободный член составило 28,0 и было высокосignificantным ($p=0,00001$), что свидетельствует о достоверности выбранной модели.

Коэффициенты для переменных логистического уравнения

Показатель	Коэффициент	ФНО-α, пг/мл	СРП, мг/л
Коэффициент	-3,93	0,33	0,55
Стандартная ошибка	1,05	0,004	0,01
OD	(-6,16;-1,96)	(0,10;0,51)	(0,12;0,90)
p	0,0002	0,004	0,011
Odds ratio	0,02	1,38	1,74
OD	(0,003;0,15)	(1,13;1,7)	(1,20;2,54)

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

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

где: $\text{Logit}(p)$ – 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).

Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения СРП на 1 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,74 (95%-доверительный интервал: 1,20 - 2,54; $p=0,011$), ОШ для увеличения ФНО-α на 1 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,38 (95%-доверительный интервал: 1,13-1,70; $p=0,004$).

Площадь ROC кривой ФНО для прогнозирования риска перехода ФП в постоянную форму составила 0,702 (доверительный интервал 0,59-0,80) $p<0,001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,34 (доверительный интервал 0,18-0,43), ассоциированное с ним значение (точка

разделения) ФНО- α больше 4,2 пг/мл (чувствительность 62%, специфичность 72%).

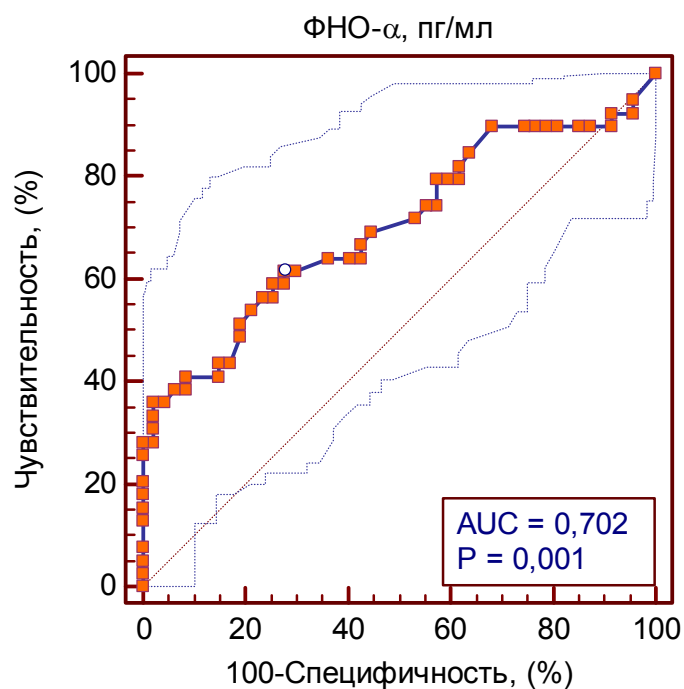


Рис. 6.15. Прогнозирование хронизации ФП - ROC-кривая ФНО- α

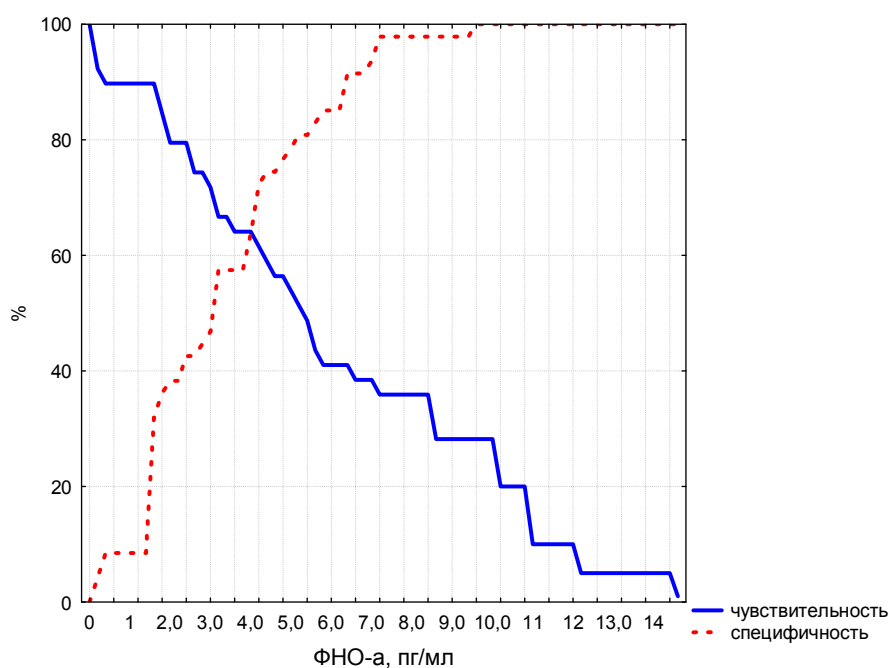


Рис. 6.16. Пороговое значение ФНО- α для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную

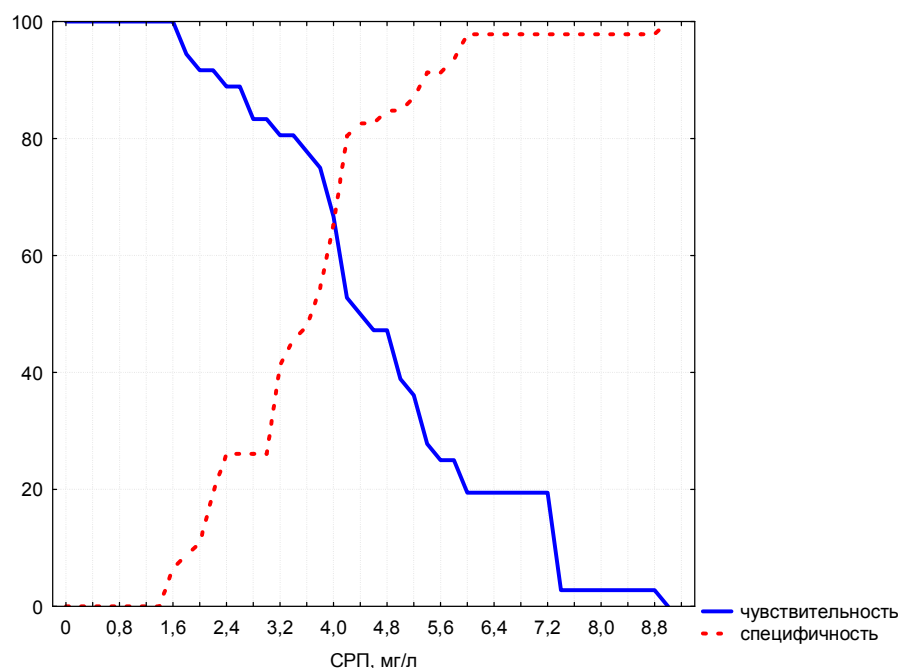


Рис. 6.17. Пороговое значение СРП для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности в отношении прогнозирования перехода пароксизмальной формы ФП в постоянную

Площадь ROC кривой СРП для прогнозирования риска перехода ФП в постоянную форму составила 0,700 (доверительный интервал 0,59-0,80) $p < 0,001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,34 (доверительный интервал 0,18-0,43), ассоциированное с ним значение (точка разделения) СРП больше 4,0 мг/л (чувствительность 67%, специфичность 65%).

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

Таким образом, 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 ССР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%) и объема ЛП больше 87 мл (чувствительность 55%, специфичность 95%).

6.2. Прогнозирование развития ИБС.

При проведении статистической обработки материала были найдены статистически значимые различия между показателями фиброза в зависимости от наличия ИБС и выраженности поражения коронарных артерий.

Построение модели развития ИБС выполнено на всём массиве пациентов, участвующих в исследовании. ИБС были диагностированы у 108 пациентов из 216.

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. Коэффициент детерминации модели R^2 составил 0,83, что означает, что зависимость между ИБС и выбранными предикторами сильная (если $R^2 > 0,75$ – зависимость сильная). F-критерий равен 212,1, $p < 0,0000001$, что указывает, что построенная модель значима.

При этом значимая предикторная ценность была выявлена только для РСР, ТИМП-1, ММП-9, данные представлены в таблице 6.7.

Таблица 6.7

Предикторная ценность показателей воспаления и фиброза для развития ИБС по итогам множественной регрессии

Показатель	БЕТА	Ст.ошибка БЕТА	В	t	p
Свободный член			0,144	1,98	0,044

ММП-9	0,796	0,037	0,008	21,53	<0,000001
РІСР	0,075	0,033	0,0003	2,26	0,025
ТИМП-1	-0,164	0,035	-0,0005	-4,566	0,000009
ФНО-α	0,016	0,032	0,0013	0,495	0,621

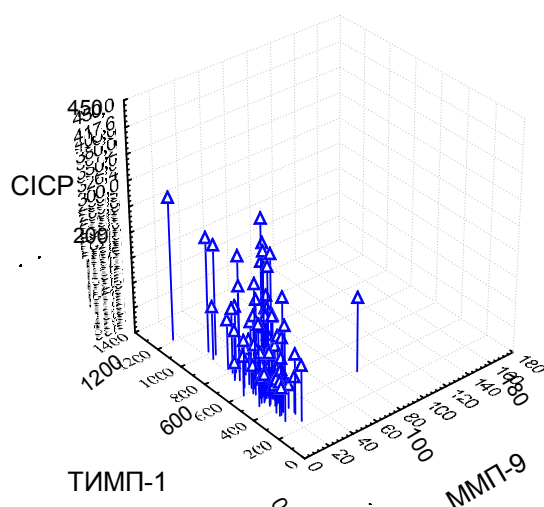
Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

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

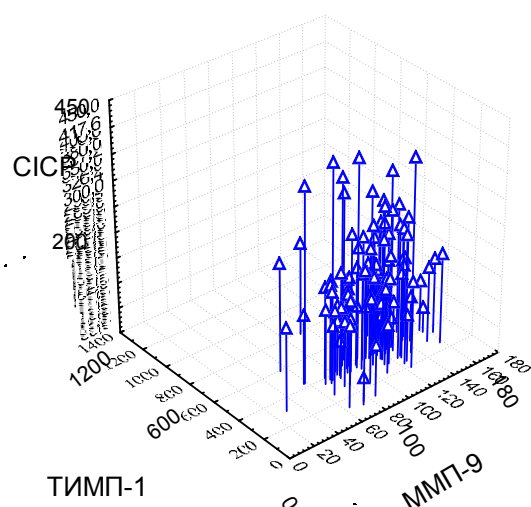
где: Y – зависимая переменная (наличие ИБС), 0,757 – константный показатель, X_1 – концентрация ММП-9 (нг/мл), X_2 – концентрация СІСР (нг/мл), X_3 – концентрация ТИМП-1, нг/мл.

Таким образом, проведенный анализ множественной регрессии показывает, что ценными предикторами для прогнозирования развития ИБС являются ММП-9, РІСР, ТИМП. При этом риск развития ИБС возрастает с повышением концентрации ММП-9 и РІСР, снижением концентрации ТИМП-1.

Визуальная оценка значения данных показателей у пациентов с ИБС и без неё подтверждает значимость модели (рис. 6.18).



Пациенты без ИБС



Пациенты с ИБС

Рис. 6.18. Значения ТИМП-1, ММП-9 и ССР у пациентов с ИБС и без нее

Для возможности практического использования данных показателей в качестве предикторов развития ИБС была проведена оценка их диагностической эффективности и определены конкретные пороговые значения.

С этой целью выполнен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых.

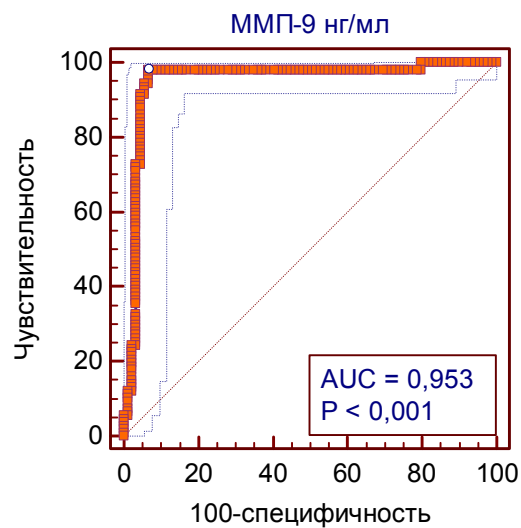


Рис. 6.19. Прогнозирование развития ИБС - ROC-кривая ММП-9

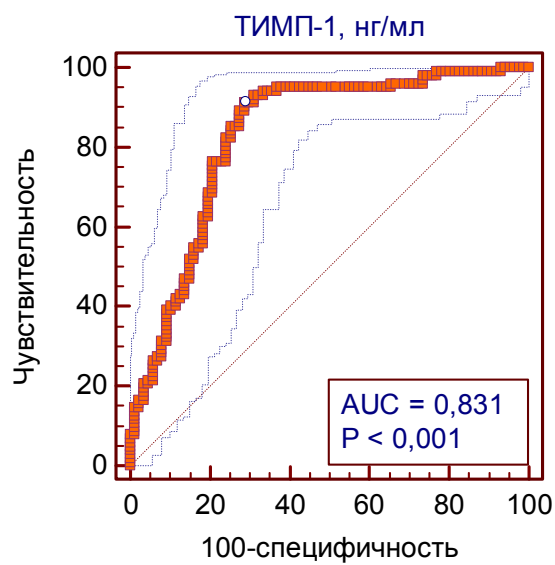


Рис. 6.20. Прогнозирование развития ИБС - ROC-кривая ТИМП-1

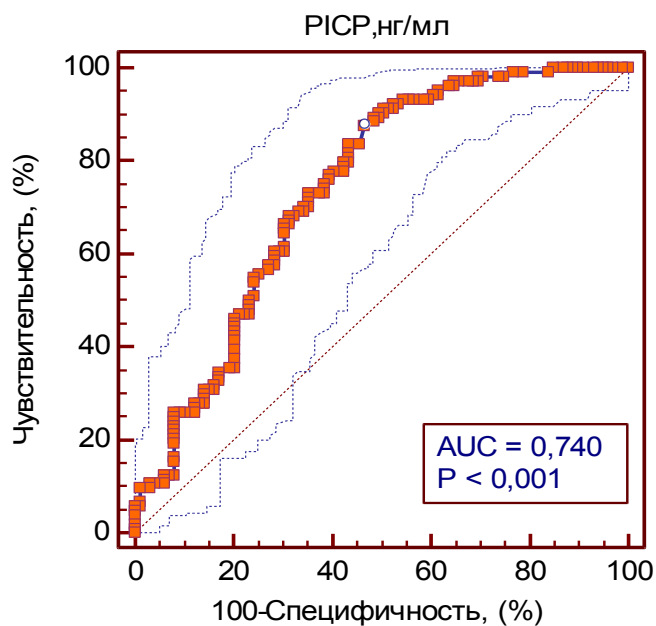


Рис. 6.21. Прогнозирование развития ИБС - ROC-кривая PICP

Проведено сравнение ROC-кривых по значениям AUC – рис. 6.22.

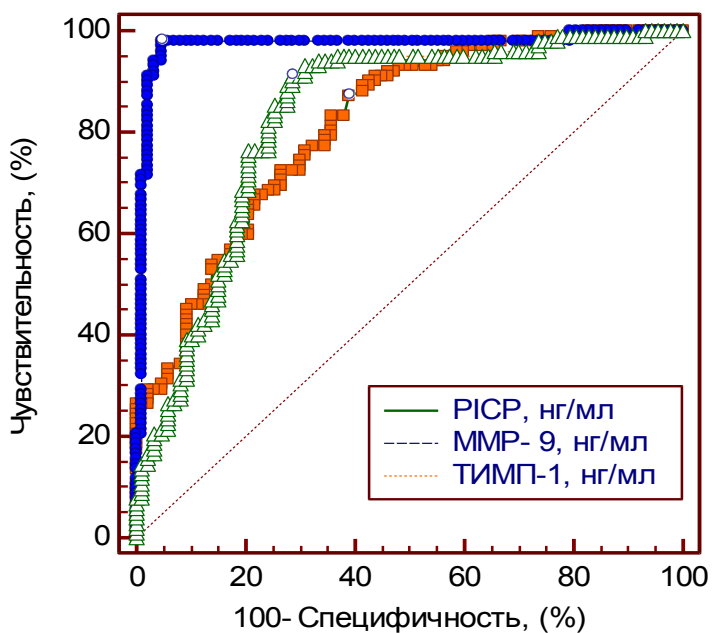


Рис. 6.22. Сравнительная характеристика ROC кривых ММП-9, ТИМП-1, PICP

Выявлены статистически значимые отличия между AUC ММП-9 и AUC ТИМП-1 ($p=0,0001$) и между AUC ММП-9 и AUC PICP ($p<0,0001$), что

свидетельствует о большей предикторной значимости ММП-9. При сравнении AUC ТИМП-1 и AUC PСР статистической значимости не выявлено, что говорит об их в равной степени значимой прогностической ценности (Таблица 6.8).

Таблица 6.8

Сравнение ROC –кривых	Разница между AUC	p
ROC кривая ММП-9~ROC кривая ТИМП	0,140	0,0001
ROC кривая ММП-9~ROC кривая PСР	0,149	<0,0001
ROC кривая ССР~ROC кривая ТИМП	0,0009	0,86

Для обеспечения возможности применения полученных данных в практической работе были определены пороговые значения ММП-9, PСР, ТИМП-1 при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемого показателя. Для всех показателей был рассчитан индекс Юдена и связанное с ним значение (Таблица 6.9).

Таблица 6.9

Пороговые значения ММП-9, PСР, ТИМП-1

	ММП-9	ТИМП	PСР
Индекс Юдена	0,91	0,62	0,41
95% доверительный интервал индекса Юдена	0,85-0,96	0,51-0,71	0,30-0,51
Ассоциированный критерий с индексом Юдена	>27,25	<465,3	>99,6
95% доверительный интервал критерия	25,77-27,25	425,2-484,4	68,4-100

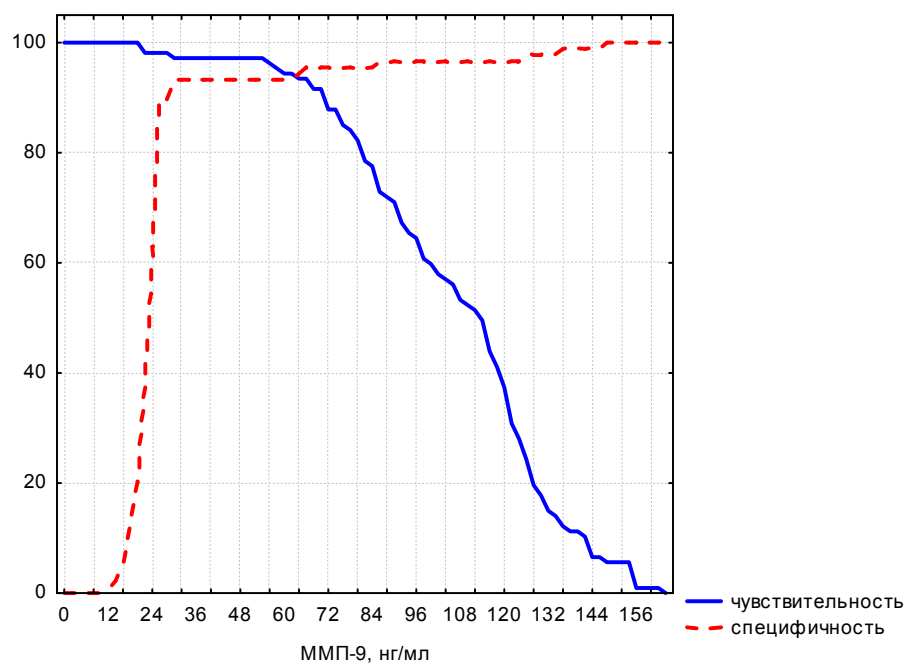


Рис. 6.23. Пороговое значение ММП-9 для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

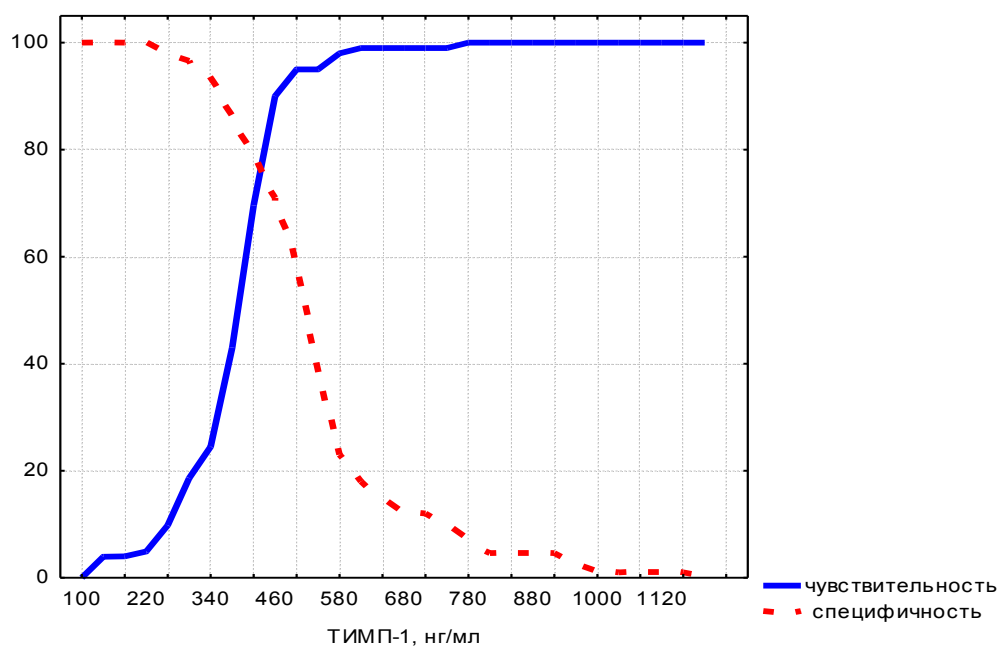


Рис. 6.24. Пороговое значение ТИМП-1 для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

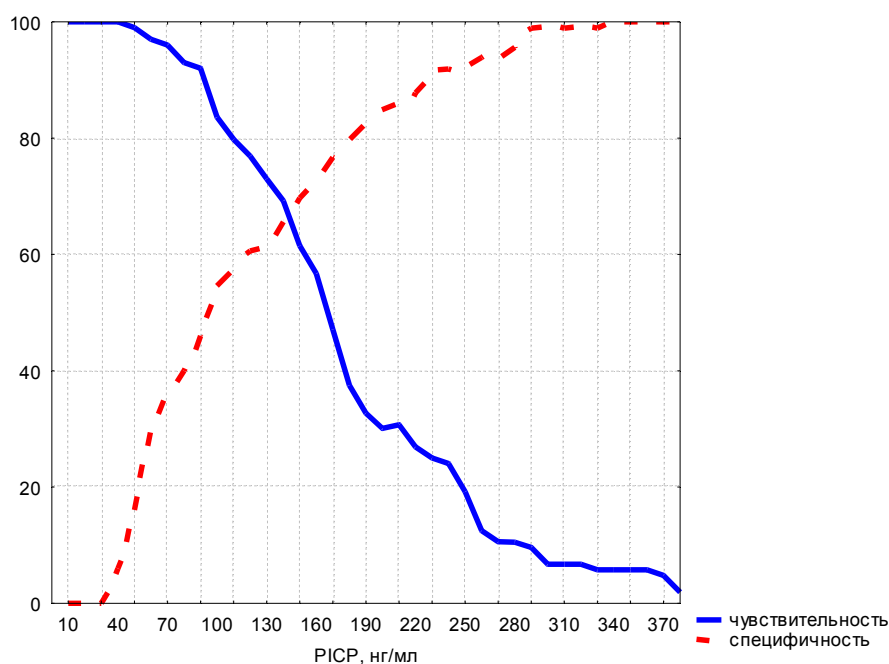


Рис. 6.25. Пороговое значение PISCR для визуальной оценки баланса чувствительности и специфичности

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,41 (доверительный интервал 0,30-0,51), ассоциированное с ним значение (точка разделения) PISCR больше 99,6 нг/мл (чувствительность 87,5%, специфичность 53,5%).

Индекс Юдена для ММП-9 составил 0,91 (доверительный интервал 0,85-0,96), ассоциированное с ним значение (точка разделения) ММП-9 больше 27,25 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 93%).

Индекс Юдена для ТИМП-1 составил 0,62 (доверительный интервал 0,30-0,51), ассоциированное с ним значение (точка разделения) ТИМП-1 менее 465,3 нг/мл (чувствительность 91,2%, специфичность 71,3 %).

Дальнейшее изучение данных показателей проводилось в отношении их значимости в плане развития значимого стеноза (>75%) у пациентов с ИБС. Площадь ROC кривой для ММП-9 составила 0,662 ($p=0,0024$), что свидетельствует о хорошем качестве модели (рис. 6.26).

Индекс Юдена составил 0,306, а ассоциированный с ним критерий более 101,8 нг/мл.

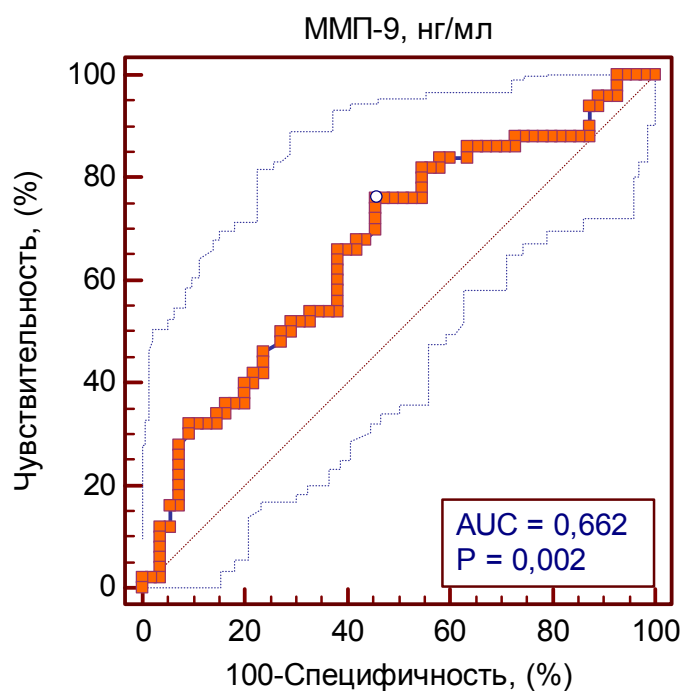


Рис. 6.26. Прогнозирование развития значимого стеноза при ИБС - ROC-кривая ММП-9

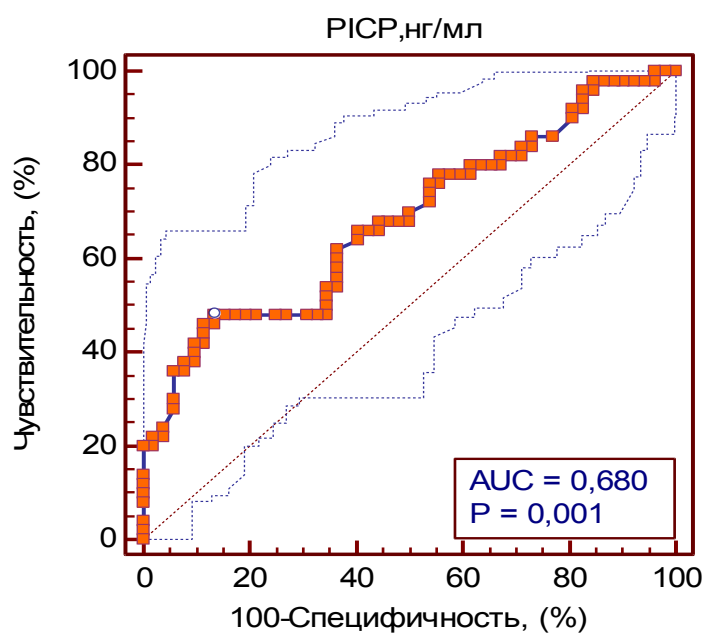


Рис. 6.27. Прогнозирование развития значимого стеноза при ИБС - ROC-кривая P1CP

Площадь ROC кривой для ТИМП-1 составила 0,585 ($p=0,141$), в связи с чем данный параметр был исключён из прогностической модели.

Площадь ROC кривой для PСР составила 0,680 ($p=0,0007$) (рис. 6.27). Индекс Юдена составил 0,345, а ассоциированный с ним критерий более 195,6 нг/мл.

Отношение шансов для ММП-9 более 101,8 нг/мл, при условии, что значение PСР остаётся постоянным, составляет 3,41 (доверительный интервал 1,38-8,47; $p=0,007$). Отношение шансов для PСР более 195,6 нг/мл, при условии, что значение ММП-9 остаётся постоянным, составляет 4,66 (доверительный интервал 1,68-12,9; $p=0,003$).

Резюме

1. Показатели воспаления (СРП, ИЛ-6) и объем левого предсердия обладают предикторной ценностью в отношении риска возникновения ФП.
 - 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%).
 - Шансы развития ФП при СРП более 3,6 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составили 4,75 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$), ОШ при ИЛ-6 более 3,0 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 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 составляет 4,76 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$).

- Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения СРП на 1 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,87 (95%-доверительный интервал: 1,35 - 2,57; $p=0,0002$), ОШ для увеличения ИЛ-6 на 1 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,39 (95%-доверительный интервал: 1,17-1,65; $p=0,0002$), для увеличения значения ЛП на 1 мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,04 (95%-доверительный интервал: 1,02-1,07; $p=0,002$).
2. Предикторную ценность при включении в модель логистической регрессии сохранили все вышеперечисленные показатели, все они имеют равную степень значимой предикторной ценности в отношении риска возникновения ФП.
 3. Показатели воспаления (СРП, ФНО- α), маркер фиброза РСР 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 РСР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%) и объема ЛП больше 87 мл (чувствительность 55%, специфичность 95%).
 - Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения РСР на 1 нг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,04, ОШ для увеличения ЛП на 1мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,01,

- Шансы хронизации ФП при RCP больше 95 нг/мл, при условии, что размер ЛП остаётся неизменным составили 16,8 (95%-доверительный интервал: 1,92-147; $p=0,0099$), ОШ при размере ЛП более 87 мл, при условии, что значения RCP остаётся неизменными составляет 17,6 (95%-доверительный интервал: 2,87-108,6; $p=0,002$).
- Также были рассчитаны отношения шансов для каждого из предикторов: ОШ для увеличения CRP на 1 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составляет 1,74 (95%-доверительный интервал: 1,20 - 2,54; $p=0,011$), ОШ для увеличения ФНО- α на 1 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составило 1,38 (95%-доверительный интервал: 1,13-1,70; $p=0,004$).
- Шансы хронизации ФП при CRP больше 4,0 мг/л, при условии, что значение ФНО- α остаётся неизменным составили 4,53 (95%-доверительный интервал: 1,6-12,8; $p=0,004$), ОШ при ФНО- α больше 4,2 пг/мл, при условии, что значения CRP остаётся неизменными составляет 5,3 (95%-доверительный интервал: 1,9-15,1; $p=0,002$).

4. Для прогнозирования развития ИБС в многофакторный регрессионный анализ были включены следующие показатели: RCP, ТИМП-1, ММП-9, ФНО- α . При этом при включении в модель логистической регрессии значимую прогностическую ценность сохранили только показатели фиброза миокарда - RCP, ТИМП-1, ММП-9.

- При этом риск развития ИБС возрастает с повышением концентрации ММП-9 и RCP, снижением концентрации ТИМП-1. Большую предикторную значимость имеет ММП-9. ТИМП-1 и RCP имеют равную прогностическую значимость.

- Риск прогрессирования ИБС возрастает при уровне ММП-9 более 27,25 нг/мл, значениях РІСР более 99,6 нг/мл и величине ТИМП-1 менее 465,3 нг/мл.
- Риск развития критического стеноза коронарных артерий возрастает при уровне ММП-9 более 101,8 нг/мл, значениях РІСР 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 РІСР более 195,6 нг/мл составляет 4,66 (доверительный интервал 1,68-12,9; $p=0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ФП является наиболее частой из всех сердечных аритмий [148]. Несмотря на оптимальное лечение, пациенты имеют повышенный риск инсультов и периферических эмболий, сердечной недостаточности и нейрокognитивных нарушений. Согласно прогнозам некоторых авторов ее распространенность предположительно удвоится в течение следующих 50 лет [314]. Наличие мерцательной аритмии предполагает основной целью лечения улучшение качества жизни пациентов и уменьшение риска тромбоэмболий, что может быть достигнуто путем контроля над ритмом, либо над частотой сердечных сокращений [288]. Такие болезни системы кровообращения, как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца могут не только выступать в качестве возможных причин ФП, но и усугублять течение аритмии.

По данным ВОЗ, артериальная гипертензия - одна из основных причин смерти среди взрослого населения во всем мире, независимо от социально-экономического уровня конкретной популяции [208, 302, 39]. Ишемическая болезнь сердца также является ведущей причиной летальности и инвалидности во всем мире, и ее распространенность, как ожидается, увеличится в ближайшие годы [315]. Проведение многоцентровых исследований привело к более глубокому пониманию патогенеза как артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, так и фибрилляции предсердий и стратификации риска [202]. Если ранее традиционная оценка факторов риска была сосредоточена на параметрах, полученных из исследования Framingham Heart Study (возраст, пол, повышенное артериальное давление, холестерин, наследственность и курение), то в последнее десятилетие появились новые факторы риска - биологические и генетические. Они меняют понимание болезней сердца и подход к стратификации риска. Эти методики становятся доступны, являясь важным

инструментом в проведении оценки и лечения ИБС и АГ, а также фибрилляции предсердий [306, 69].

Существуют убедительные экспериментальные исследования, положившие основу о важной роли воспаления и кардиального фиброза в инициировании и прогрессировании атеросклероза, ИБС, артериальной гипертензии, а также нарушений ритма сердца, в частности фибрилляции предсердий [370, 262]. Многочисленные биомаркеры, участвующие на различных уровнях воспалительного каскада, а также в процессе формирования фиброза в миокарде связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [300]. На сегодняшний день по-прежнему открытым остается вопрос, воспаление и фиброз – это следствие кардиальной патологии или один из ее пусковых механизмов [198]. Не до конца понятно, какую роль в патогенезе ИБС, АГ и ФП играют сывороточные и тканевые маркеры фиброза и воспаления, их взаимосвязи со структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда, и насколько в клинической практике возможно и целесообразно определение данных показателей для уточнения степени выраженности заболеваний и уточнения риска их дальнейшего прогрессирования.

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

Изложенное выше определило цель и задачи нашей работы и критерии отбора для 216 участников исследования. Так, основная группа представлена 130 пациентами с ФП различной этиологии и включает 21 пациента с идиопатической ФП, 37 - с артериальной гипертензией и ФП; в третью группу вошли больные с ИБС, АГ и ФП – 49 человек; и группа с ИБС и ФП без артериальной гипертензии – 23 человека. Все группы были сопоставимы по полу, возрасту, стажу аритмии и соотношению форм ФП. В группу с «идиопатической» ФП были отнесены пациенты без диагностированных заболеваний сердца, а также сопутствующей патологии (сахарный диабет,

тиреотоксикоз). Согласно рекомендациям ВНОК, 2010г «идиопатическая» ФП возникает у лиц молодого и среднего возраста (до 60 лет) без клинических или эхокардиографических признаков сердечно-легочного заболевания [9].

В группу сравнения вошли 86 человек. Это пациенты с изолированными АГ (31 человек) и ИБС (36 человек) без нарушений ритма сердца, что позволило оценить ремоделирование сердца при данных нозологиях без наличия ФП, а также группа практически здоровых лиц (19 человек) и 19 человек, умерших внезапно, которым был проведен забор ушек предсердий во время аутопсии. Группы также были сопоставимы с основной когортой пациентов по возрасту и гендерному составу.

В качестве показателей маркеров кардиального фиброза использовали количественное определение матриксной металлопротеиназы – 9, тканевого ингибитора металлопротеиназ – 1 и С-концевого пропептида коллагена I типа в сыворотке крови, а также был рассчитан интегральный коэффициент ММП-9/ТИМП-1. Соответственно, основной задачей нашего исследования стало изучение сывороточных показателей фиброза в основной и контрольных группах, и сопоставление полученных результатов в зависимости от наличия, либо отсутствия аритмии.

Исследования, посвященные изучению изменений концентраций ММП-9, ТИМП-1 и PСР при изолированных ФП, АГ и ИБС немногочисленны, данные их противоречивы. Работы, характеризующие сывороточный уровень маркеров фиброза при сочетании ИБС, АГ и ФП единичны, не установлено, какое заболевание оказывает на изменение показателей фиброза и воспаления большее влияние.

Матриксная металлопротеиназа-9 – один из ферментов, участвующий в ремоделировании ВКМ, относящийся к классу желатиназ. Определение его мы посчитали значимым, так по литературным данным определяется повышение уровня ММП-9 при идиопатической фибрилляции предсердий [220], причем преимущественно увеличение маркера было найдено при

хронической форме ФП. В исследованиях Nuxley R.R., 2013 и [Kalogeropoulos A.S.](#), 2011 установлено, что повышенный уровень ММП-9 независимо связан с повышенным риском ФП при АГ [170, 204]. Повышение уровня ММП-9 и снижение уровня ТИМП-1 было выявлено у пациентов с АГ в исследовании [Onal I.K.](#), 2009 [278]. Определен повышенный уровень ММП-9 в ишемизированной ткани сердца крыс [219].

В нашем исследовании при анализе значений ММП-9 в сравниваемых группах было выявлено, что данный показатель значимо отличается от группы сравнения у пациентов, имеющих ишемическую болезнь сердца, как в группах с сочетанием ИБС, АГ и ФП, с ИБС и ФП без гипертензии и у пациентов с изолированной ИБС без АГ и ФП. Это соотносится с данными исследований: уровень сывороточной ММП-9 повышен у пациентов со стабильной стенокардией [334]. Еще одно оригинальное исследование также подтверждает полученные нами данные – определено увеличения уровня ММП-9 у пациентов с ИБС – уровень ее определялся после проведения КШ, его повышение было ассоциировано с развитием пароксизмов ФП в послеоперационном периоде [188]. Уровень ММП-9 у пациентов при сочетании АГ и ФП, изолированной АГ без нарушений ритма и идиопатической фибрилляции в нашем исследовании практически не отличались от уровня ММП-9 в группе сравнения. Таким образом, повышенный уровень ММП-9 у пациентов с ИБС, возможно, ассоциирован с развитием ФП. Присутствие у пациента одновременно с этим АГ способствует дальнейшему увеличению уровня ММП-9.

ТИМП-1 - маркер ингибирование деградации коллагена - тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ типа I. В исследованиях нет единого мнения о колебаниях его уровня в сыворотке крови при различных заболеваниях системы кровообращения. Так, найдено снижение уровня ТИМП-1 и повышения соотношения ММП-9/ТИМП-1 у больных со стабильной стенокардией в сравнении с группой сравнения [324, 341]. Напротив, в исследовании [Nambi V.](#), 2008 было определено, что данные

показатели не могли прогнозировать риск прогрессирования нестенозирующего атеросклероза [268].

В нашем исследовании по уровню ТИМП-1 была выявлена обратная зависимость, что сопоставимо с немногочисленными литературными данными – значения ММП-9 и ТИМП-1 обратно пропорциональны [278]. Его уровень был максимален у здоровых, даже несколько выше, чем в группе сравнения, в группах пациентов с изолированной АГ и идиопатической фибрилляцией различия не были достоверными; значения ТИМП-1 в группе с АГ и ФП были практически идентичны с контрольной группой, наиболее низкие значения ТИМП-1 были получены опять же в группах с ИБС – у больных с изолированной ИБС и ИБС с ФП. Хуже всего выглядели результаты у больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП.

С-концевой пропептид проколлагена I типа, P1CP – это пептид, который отщепляется от проколлагена I типа при внеклеточном синтезе коллагена типа I и затем выделяется в кровь [113]. По уровню P1CP, в отличие от других маркеров фиброза, все изученные нами группы достоверно отличались от контроля. Уровень P1CP был повышен у всех пациентов основных групп (идиопатическая ФП, ИБС, ИБС+ФП, ИБС+АГ+ФП), причем его значения были максимальны у пациентов с изолированной ИБС, с сочетанием ИБС и ФП и при ИБС, АГ и ФП. Аналогичные данные были представлены в исследованиях зарубежных авторов. Так, было отмечено, что уровень P1CP повышен в периферической крови пациентов с гипертонической болезнью, при этом у нормотензивных пациентов он был в норме [237]. По данным этих же авторов P1CP был связан с наличием фиброза в миокарде у пациентов с АГ и с индексом массы ЛЖ [236]. Кроме того, показано, что концентрация P1CP, степень фиброза миокарда уменьшались параллельно в ответ на назначение антигипертензивной терапии у пациентов с АГ [237]. Мы практически не встретили в литературе данных об изменении уровня P1CP при ИБС и ее сочетании с ФП, а также влиянии проколлагена на становление ФП.

По нашему мнению, изменение структуры 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, что создает воспалительную среду, что, в свою очередь, вновь приводит к увеличению фиброзного ремоделирования. Интересно, что миокард предсердий особенно склонен к последнему, что подтверждено в нашем исследовании гистологическим исследованием 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 прогрессивно ухудшает патологические процессы. Результаты нашего исследования позволяют предположить повышение уровня ММП-9 в крови при прогрессировании ИБС, когда происходит увеличение фиброзных отложений в ВКМ, а также наблюдается повышение уровня ММП-9 и как следствие, нарушение процессов обмена коллагена непосредственно в атеросклеротических бляшках [225]. Это соотносится с данными других исследований. Вероятно, у пациентов с ИБС увеличение ММП-9 ведет к увеличению деградации эластина и снижению упругости миокарда. Снижение активности ТИМП-1, напротив, может приводить к образованию и накоплению незрелых и нестабильных продуктов синтеза коллагена. Эта гипотеза подтверждается данными мета-анализа, касающегося оценки риска прогрессирования ИБС, ассоциированного с повышенным уровнем ММП-9, который был проведен в Азии. В нем участвовали 26 исследований, которые

включали 12776 случаев, где предполагалось, что повышение уровня ММП-9 связано с прогрессированием ИБС [376, 280]. Кроме того, доказано, что активация ММП-9 связана с рестенозированием стентированных коронарных артерий [67, 335, 336]. Повышенные уровни ММП-9 и IL-6 связаны с выраженным и тяжелым атеросклеротическим процессом в коронарных артериях [334]. Таким образом, металлопротеиназы - ММП-9, МСР и ТИМП-1 принимают участие не только в обмене коллагена у пациентов с фибрилляцией предсердий, но и, возможно, участвуют в патогенезе АГ и ИБС, хотя причинно-следственные отношения еще предстоит уточнить.

Участие показателей воспаления в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний достаточно широко освещено в литературе, их участие описано как в становлении АГ, так и ИБС и нарушений ритма сердца. По литературным данным, они доказали свою причастность к возникновению и поддержанию ФП [178, 284]. Однако встречается мало работ, описывающих их взаимосвязи с процессами фиброобразования в миокарде, остаются не до конца изученными их влияния при сочетании нескольких сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, является ли повышение их следствием или первопричиной. Поэтому изучение особенностей воспаления при ИФП, АГ и ИБС а также сочетании данных нозологий, мы посчитали актуальным. Нами были изучены маркеры воспаления – СРП, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β , ИЛ-17.

СРП – это один из белков острой фазы, увеличивающийся также при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, является фактором риска ССЗ. Уровень СРП был достоверно выше у всех пациентов с патологией в сравнении со здоровыми лицами. Он значимо отличался и между группами – с большим уровнем СРП были ассоциированы артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий в сочетании между собой, причем максимальное повышение уровня СРП приносили в первую очередь ФП и ИБС, у пациентов с изолированной АГ он был ниже. Это соотносится с имеющимися литературными данными. Так, в исследовании

[Sun J.W.](#) СРП был ассоциирован с высокой степенью чувствительности с сердечно-сосудистыми заболеваниями, при этом больше он был повышен у пациентов с ИБС [327]. Данный маркер присутствовал в повышенной концентрации даже у больных с доклиническими стадиями атеросклероза. АГ может самостоятельно выступать в качестве модератора воспаления при других сердечно-сосудистых заболеваниях, однако в данном исследовании его уровень у больных с АГ был также сопоставим с группой сравнения. Еще в одном исследовании СРП был повышен у женщин, страдавших стабильной стенокардией [243]. Возможно, С-реактивный белок может действовать как опсонин, который связывается с миоцитами предсердий, вызывая местное воспаление и активацию комплемента. Вследствие этого наступает повреждение ткани и фиброз. Это в конечном итоге может также привести к поддержанию ФП [118]. В свою очередь, некоторые исследования также показывают, что СРБ производится в самой атеросклеротической бляшке [285]. По некоторым данным, повышение его уровня происходит даже при спазме коронарных артерий [242].

Нами исследован уровень ФНО- α . В изучаемых группах он достоверно отличался от группы сравнения: его концентрация была наибольшей у пациентов с сочетанием АГ, ИБС и ФП; несколько ниже у больных с изолированной ИБС и с сочетанием ИБС и ФП без АГ; еще более низкий уровень имели пациенты с сочетанием АГ и ФП и с изолированной АГ. Наименьшие значения ФНО- α наблюдаются в группе с идиопатической ФП. Таким образом, прослеживается тенденция к повышению маркера у больных с сочетанной патологией - значения ФНО- α повышаются при ИБС. По литературным данным, уровень ФНО- α и ИЛ-1 β повышен у пациентов со стенокардией, так в исследовании [Brunetti N.D.](#), 2014, было найдено, что их увеличение ассоциировано не только с наличием ИБС, но и росло пропорционально количеству пораженных коронарных артерий и степени атеросклеротического поражения [81]. В многофакторном логистическом регрессионном анализе ИЛ-6 и ФНО- α были единственными факторами,

определяющими резерв коронарного кровотока, при его снижении они были также повышены [339]. При этом, так же как и в нашем исследовании, уровень ФНО- α повышался при сочетании ИБС с ФП. Так, наибольшее увеличение показателей было выявлено у больных ИБС с ФП. Исследование показало, высокую прогностическую ценность СРБ и ФНО- α для развития ФП в течение ИБС и их связь с характеристиками структурного и функционального ремоделирования миокарда во время ИБС с ФП [339]. Исследование подтвердило роль воспаления в патогенезе ФП у больных ИБС. Вероятно, повышение ФНО- α может также принимает участие и в формировании фиброза в миокарде, запуская процессы фиброобразования. Так, в исследовании [Liew R.](#), 2013, ФНО- α вводился в хвостовую вену мышей, далее через 16 недель были определены повышение уровня ММП-9, одновременно фиброзные изменения в миокарде мышей также были более выраженными, чем в группе сравнения [226].

Нами были проанализированы уровни интерлейкинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-17. Наиболее интересные результаты были получены по ИЛ-6, который достоверно отличался от группы здоровых у больных с сочетанием АГ и ФП; у пациентов с ИБС, АГ и ФП; при ИБС и ФП и у пациентов с ИБС. У пациентов с идиопатической ФП значения интерлейкина были выше, чем в группе сравнения, однако отличие не было достоверным. При ИБС уровень данного показателя изменялся в меньшей степени, нежели при ФП и АГ. В развитии АГ системное воспаление играет значительную роль [59]. По данным исследований действительно наблюдается более высокий уровень ИЛ-6 у пациентов с ФП [72]. В другом исследовании повышение уровня ИЛ-6 было связано с рецидивами ФП после дефибрилляции [112]. Это позволяет высказать предположение, что воспаление связано не только с возникновением, но и с сохранением ФП и случаями системных эмболий [157]. Возможные механизмы, приводящие к повышению уровня воспалительных интерлейкинов связаны с активацией и повреждением эндотелия, гиперпродукцией интерлейкинов и фибриногена. Все это ведет к

прогрессированию и хронизации ФП. Кроме того, повышение продукции воспалительных маркеров в тканях и в плазме крови связана с риском возникновения и прогрессирования АГ [326].

По значениям ИЛ-1 β у пациентов с идиопатической ФП его уровень был даже ниже, чем в группе сравнения; у больных с сочетанием АГ+ФП+ИБС и ИБС+ФП уровень ИЛ-1 β был достоверно выше показателей контрольной группы. Группа с ФП, АГ и ИБС достоверно отличалась по значениям ИЛ-1 β в меньшую сторону от изолированной ИБС ($p=0,01$). Таким образом, повышение уровня ИЛ-1 β было ассоциировано с наличием ИБС у пациентов изучаемых групп. По литературным данным именно увеличение у пациентов в крови этого цитокина ведет к прогрессированию атеросклероза [293]. ИЛ-1 β был обнаружен в больших концентрациях в атеросклеротически измененных коронарных артериях человека по сравнению с нормальными коронарными артериями. В клинических исследованиях ингибирование ИЛ-1 β показало эффективность в лечении некоторых воспалительных заболеваний, предполагается, что ИЛ-1 β может быть новым терапевтической мишенью для противовоспалительной терапии при атеросклерозе, в частности, ишемической болезни сердца [122].

Таким образом, при анализе активности воспалительных маркеров выявлено, что у пациентов с ИБС уровни таких показателей, как СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β были достоверно выше в сравнении как с группой контроля, так и в группах с идиопатической ФП и у больных с артериальной гипертонией. При этом прослеживается четкая связь – ухудшение показателей происходит при присоединении к ИБС фибрилляции предсердий, и особенно при их сочетании с АГ. Уровень ИЛ-6 был достоверно выше, наоборот, в группах с ФП (ИФП и ФП+АГ), ИБС не приносила вклада в увеличение данного цитокина.

Следующей задачей нашего исследования стало изучение этих параметров в зависимости от факторов риска, от формы ФП, вида ритма при заборе крови и степени выраженности атеросклероза в коронарных артериях.

В связи с тем, что максимальные цифры по показателям фиброза, отличные от группы сравнения, нами были получены в группах с ИБС, мы решили выяснить, менялись ли их значения при изменении степени выраженности атеросклероза в коронарных сосудах.

Был проведен сравнительный анализ, во время которого все пациенты с ИБС, как с аритмией, так без нее были поделены на 3 группы – со стенозом коронарных артерий менее 50%, от 50% до 74% и более 75%, включая окклюзию артерии (по данным результатов коронарографии). Кроме того, они также были разделены по принципу количественного поражения артерий – однососудистое поражение, двухсосудистое поражение, три- и более (мультифокальное) поражение коронарных артерий.

По показателям воспаления отличий между группами (и по количеству, и по проценту стеноза артерий) не найдено. Относительно значений кардиального фиброза картина выглядит несколько иначе: если по значениям PСR достоверных отличий найдено не было, имеется лишь тенденция к его увеличению при увеличении степени стеноза коронарных артерий, то по показателю ММП-9 и соотношению ММП-9/ТИМП-1 получено, что у обследованных пациентов они выше достоверно в группе со стенозом коронарных артерий более 75% (или их окклюзией). При сопоставлении пациентов с ИБС и ФП выявлены подобные результаты по значениям ММП-9 и ММП-9/ТИМП-1, также не было найдено зависимости для показателей воспаления. Что же касается значений PСR, по его уровню была выявлена тенденция к росту с увеличением степени стеноза.

Далее, при сравнении между группами у пациентов, которые были разделены по количеству поражения коронарных артерий всего массива с ИБС не было выявлено достоверных отличий, хотя имела тенденция к увеличению ММП-9, PСR, ММП-9/ТИМП-1 у больных с мультифокальным поражением коронарных артерий; значения ТИМП-1, были, напротив, меньше в этой группе. В основной группе найдены достоверные отличия между ММП-9 и соотношением ММП-9/ТИМП-1, показатель прогрессивно

ухудшался у пациентов с ростом количества измененных коронарных артерий.

Наши данные соотносятся с результатами других исследователей. Они немногочисленны и датированы 2013-2014гг. По некоторым данным считается, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами ССЗ и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ИБС. Так, исследование, проведенное китайскими учеными, показывает, что сывороточный уровень ММП-9 связан не только с наличием у больных ИБС, но и со степенью выраженности поражения коронарных артерий [363]. Также уровень ММП-9 был связан с количеством и степенью поражения коронарных артерий у больных с ИБС в работе [Wen J.](#), 2013 [360].

В исследовании [Hou Z.H.](#), 2013, было найдено, что уровень ММП-9 был выше в группе пациентов с ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий, нежели в группе здоровых ровесников [168]. Кроме того, выявлена сильная корреляция между уровнем ММП-9 и оценкой риска развития ИБС по Фрамингемской шкале; у пациентов с необструктивной ишемической болезнью сердца. Повышенный уровень ММП-9 может определить риск будущего инфаркта миокарда или внезапной сердечной смерти. Повышение ММП-9 также прогнозировало у пациентов с необструктивным поражением коронарных артерий риск сердечно-сосудистых событий [374]. Berge T. и соавторы определили уровень ММП-9 и оценили степень воспаления у 42 лиц, подвергнутых коронарной ангиографии [72]. У 24 из этих пациентов была диагностирована ИБС, степень стеноза коронарных сосудов была более 45%, у остальных 18 на ангиограмме признаков ИБС не обнаружили. У пациентов с ИБС уровень ММП-9 оказался достоверно выше, чем у пациентов без ИБС. Кроме того, активность его ассоциировалась с повышением уровня СРП.

Таким образом, можно предположить, что уровень матриксной металлопротеиназы-9 связан с ИБС и может быть как ее предиктором, так и диагностическим маркером. т.е. повышенная продукция ММП-9 может

присутствовать с ишемизированном миокарде и в атеросклеротических бляшках, в свою очередь, приводя к более выраженным морфологическим изменениям миокарда при ИБС. Возможно, снижение количества нормального коллагена и активация фиброобразования ведет к уменьшению количества кардиомиоцитов, их реактивной гипертрофией. Вопрос этот до конца не выяснен, требует дальнейшего изучения.

Нами сравнивались значения показателей фиброза и воспаления в зависимости от формы аритмии. При анализе получено, что по значениям такие показатели фиброза, как ММП-9, ТИМП-1 и ММП-9/ТИМП-1 практически не имели различий в группах. Достоверно отличался уровень PISР, он был минимальным при пароксизмальной форме аритмии, промежуточным при персистирующей и максимальным при хронической. Затем группа с рецидивирующей ФП была поделена на 2 подгруппы с учетом наличия у пациентов персистирующей и пароксизмальной формы фибрилляции, эти группы также сравнивались с хронической ФП. При их сопоставлении были получены интересные результаты: в группе с пароксизмальной формой ФП показатели фиброза были несколько ниже, чем при персистирующей форме и еще ниже, чем при хронической; отличия достоверны для ММП-9, соотношения ММП-9/ТИМП-1, обратная связь была выявлена для ТИМП-1. Для PISР все группы отличались достоверно, причем наблюдался рост показателя от пароксизмальной к хронической форме. Таким образом, у больных с персистирующей ФП значения показателей фиброза выглядели хуже, чем при пароксизмальной форме, дальнейшее ухудшение наблюдалось у пациентов с хронической ФП.

Поскольку PISР можно рассматривать, как основной предшественник продукции нормального коллагена, логично, что рост его уровня при хронической ФП ассоциирован с ростом процентного соотношения фиброзной ткани в предсердиях. В дальнейшем в нашем исследовании это подтверждено данными гистологического исследования. Наши данные соотносятся с результатами других авторов, считается, что фиброз

предсердий крайне трудно обратить вспять, и поэтому он рассматривается в качестве одной из основных причин перехода от пароксизмальной к постоянной форме ФП [367, 104].

По показателям воспаления СРП также нарастал в группах, однако отличия были найдены только между пароксизмальной и персистирующей формой. ФНО- α был выше у больных с персистирующей и хронической ФП в сравнении с пароксизмальной. ИЛ-1 β достоверно был меньше в группе с пароксизмальной ФП, нежели при персистирующей.

Далее мы проанализировали пациентов основной группы в зависимости от ритма (синусный ритм – 47 человек и фибрилляция предсердий – 83 пациента), который определялся при заборе крови, чтобы узнать, влияет ли наличие самого пароксизма на уровень показателей фиброза и воспаления.

Найдено, что показатели фиброза были примерно сопоставимы в группах, их уровень не отличался. А вот воспалительные тесты были выше во время пароксизма ФП. Это касалось, прежде всего, СРП, ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-17. Таким образом, можно предположить, что уровень данных маркеров нарастает у больного во время пароксизма ФП. Вообще, наличие системного воспаления при ФП остается дискуссионным вопросом до сих пор. Так, Marcus G., Smith L. и соавт. отмечали, что уровень СРП и ИЛ-6 повышается в момент приступа ФП [247]. Одной из гипотез, почему повышается их уровень, можно считать секвестрацию воспалительных цитокинов в сердце при пароксизме ФП, и возможно с этим связаны различия в концентрации цитокинов при ФП. В работе Тарасовой О.А., 2007, уровень ФНО- α также повышался при пароксизме ФП [42]. Возможно, именно во время пароксизма ФП происходит выброс воспалительных маркеров в кровь.

С учетом полученных данных, мы решили уточнить насколько значения воспалительных и фиброзных маркеров зависят от других факторов риска.

Пациенты основной группы не имели статистически достоверных отличий и взаимосвязей по этим показателям в зависимости от пола, возраста, индекса массы тела, стажа аритмии, функционального класса ХСН

и степени повышения АД. У пациентов всех групп, как с мерцательной аритмией, так и без нее, параметры липидного спектра не отличались значимо от группы сравнения ($p > 0,05$). Их уровень укладывался в нормативные значения (рекомендации ВНОК, 2009 г). А вот при распределении больных основной группы по стадиям АГ были найдены достоверные отличия. Так, ММП-9, ММП-9/ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-1 β были выше в группе с III стадией АГ, а ТИМП-1 – ниже, чем при II стадии. Соотношение ММП-9/ТИМП-1 также нарастало в группе с 3 ФК стенокардии в сравнении со II ФК. То, что мы получили мало взаимосвязей с другими факторами риска доказывает, что маркеры фиброза и воспаления имеют самостоятельное влияние на течение сердечно-сосудистой патологии, так как факторы риска практически не оказывали на них влияния в нашем исследовании.

Нами оценивались эхокардиографические показатели в исследуемых группах. Так, при анализе линейных и интегральных размеров левого предсердия (таких как объем ЛП и отношение объема ЛП к ППТ) во всех группах с патологией выявлено статистически значимое их увеличение в сравнении с группой контроля, при этом показатели в группе здоровых соответствовали установленным пороговыми нормативным значениям. Выявленные различия в линейных размерах диктуют целесообразность применения различных параметров для оценки размеров ЛП, т.к. его ремоделирование может носить ассиметричный характер.

При этом имела тенденция к дальнейшему увеличению размеров левого предсердия у больных с сочетанием ИБС и ФП, а также АГ и ФП; большинство показателей в этих группах достоверно отличались от соответствующих в группе с ИФП, а также от группы с изолированными АГ и ИБС. Максимальная степень дилатации левого предсердия была выявлена в группе больных с сочетанием ИБС, АГ и ФП. Максимальная дилатация правого предсердия наблюдалась в группе пациентов с сочетанием АГ, ФП и ИБС и несколько менее выраженная в других группах с аритмией.

Это соответствует имеющимся литературным данным, где особенности ремоделирования ЛП описаны достаточно подробно, доказано, что именно оно является одним из факторов возникновения и поддержания ФП [368]. При этом некоторые авторы включают сюда не только структурные изменения ЛП, но и электрофизиологические механизмы, которые также участвуют в развитии ФП [209]. Пациенты, имеющие более выраженную степень изменений ЛП ассоциированы с большей частотой клинических осложнений [251]. В основе этого могут лежать такие механизмы, как повышение активности РАС и системы альдостерона [32]. Они не только могут оказывать вазоспастическое действие на сосуды, но и инициировать процессы фиброобразования в кардиомиоцитах. В свою очередь, электролитные нарушения ведут к дальнейшей активации симпатoadреналовой системы. Это ведет к формированию электрического ремоделирования сердца и развитию нарушений ритма. Сама ФП также оказывает влияние на ЛП – меняется механизм синтеза миоцитами сократительных белков вследствие их более частой стимуляции [333]. Таким образом, дилатация левого предсердия лежит в основе, как следствия, так и причины ФП.

При анализе показателей, характеризующих параметры ЛЖ, в нашем исследовании наибольшие значения по уровню ГЛЖ найдены у пациентов с сочетанной патологией – ИБС, АГ и ФП. Все группы с патологией по линейным и интегральным показателям (ММЛЖ, ИММЛЖ) отличались от группы сравнения, различия были достоверны. У пациентов с идиопатической ФП значения не превышали установленных нормативов, в отличие от других групп с патологией. Систолическая функция ЛЖ была снижена в группах с ФП, как в сравнении с пациентами без аритмии, так и с нормативными показателями, максимально ухудшаясь в группе с ИБС, АГ и ФП. Хочется отметить, что у пациентов с ИФП фракция выброса укладывалась в нормативные значения, так же как и в группах с изолированными АГ и ИБС. По данным многочисленных исследований,

дисфункция ЛП при ФП сочетается с дисфункцией ЛЖ, которая встречается достаточно часто. Так, например, в исследовании [Akkaya M, 2014](#), было найдено, что при ФП увеличение степени выраженности фиброза в предсердиях ассоциировано с ремоделированием ЛЖ и снижением фракции выброса [54]. Еще одно исследование оценивало размеры и систолическую функцию ЛЖ при ФП в зависимости от контроля над ритмом или над частотой сердечных сокращений. Было доказано, что восстановление синусного ритма у больных с постоянной формой ФП может улучшить функцию левого желудочка и снизить размеры предсердий. Адекватная ЧСС при ФП может сохранить функцию ЛЖ [159]. Структурные изменения ЛЖ сопровождаются его дисфункцией, и, как следствие, повышением давления в левом предсердии и его последующей дилатацией, все это, вероятно, предрасполагает к развитию ФП.

Были проанализированы основные эхокардиографические показатели в основной группе в зависимости от формы аритмии. При сравнении групп выявлены достоверные отличия у пациентов с хронической ФП в сравнении с больными с рецидивирующей (пароксизмальной и персистирующей) фибрилляцией предсердий, прежде всего, по всем размерам ЛП: линейные размеры ЛП были значимо больше при хронической форме и соответствовали умеренной дилатации левого предсердия в сравнении с нормативными значениями. Обращали на себя внимание значения объема левого предсердия и отношения объема ЛП к площади поверхности тела, и если при рецидивирующей форме их величины укладывались в рамки нормативных значений, то при хронической ФП пациенты имели выраженную дилатацию ЛП. При дальнейшем разделении основной группы по нозологии, выявлено, что в группе пациентов с ФП на фоне АГ при перманентной форме выявлена более выраженная дилатация ЛП, чем в основной группе.

То, что при АГ выявлены более выраженные изменения ЛП, свидетельствует о том, что именно ремоделирование ЛП ведет к возникновению и становлению ФП [150].

Увеличение ЛП является одним из факторов риска возникновения и удержания ФП у больных с АГ [61, 10, 346], что может быть использовано в прогнозировании и стратификации риска. ФП при АГ может рассматриваться одним из ее клинических проявлений и, с другой стороны, фактором, который ведет к усугублению тяжести течения АГ. Именно ФП лежит в основе нарушения гемодинамики при АГ [25, 28, 35]. В основе ее возникновения лежат многие механизмы, которые запускаются при наличии у пациента гипертонии – это и появление очагов фиброза рядом с неизмененными предсердными волокнами, что создает основу для возникновения аритмогенных зон в предсердиях, и фиброз, который может быть реакцией на воспаление [239]. Однако сказать на сегодняшний день, какой пусковой механизм является ключевым при АГ для запуска ФП, не представляется возможным. Большая роль, несомненно, должна быть отведена перегрузке давлением, при этом происходит последующая дилатация ЛП, его ремоделирование и запуск фиброзных процессов [195]. При этом нельзя забывать, что параллельно активируется и провоспалительный каскад, и нейрогуморальные воздействия, что также, в свою очередь ведет к перестройке ВКМ.

При присоединении к АГ и ФП ИБС наблюдается менее выраженная степень ремоделирования ЛП, но более значимое изменение показателей, характеризующих ремоделирование ЛЖ (как степень его гипертрофии, так и снижение насосной функции сердца, и расширение полости ЛЖ). Изменения, которые развиваются в миокарде при атеросклерозе, тем не менее, играют существенную роль в запуске ФП, в их основе лежит фиброзирование, жировая дистрофия, гипертрофия миофибрилл.

Таким образом, поскольку, в нашем исследовании форма аритмии связана не только со значениями маркеров фиброза и воспаления, но и с

размерами полостей сердца, это определило следующую задачу исследования – установление возможных корреляций между данными параметрами.

При проведении корреляционного анализа, нами выявлены многочисленные связи между линейными и интегральными параметрами левого предсердия и показателями фиброза миокарда (прямые связи между ММР-9, PСР и ММР-9/ТИМР-1 и обратные с ТИМР-1) у пациентов основной группы. Степень гипертрофии ЛЖ прямо пропорциональна росту таких показателей как ММР-9 и соотношение ММР-9/ТИМР-1 и обратно пропорциональна уровню ТИМР-1. Показатели, характеризующие насосную функцию сердца, имеют обратное соотношение с ними. Из воспалительных показателей с увеличением ЛП и степени гипертрофии ЛЖ связан, прежде всего ФНО- α , в то время как увеличение ИЛ-6 коррелирует с параметрами, характеризующими как показатели гипертрофии, так и размеры полости ЛЖ, а повышение уровня СРП – только с дилатацией ЛП. При изучении корреляций показателей фиброза и воспаления с эхокардиографическими параметрами отдельно по каждой группе с патологией, установлено, что значимые связи наблюдаются, в основном, в группах с аритмией и изолированной АГ по показателям СРП, ФНО- α и ИЛ-6 и PСР с параметрами ЛП и ПП, а по показателям фиброза (ТИМР-1, коэффициент ММР-9/ТИМР-1) - с параметрами левого желудочка – снижением насосной функции и увеличением его полости. Вообще, дисфункция левого желудочка лежит в основе структурного поражения сердца, в результате чего снижается его насосная функция. Среди причин, которые способствуют процессам ремоделирования, матричные металлопротеиназы и показатели воспаления представляют особый интерес [258], при их увеличении было отмечено снижение такого показателя, как ФВ ЛЖ.

В группе «идиопатической» ФП не наблюдалось взаимосвязей между параметрами ЛП и показателями фиброза. СРП был прямо связан с передне-задним размером ЛП, объемом ЛП и отношением объема ЛП к ППТ. ИЛ-1 β был прямо ассоциирован с верхне-нижним размером ЛП. В литературе нам

не встретились работы, посвященные изучению связей между уровнем воспалительных маркеров и ремоделированием ЛП при ИФП. В то же время доказано, что лишь умеренно выраженное ремоделирование ЛП при ней имеет место [104].

В группе с сочетанием АГ и ФП получены достоверные связи между показателями фиброза, воспаления и показателями ЭХО-КГ. Была выявлена прямая связь между отношением ММП-9/ТИМП-1 и медиально-латеральным размером ЛП. P1СР и ФНО- α имели большое количество прямых связей с параметрами ЛП: с верхне-нижним и передне-задним размерами ЛП, с объемом ЛП, отношением объема ЛП к ППТ, и передне-заднего размера ЛП к ППТ. Увеличение уровней СРП и ИЛ-6 было также ассоциировано с размерами ЛП (верхне-нижним размером, объемом ЛП и отношением объема ЛП к ППТ). Наши данные подтверждаются некоторыми исследованиями. Так, с повышением уровня ИЛ-6 связано прогрессирование дилатации и ремоделирования ЛП у пациентов с АГ, а изменения уровней ММП-9 и TIMP-1 оказались сопряжены с большей степенью с бессимптомной диастолической дисфункции левого желудочка [97]. В исследовании [Macías-Blanco C.](#), 2012, были изучены особенности связей между циркулирующими биомаркерами метаболизма коллагена (P1СР) в сыворотке крови и ИММЛЖ [241]. У больных АГ была выявлена прямая значимая связь между P1СР и ИММЛЖ ($r=0,631$, $p<0,0001$) и между P1СР и диастолической дисфункцией. Еще в одном исследовании оценивался уровень P1СР в качестве маркера синтеза коллагена у больных с АГ (в группе с гипертрофией ЛЖ и без нее) и у здоровых. Оценивалась его связь с ИММЛЖ и диастолической дисфункцией [113]. Выявлена повышенная концентрация в сыворотке P1СР, ей сопутствует гипертрофия левого желудочка и его диастолическая дисфункция. Можно предположить, что избыток в миокарде коллагена при гипертонии является результатом его повышенного синтеза при неизменном или уменьшенном уровне деградации. О повышенном содержании коллагена говорит уровень проколлагена (P1СР), он способствует ремоделированию

сердца и последующим функциональным нарушениям. То, что при АГ мы получили более выраженные изменения ЛП, связанные с увеличением показателей фиброза и воспаления, вероятно, указывает, что именно они запускают ФП при АГ и поддерживают ее. Поэтому в дальнейшем параметры ЛП могут использоваться в стратификации риска возникновения и хронизации ФП.

У пациентов с сочетанием ИБС, АГ и ФП выявлена обратная связь между уровнем ТИМП-1 и величиной МЖП. Уровень ИЛ-6, в свою очередь, был связан с размерами ЛЖ – величиной КДО и МЖП. При проведении корреляционного анализа в группе больных с сочетанием ИБС и ФП было выявлено, что уровень ММП-9/ТИМП-1 связан с верхне-нижним размером ЛП. Кроме того, при повышении уровня СРП в данной группе наблюдалось увеличение передне-заднего размера ЛП и объема ЛП. Более высокие значения ФНО-α были связаны со снижением УО, повышение ИЛ-6 – с ростом КСО.

Нам встретилось немного исследований, направленных на изучение уровней металлопротеиназ и показателей воспаления на ремоделирование сердца при ИБС и ФП. Так, в одном исследовании ставился вопрос, были ли связаны эндогенные активные уровни ММР- 9 или ТИМР-1 с показателями диастолической дисфункции ЛЖ при ишемической болезни сердца. По его результатам, повышение уровня ММП-9 связано с более выраженной степенью диастолической дисфункции у пациентов с ИБС и сохраненной систолической функцией ЛЖ [94]. Это может указывать на измененный обмен веществ во внеклеточном матриксе в ишемизированном миокарде.

Всем пациентам в нашем исследовании было проведено суточное мониторирование АД. По цифрам пульсового АД, как общего, так и дневного и ночного, группа больных с сочетанием АГ, ИБС и ФП достоверно отличалась от пациентов с АГ и ФП и с изолированной АГ. При сравнении показателей нагрузки давлением с нормой во всех трех группах с аритмией также отмечается превышение значений индекса времени САД и ДАД за

сутки, в дневные и ночные часы. Далее были выявлены слабые корреляции между параметрами среднего АД и параметрами, характеризующими левое предсердие, степень ГЛЖ (прямые связи) и обратные связи с ФВ и УО ЛЖ. Также найдено, что пульсовое АД (общее, ночное и дневное) связано с вышеперечисленными параметрами. Таким образом, чем выше показатели циркадианного профиля АД, тем более выражена степень ремоделирования как левого предсердия, так и левого желудочка. При сопоставлении их с параметрами фиброза и воспаления выявлено, что уровень ММП-9, ММП-9/ТИМП-1, ФНО- α и ИЛ-1 β прямо связаны с повышением пульсового АД, сила связей средняя, все они достоверны. Что касается ТИМП-1 – получены обратные средней силы связи с уровнем пульсового АД (общего, дневного и ночного). В литературе нам встретилось небольшое число работ, посвященных изучению взаимосвязей между показателями фиброза, воспаления и показателей суточного мониторинга АД. Однако имеющиеся данные подтверждают те, что получены нами. Так, в статье [Zile M.R.](#) 2011, найдено, что увеличение показателей нагрузки давлением ведет не только к ремоделированию ЛЖ и снижению его насосной функции, но и диастолической дисфункции [380]. Вероятно, изменения во ВКМ могут способствовать этому, а прогрессирование АГ, в свою очередь, запускает процессы фиброобразования. В исследовании [Wang M.](#), 2012, доказано, что с увеличением стажа АГ увеличивается отложение коллагена в стенках сосудов и фрагментация эластина [351]. Авторы проверяли гипотезу о том, что ингибирование ММП-9 ассоциировано со снижением системного АД. Это предположение подтвердилось. В работе [Zile M.R.](#), 2012, увеличение миокардиального ВКМ представляется важной структурной вехой в перестройке ЛЖ при повышении показателей нагрузки давлением [379]. Однако пути активации протеолитических ферментов в данном процессе до конца не ясны. Вероятно, при повышенной активности металлопротеиназ запускается активирование коллагеназ, разрушаются эластиновые волокна и нарушается целостность нормальной коллагеновой сети, отложение

коллагена увеличивается в ВКМ, активируются провоспалительные процессы и повышение системного уровня АД.

Нами была изучена вариабельность ритма сердца, ее временной и частотный компоненты. По временным показателям выявлено, что влияния ПНС значительно снижены в сравнении с нормой и, особенно, в группах с аритмией, в то время как активность СНС повышена. Сочетание ИБС, АГ и ФП приводило к максимальному изменению вегетативной регуляции и снижению влияний парасимпатического компонента спектра. На фоне того, что суммарные показатели выглядели в группах приближенными по значениям друг к другу, можно говорить об общем снижении вариабельности, снижении влияния ПНС и повышении значимости СНС во всех группах с аритмией, больше при сочетании АГ и ФП, нежели ИБС и ФП и в меньшей степени при ИФП, изолированных АГ и ИБС.

При спектральном анализе картина выглядела иначе: наиболее выраженные изменения были найдены в спектре частот LF, которые отражают симпатические влияния. Так, все группы с патологией достоверно отличались от группы сравнения, но степень изменений была различна: максимальная величина частот была в группе с сочетанием АГ, ФП и ИБС; чуть лучше выглядели группы с аритмией с изолированными АГ и ИБС; ближе всего к норме находились пациенты с ИФП, хотя значения также достоверно были выше, чем в контрольной группе. В группах с АГ и ИБС без аритмии было выявлено преобладание влияний симпатической части спектра.

Вообще, несмотря на то, что изучение ВРС проводится в течение многих лет и ее проблемы достаточно подробно освещены в литературе, нет единого мнения об изменениях вегетативной регуляции сердца при ФП. Повышение активности влияний блуждающего нерва связано с наступлением ФП. Вагусная денервация делает ее наступление менее вероятным. В другом исследовании снижение ВРС было связано с выраженностью дисфункции ЛЖ и увеличением ЧСС, соответственно выражалось уменьшением влияний

парасимпатической части спектра и повышением симпатических влияний [319]. Как и в нашем исследовании, у пациентов с ФП были снижены парасимпатические влияния в работе [Kneip C.F.](#), 2010, что приводило к росту риска внезапной сердечной смерти [197]. Снижение ВРС часто сопровождает коронарную болезнь сердца, также как и в нашем исследовании вариабельность была ниже у пациентов с сочетанием аритмии и ИБС [235]. Активация симпатической нервной системы также имеет важную роль в развитии АГ. Частота сердечных сокращений является не только маркером активности симпатической нервной системы, но и связана с резистентной АГ [319].

При сопоставлении параметров ВРС с эхокардиографическими показателями найдено, что значимые корреляционные связи были получены только для значений PNN 50. При анализе выявлено, что значения PNN 50 связаны с показателями, характеризующими степень гипертрофии ЛЖ и объем полости ЛЖ, а также интегральными показателями – ММЛЖ и ИММЛЖ), связи были обратными. Это соотносится с литературными данными, согласно которым степень снижения ВРС и особенно парасимпатических влияний ассоциированы с выраженностью дисфункции левого желудочка [169]. Отдельно в группах обращает внимание, что снижение значений вариабельности, характеризующих парасимпатический отдел ВНС, сопряжено с более выраженной дилатацией полости ЛП и ЛЖ, а также степенью его гипертрофии у пациентов с АГ и ФП. У больных с ИБС, АГ и ФП и в группе с ИБС и ФП по показателям спектрального анализа достоверных связей не найдено. Таким образом, можно предположить, что именно АГ привносит наиболее существенный вклад в ремоделирование ЛП и ЛЖ, а также в изменение влияний ПНС на сердце. Доказано, что ЛП увеличено при многих болезнях сердца [41]. В связи с тенденцией к дилатации именно оно нередко является источником возникновения ФП. В основе этого процесса лежат пролиферация и дифференцировка фибробластов в миофибробласты, повышение содержания соединительной

ткани и, в последующем, фиброзирование. Вероятно, все это ведет к электрической нестабильности миокарда и диссоциации проведения, что может приводить к становлению и прогрессированию ФП.

Нам показалось, что может быть интересен поиск взаимосвязей между показателями ВРС и маркерами фиброза и воспаления. Так, уровень ИЛ-6, ИЛ-1 β имели прямые корреляции с PNN 50 и RMSSD, значения ММП-9, ММП-9/ТИМП-1 имели связь с RMSSD. Т.е. снижение влияния парасимпатической части спектра было связано с повышением уровня маркеров фиброза и воспаления. Вообще, изменения ВКМ и его фиброзирование могут играть значительную роль в патогенезе нарушений вегетативной регуляции сердца. Электрическая нестабильность миокарда, в свою очередь, может приводить к внезапной смерти [229]. В этом исследовании найдено, что PISCP достоверно коррелировал с временным и частотным анализом ВРС и являлся потенциальным серологическим маркером для оценки сердечной вегетативной регуляции и оценки риска внезапной смерти. ММП-9 и ТИМП-1 не имели корреляций с показателями ВРС. Нам не встретилось других исследований, оценивающих данные взаимосвязи, таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Нами были также изучены электрофизиологические показатели. В литературе нет единого мнения о том, как меняются электрофизиологические свойства миокарда при ФП.

Обращает внимание, что значения, характеризующие функцию синусного узла на исходном фоне (ВВФСУ и КВВФСУ) не имели достоверных отличий не только с группой сравнения, но и в группах между собой. Кроме того, показатели укладывались в рамки установленных нормативных значений.

Значения, характеризующие АВ-проведение в основной группе имеют значимо более высокие показатели в сравнении, как с контрольной группой, так и с пациентами с АГ и ИБС без аритмии, т.е. точка Венкебаха в группах с аритмией высокая, а эффективный рефрактерный период АВ-соединения

короткий. Это положение применимо как до, так и после ФВБ, преимущественно для больных с ИФП, ФП и АГ и сочетанием ФП, АГ и ИБС. В то же время в некоторых исследованиях было получено, что при длительном существовании ФП наоборот происходит замедление АВ-проводимости [376].

.Вообще, изучение электрофизиологических свойств миокарда является очень важным этапом в оценке его аритмогенной готовности. Существует так называемое электрическое ремоделирование предсердий, которое лежит в основе возникновения и персистирования ФП. Одним из элементов этого является феномен укорочения эффективного рефрактерного периода предсердий. Потому, чем длительнее аритмия, тем ниже вероятность спонтанного восстановления ритма – «ФП порождает ФП» [25]. 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 ФВБ в группах с аритмией, что укладывается в предположение о том, что данные маркеры могут участвовать в становлении электрического ремоделирования миокарда. При этом оно связано и структурно-функциональным ремоделированием миокарда – так, в группах с аритмией и большими размерами ЛП наблюдались худшие параметры электрофизиологии – было ускорено АВ-проведение и время восстановления функции СУ было длиннее, нежели в группах без аритмии. Наличие ИБС не приносило значимого вклада в электрофизиологическое ремоделирование сердца согласно данным корреляционного анализа. Кроме того, при формировании аритмии наблюдается изменение вегетативной иннервации сердца - на фоне снижения влияния ПНС наблюдается ускорение АВ-проведения, что, вероятно, может приводить, в свою очередь, к пароксизмам ФП.

Ориентируясь на немногочисленные литературные источники, можно подтвердить гипотезу о том, что электрическое ремоделирование связано с

изменением уровня показателей фиброза и воспаления [311]. При ФП оно обычно представлено такими электрофизиологическими феноменами, как укорочение эффективного рефрактерного периода предсердных миоцитов и дисперсия проводимости. В настоящем исследовании распределение фиброза в предсердиях сопоставляется с геометрией ФП. Исследование показало, что появление минимальных фиброзных изменений было необходимым, но не достаточным условием для развития ФП, в то время как трансформация фибробластов в миофибробласты, их распространение и последующие электрофизиологические влияние на соседние миоциты с фиброзными повреждениями запускало фибрилляцию.

Вообще, для возникновения ФП, с учетом полученных нами данных, требуется триггер для ее инициации, и наличие уязвимого электрофизиологического и/или анатомического субстрата для ее поддержания. До сих пор не до конца ясны механизмы запуска, сюда может относиться как фокусный повышенный автоматизм, и/или микро повторный вход возбуждения в ткани миокарда. Инициированию ФП может благоприятствовать активация симпатической стимуляции. Наконец, новые клинические данные показывают, что воспаление связано с началом и рецидивированием ФП через механизмы, которые, возможно, включает клеточную дегенерацию, апоптоз, и последующий предсердий фиброз.

Такая взаимосвязь изучаемых маркеров фиброза и воспаления с эхокардиографическими, электрофизиологическими параметрами предполагает, что, вероятно, будет возможно создание прогностических моделей, характеризующих возникновении и течении ФП, участие некоторых параметров в 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. В литературе делается акцент на электрофизиологические характеристики ФП, недавние сообщения проливают свет на структурное ремоделирование предсердий в качестве предпосылки для ФП [136]. Последние данные свидетельствуют о том, что предсердный фиброз связан не только со стимуляцией миоцитов и фибробластов, но и активацией 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 на всём 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. 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%).

Шансы развития ФП при СРП более 3,6 мг/л при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными составили 4,75 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$), ОШ при ИЛ-6 более 3,01 пг/мл при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными

составило 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 составляет 4,76 (95%-доверительный интервал: 2,1-10,7; $p=0,0002$). Количество публикаций, определяющих стратегию врача при персистирующей ФП в пользу контроля частоты или контроля над ритмом, ограничено. Нам встретились модели прогноза, учитывающие интегральные показатели, характеризующие параметры ЛП (отношение объема ЛП к ППТ) и некоторые показатели фиброза - PСР. С маркерами воспаления моделей для определения показаний к восстановлению ритма, либо определению вероятности успеха проведения РЧА нам в литературе не встретилось. Однако, 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).

Далее, поскольку мы получили значительные отличия в значениях показателей фиброза, особенно PСР, и параметрах левого предсердия у пациентов с различными формами ФП, мы решили проанализировать возможность построения модели, которая помогла бы в практике 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: PСР и объем ЛП.

Для возможности индивидуального использования значимых предикторов хронизации ФП нами были построены ROC кривые для данных параметров. Площадь ROC кривой PСР 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) PСР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%).

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

Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

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

где: $\text{Logit}(p)$ – логит вероятности (p) наступления события, в данном случае хронизация ФП, -5,44 – константный показатель, X_1 – концентрация PСР (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. Шансы хронизации ФП при СРП больше 4,0 мг/л, при условии, что значение ФНО-α остаётся неизменным составили 4,53 (95%-доверительный интервал: 1,6-12,8; $p = 0,004$), ОШ при

ФНО-α больше 4,2 пг/мл, при условии, что значения СРП остаётся неизменными составляет 5,3 (95%-доверительный интервал: 1,9-15,1; $p=0,002$). Уравнение логистической регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{Logit}(p) = -3,93 + 0,33 \cdot X_1 + 0,55 \cdot X_2$$

где: $\text{Logit}(p)$ – 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).

Далее, 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 интересным определить, насколько возможно прогнозировать течение ИБС по этим маркерам. В литературе нам встретились единичные исследования, касающиеся прогнозирования по показателям фиброза прогрессирования ИБС. Так, в исследовании Zouridakis E., 2004 доказано, что при уровне ММП-9 > 47,9 мкг/л риск ускорения прогрессирования ИБС возрастает в 3 раза [381]. Значения ММП-9 тем выше, чем больше объем атеросклеротического поражения коронарного русла.

Именно ММП-9, а не СРП в нашем стал независимым прогностическим маркером для будущих сердечно-сосудистых событий, поэтому можно предположить его потенциальную роль в стратификации риска и клинического ведения стабильной стенокардии. Построение модели развития ИБС выполнено на всём массиве пациентов, участвующих в исследовании. ИБС были диагностированы у 108 пациентов из 216.

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами ИБС был использован метод множественной регрессии. В многофакторный регрессионный анализ были включены следующие показатели: РІСР, ТИМП-1, ММП-9, ФНО-α. При этом значимая предикторная ценность была выявлена только для РІСР, 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 PСР (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, PСР, ТИМП-1. При этом риск развития ИБС возрастает с повышением концентрации ММП-9 и PСР, снижением концентрации ТИМП-1.

Индекс Юдена для PСР составил 0,41 (доверительный интервал 0,30-0,51), ассоциированное с ним значение (точка разделения) больше 99,6 нг/мл (чувствительность 87,5%, специфичность 53,5%).

Индекс Юдена для ММП-9 составил 0,91 (доверительный интервал 0,85-0,96), ассоциированное с ним значение (точка разделения) ММП-9 больше 27,25 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 93%).

Индекс Юдена для ТИМП-1 составил 0,62 (доверительный интервал 0,30-0,51), ассоциированное с ним значение (точка разделения) ТИМП-1 менее 465,3 нг/мл (чувствительность 91,2%, специфичность 71,3 %).

Дальнейшее изучение данных показателей проводилось в отношении их значимости в плане развития значимого стеноза (>75%) у пациентов с ИБС. Площадь ROC кривой для ММП-9 составила 0,662 ($p=0,0024$), что свидетельствует о хорошем качестве модели (Рисунок 26).

Площадь ROC кривой для ТИМП-1 составила 0,585 ($p=0,141$), в связи с чем данный параметр был исключён из прогностической модели.

Для обеспечения возможности применения полученных данных в практической работе были определены пороговые значения ММП-9, PСР, ТИМП-1 при которых достигается баланс специфичности и чувствительности используемого показателя. Отношение шансов для ММП-9 более 101,8 нг/мл, при условии, что значение PСР остаётся постоянным, составляет 3,41 (доверительный интервал 1,38-8,47; $p=0,007$). Отношение

шансов для PISР более 195,6 нг/мл, при условии, что значение ММП-9 остаётся постоянным, составляет 4,66 (доверительный интервал 1,68-12,9; $p=0,003$).

Заключительной задачей нашего исследования стала морфологическая и иммуногистохимическая оценка тканей ушек предсердий у пациентов с ИФП, сочетанием ФП и АГ, а также с ФП, АГ и ИБС, и у пациентов с АГ и ИБС без нарушений ритма, для того, чтобы более объективно оценить и подтвердить полученные значения показателей фиброза и воспаления в сыворотке крови и возможность практического применения полученных данных.

У здоровых лиц фиброзных и воспалительных изменений с эндокарде, миокарде и эпикарде не было найдено, толщина эндокарда составила $0,0252 \pm 0,011$ мм. В то же время, в нашем исследовании обнаружено, что фиброзирование эндокарда предсердных ушек начинает формироваться уже у пациентов с ИФП. Об этом говорят результаты количественного (морфометрического) анализа ($0,0756 \pm 0,0039$ мм).

Фиброзные изменения миокарда прогрессивно становятся более значимыми у пациентов в группах с АГ и ИБС в сочетании с ФП ($0,0994 \pm 0,056$ мм) и достигают максимума именно в группе с ИБС, АГ и ФП ($0,121 \pm 0,022$ мм). Это соответствует имеющимся немногочисленным литературным данным. Так, в исследовании [Ishizu T.](#), 2014 было выявлено, что у пациентов с АГ и ФП выявлен предсердный фиброз [177]. В нем участки фиброза чередовались с участками гипертрофии в предсердиях и в левом желудочке, максимальный слой фиброза располагался субэндокардиально.

Более выраженные изменения характерны для сочетания ИБС и АГ. Общеизвестно, что морфологически изменения миокарда при этом характеризуется уменьшением количества кардиомиоцитов, их реактивной гипертрофией (увеличение линейных размеров миоцитов - диаметра миоцитов и их длины) и фиброзными изменениями в миокарде [70]. Наряду с

фиброзом интерстициальной ткани важна также гипертрофия кардиомиоцитов [337].

Фиброз оболочек сердца является нормальным признаком старения и сопровождается чрезмерную двигательную активность у спортсменов [210]. Тем не менее, немногочисленные исследования, в том числе и современные, свидетельствуют о выраженном фиброзе интерстициальной ткани миокарда у пациентов с ИБС, АГ и ФП [161, 255, 317]. При этом отмечается, как правило, интерстициальный и периваскулярный фиброз миокарда [111]. Вместе с тем, современные работы свидетельствуют о том, что при ишемической болезни сердца важен именно фиброз миокарда; фиброз эндокарда чаще сопровождает фибрилляцию предсердий [180], что не противоречит полученным нами данным.

Отек и инфильтрация миокарда в настоящее время также считаются характерными для ишемической кардиомиопатии [276]. 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 визуально существенно нарастала. Что касается инфильтрации оболочек сердца в предсердных ушках, можно утверждать, что у наблюдаемых пациентов визуально и по количеству больных в группах (с выявленной инфильтрацией оболочек клетками крови) картина была более или менее идентичной. Инфильтрация во всех группах характеризовалась как скудная и умеренная и была представлена преимущественно лимфоцитами. Современные исследования показывают, что лимфоциты могут играть ключевую роль в ишемическом повреждении сердца [321]. Соответственно, цитокины, экспрессируемые лимфоцитами, весьма существенно влияют на ремоделирование оболочек сердца при ишемической болезни сердца. Так, СРП, интерлейкины, трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ играет важную роль в ремоделировании миокарда при идиопатическом фиброзе миокарда и желудочковой аритмии и смертности пациентов [186].

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 нарастают 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. Известно, что локальные некрозы кардиомиоцитов возникают вследствие гипоксии и воспалительных изменений в миокарде [83].

При оценке иммуногистохимических реакций в нашем исследовании были получены очень интересные результаты. Суммируя полученные результаты, можно говорить о том, что у наблюдаемых пациентов отмечается прогрессивное увеличение экспрессии в миокарде предсердных ушек ММР-9, ТРФ- β , ФНО- α , NF κ B в ряду ИФП; ФП и АГ; ФП, АГ и ИБС. Полученные результаты не противоречат литературным данным. Повышение экспрессии металлопротеиназы ММР-9 и провоспалительного цитокина ФНО- α свидетельствует об активации системного воспалительного ответа при повреждении миокарда [31]. ММР-9 является одним из активаторов ТРФ- β , а активатором NF κ B является ФНО- α [200, 128, 250]. Экспрессия этих маркеров, таким образом, взаимосвязана. Мы не получили описанного в последних зарубежных литературных источниках уменьшения экспрессии TIMP-1 кардиомиоцитами желудочков в присутствии повышенного уровня ММР-9 [90]. С другой стороны, ТРФ- β , в свою очередь, повышает синтез фибробластами TIMP-1, что приводит к стабилизации вновь образованной соединительной ткани [82]. Аналогичные тенденции выявлены при исследовании экспрессии маркеров в эндокарде предсердных ушек. При этом

экспрессия маркеров также выявлялась, в основном, в гладкомышечных клетках эндокарда предсердий.

Вообще, основываясь на полученных данных иммуногистохимии и гистологии, можно утверждать, что развитие интерстициального фиброза играет важную роль в патофизиологии ремоделирования сердца и способствует прогрессированию его дисфункции [328]. По данным литературы, кроме того, фиброзное ремоделирование ухудшает анизотропную проводимость и способствует развитию и прогрессированию аритмии [194]. Выраженный фиброз отмечается в гипертрофированном сердце [78]. Хроническая ишемическая кардиомиопатия, при которой мы наблюдали максимальное изменение структуры тканей в предсердных ушках представляет собой непрерывный процесс. На ранней стадии индукция медиаторов воспаления происходит во время коротких эпизодов ишемии, которые не приводят к некрозу кардиомиоцитов, но приводят к миграции лейкоцитов в миокард. Острое воспаление может активировать эндогенные ингибирующие факторы, такие как ТРФ- β , которые могут подавить воспалительный процесс, но могут и стимулировать внеклеточную экспрессию белкового матрикса, что приводит к формированию фиброзной ткани и необратимой дисфункции миокарда [82].

Таким образом, можно заключить, что показатели фиброза и воспаления, такие как ММП-9, ТИМП-1 и РСР, а также воспаления 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.

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 фиброза и воспаления. Их определение может быть причислено к стратификации риска развития и прогрессирования ИБС, АГ и ФП и включено в план обследования пациентов.

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 (PISР, 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 PISР при прогрессировании атеросклеротического процесса, особенно при сочетании ИБС и ФП.

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

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 клинико-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 вариабельности 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 PСР 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 PСР больше 95 нг/мл (чувствительность 98%, специфичность 38%) и объема ЛП больше 87 мл (чувствительность 55%, специфичность 95%).

6. Шансы хронизации ФП при PСР 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 PСР 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 PСР 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 PСР 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 PСР более 195,6 нг/мл составляет 4,66 (доверительный интервал 1,68-12,9; $p=0,003$).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адомян К.Г., Григорян С.В., Азарпетян Л.Г. и др. Роль латентного воспаления в патогенезе ФП. // Вестник аритмологии - 2008. - №54. - С. 34-40.
2. Аксельрод А.С., Чомахидзе П.Ш., Сыркин А.Л. и др. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки // Медицинское информационное агентство. - М. - 2010 – С. 65-99, С. 152-171.
3. Аракелян М.С., Потешкина Н.Г., Могутова П.А. и др. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования // Клиницист. - 2011. - № 3. - С.10-19.
4. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 1. – С. 46 – 52.
5. [Ахмедов В.А.](#), [Долгих В.Т.](#), [Наумов Д.В.](#) и др. Участие матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в механизмах формирования пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2013. -N 4. - С.46-50.
6. Баранова Е.И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. - 2011. - Т.17. - № 4. - С.293-304.
7. Беленков Ю.И., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. - 2002. – Т.3. - № 1. – С. 7-11.
8. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А., и др. «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомиокардиальной биопсии // Кардиология. –2010. - №1. - С.56-63.

9. Бокерия Л.А., Ревитшвили А.Ш., Оганов Р.Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. - №59. - С.53-77.
10. Волков В.Е. и др. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с артериальной гипертензией // Фарматека. – 2001. - №14. – С.20-23.
11. Волков В.Е., Мазур Н.А., Пшеницин А.И., и др. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий // Врач. – 2008. - №3. - С.19-23.
12. Головкин А.С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения // Диссертация д-ра медицинских наук. – 2014. - С. 268.
13. Грачев С.В., Иванов Г.Г., Сыркин А.Л. и др. Новые методы электрокардиографии // М: Техносфера. 2007. – 443-467с., 474-497с.
14. Дедов Д.В., Иванов А.П., Эльгардт И.А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы // Вестник аритмологии. – 2010. - №59. – С.27-32.
15. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и соавт. // Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. – 2012. – С.112.
16. Драпкина О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? // Российские медицинские вести. - 2012. - Т. 17, № 2. - С. 17-26.
17. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома // Справочник поликлинического врача. - 2010. - № 8. - С.18–21.

18. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 9 (10). – С. 5 – 8.
19. Киркутис А.А., Римша Э.Д., Нявяраускас Ю. В. и др. Методика применения электрокардиостимуляции сердца // Каунас. - 1990. - С. 16-41.
20. Королева О.С., Затейщиков Д.А., Биомаркеры и др. в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. // Фарматека - 2007. №8. - С. 30-35.
21. Кухарчук В.В., Тарарак Э.М. Атеросклероз: от А.Л.Мясникова до наших дней // Кардиологический вестник. – 2010. – № 1. – С. 12–14.
22. Кушаковский М.С. и др. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей // СПб.: ИКФ «Фолиант»». - 1999. - С. 640.
23. Мазур Н.А. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией // М: Медпрактика 2003; 13-16.
24. Медицинская диссертация: руководство // авт.-сост. С.А. Трущелев; под ред. Акад. РАМН проф. И.Н. Денисова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С.82-91.
25. [Миллер, О. Н.](#), [Бахметьева, Т. А.](#), [Гусева, И. А.](#) и др. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией // Вестник аритмологии. – 2006. - №44. - С. 44-48.
26. Милютина О.В., Чичерина Е.Н. Прогностическая роль С-реактивного белка в развитии риска кардиальных событий // Российский кардиологический журнал. – 2011. – №1. – С. 71-73.

27. Мустафина О.Е., Тимашева Я.Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза // Молекулярная медицина. – 2008. – № 1. – С. 56-58.
28. [Овечкин А.О.](#), [Тарловская Е.И.](#), и др. Ремоделирование сердца при эссенциальной гипертензии, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий. // [Вестник артериологии](#). - 2000. - №20. - с. 52-57.
29. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 216-219.
30. Ощепкова Е.В. Смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению// Кардиология. – 2009. – № 2. – С. 67.
31. Парнес Е.Я., Гаврилова С.А. и др. О возможности использования лорноксикама у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Consilium Medicum. - [Кардиосоматика](#). - №03. - 2011. – Электронная версия.
32. Партигулова А.С., Наумов В.Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее блокады // Кардиология. – 2010. – №10. – С. 50 – 52.
33. Пигаревский П.В. Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека // Медицинский академический журнал. – 2010. – № 4. – С. 210.
34. Поляков А.Е., Шишкин В.В. С-реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца // Український кардіологічний журнал. – 2006. – № 1. – С. 14-17.
35. Потешкина Н.Г., Джанашия П.Х. и др. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2005. - Т.11, №4. - С. 14-17.

36. Реброва О. Ю. и др. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М.: Медиа Сфера. - 2002. – С.312.
37. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, №3(95). – С.1-28.
38. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2012г // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2012. - приложение №1. - С.2-63.
39. Российские рекомендации ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) 2010г // Системные гипертензии. - 2010. - № 3. – С.5–26.
40. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. акад. Е.И.Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова / М.: Медиа Медика. - 2007. – С. 736.
41. Сычев О.С., Шабильянова Л.А., Могильницкий Е.В. и др. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от состояния внутрисердечной гемодинамики и клинической симптоматики // Украинский кардиологический журнал. - – 2012. - Электронная версия. - №8.
42. Тарасова О.А. и др. С-реактивный протеин и фактор некроза опухолей – альфа при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2007. - Т.22, № 1. - С.29-34.
43. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. - 2012. - [№2](#). - С.5-13.
44. Хежева Ф.М., Мазур Н.А., Масенко В.П. и др. Активность металлопротеиназы крови у больных артериальной гипертензией с

- пароксизмальной формой фибрилляции предсердий // Кардиология. – 2007. - №12. – С. 10-14.
45. Целуйко В.И., Вашакидзе З.С. Выявление независимых предикторов рецидива мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий // Медицина неотложных состояний. - 2011. – Т.5, №36.
46. Чазов Е.И., Бойцов С.А. Пути снижения сердечно-сосудистой смертности в стране // Кардиологический вестник. – 2009. – Т. I. (XVI). -№1. – С. 5 – 10.
47. Чирейкин Л.В., Ривкина Г.Л., Фетисова Э.М. и др. Организация неотложной медицинской помощи больным с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярными блокадами в условиях Ленинградской области // Неотложная специализированная медицинская помощь. - Л. - 1985.- С.17-21
48. Шальнев В.И. Маркеры воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца. Роль С-реактивного белка. // Скорая медицинская помощь. – 2006. - № 1. – С. 54-60.
49. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 7-12.
50. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. // Патология и принципы лечения фибрилляции предсердий. – 2011. - №14. – №877.
51. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 9,0.
52. Abdelhadi R.H., Gurm H.S., Van Wagoner D.R., et. al. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. // Am J Cardiol – 2004. №93. - P.1176–1178.

53. Ahmed S.H., Clark L.L., Pennington W.R., et. al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. // *Circulation*. – 2006. №113. - P.2089–2096.
54. [Akkaya M.](#), [Marrouche N.](#), [Higuchi K.](#), et. al. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation. // [Turk Kardiyol Dern Ars.](#) - 2014 Jan. – Vol.9, №42(1) – P.11.
55. Alegret J.M., Aragonés G., Elosua R. et al. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation. // *Eur J Clin Invest* – 2013. №31. – P.43-324.
56. Allessie M.A.et. al., Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. // *Circulation*. – 2001. №103 (5). – P.769–777.
57. Amanuma S., Sekiguchi M., Ogasawara S., et. al. Biventricular endomyocardial biopsy findings in essential hypertension of graded severity. // *Postgrad Med J* – 1994. – Vol.70, №1. – P.67–71.
58. Anderson J.L., Allen C.A., Maycock, et al. Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. // *Am J Cardiol* – 2004. №94. - P. 1255–1259.
59. Androulakis E., Tousoulis D., Papageorgiou N., et al. Inflammation in hypertension: current therapeutic approaches // *Curr Pharm Des.* - 2011. – Vol.17, №37. – P.4121-4131.
60. [Apor P.](#), et. al. Atrial fibrillation and physical activity. // [Orv Hetil.](#) – 2013. Mar №31, - P.154-503.
61. Artang R., Migrino R., Harmann L., et al. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3-dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging // *Cardiovasc Ultrasound*. - 2009. - №31. – P.7-16.

62. [Asferg C.L.](#), [Andersen U.B.](#), [Linneberg A.](#) et.al. Obese Hypertensive Men Have Plasma Concentrations of C-Reactive Protein Similar to That of Obese Normotensive Men // [Am J Hypertens.](#) – 2014. - Mar 8. - Epub ahead of print.
63. Asselbergs F.W., van den Berg M.P., Diercks G.F., et. al. C-reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation. // *Int J Cardiol* – 2005. №98. - P.73–77.
64. Ausma, J., Velden V.D., Lenders H.M., et. al. Reverse structural and gap-junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat. // *Circulation.* – 2003. №107. - P.2051–2058.
65. Aviles R., Apperson-Hansen C. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation in atherosclerosis. // *Circulation* – 2005. - №110. - P.310.
66. Aviles R.J, Martin D.O, Apperson-Hansen C. et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. // *Circulation.* – 2003. - Vol.10, №108. P.3006.
67. [Balta S.](#), [Demirkol S.](#), [Celik T.](#), et. al. Active matrix metalloproteinase-9 is associated with clinical in-stent restenosis. // [Cardiology.](#) – 2013. – Vol.7, №125(2). - P.86.
68. [Barasch E.](#), [Gottdiener J.S.](#), [Aurigemma G.](#), et. al. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. // [Circ Heart Fail.](#) - 2009 Jul. – Vol.10, №2(4). - P.303.
69. [Beaudeux J.L.](#), [Giral P.](#), [Bruckert E.](#), et. al. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives. // [Clin Chem Lab Med.](#) - 2004 Feb. – Vol.31, №42(2). P121.
70. [Beltrami C.A.](#), [Finato N.](#), [Rocco M.](#), et. al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. // [Circulation.](#) - 1994 Jan. – Vol.63, №89 (1). - P.151.
71. Benjamin E.J., et. al. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop. // *Circulation.* – 2009. №119 (4). - P.606–618.

72. [Berge T.](#), [Ulimoen S.R.](#), [Enger S.](#), et. al. Impact of atrial fibrillation on inflammatory and fibrinolytic variables in the elderly. // [Scand J Clin Lab Invest.](#) – 2013. Apr 16.
73. Blake G.J., Ridker P.M., et. al. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. // J Intern Med – 2002. №252. P. 283–294.
74. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et. al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. // Circulation – 2003. – Vol.85, №107. - P1575.
75. Boldt. A., Wetzel. U., Lauschke. J., et. al. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease. // Heart – 2004. №90. - P.400–405.
76. Bot I., et al. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice. // Circulation. – 2007. №115(19), - P.2516–2525.
77. [Bramlage K.](#), [Thoenes M.](#), [Tebbe U.](#), et. al. [Med Monatsschr Pharm.](#) // Atrial fibrillation in Germany--epidemiology, diagnosis, treatment and costs – 2013 Jun. - Vol.24, №3. - P.215-225.
78. Brooks A., Schinde V., Bateman A.C. et al. Interstitial fibrosis in the dilated non-ischaemic myocardium // Heart. - 2003. - Vol. 89. – P.1255–1256.
79. Brower G.L., Gardner J.D., Forman M.F., Murray D.B., Vloshenyuk T., Levick S.P., Janicki J.S. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2006. №30. - P.604–610.
80. Bruins P., Velthuis H., Yazdanbakhsh A.P., et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. // Circulation -1997. №96. - P.3542–3548.
81. [Brunetti N.D.](#), [Salvemini G.](#), [Cuculo A.](#), et. al. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation. // [Atherosclerosis.](#) - 2014 Jan. –Vol. 28; №233 (2). P.636-640.

82. Bujak M., Frangogiannis N.G., et. al. The role of TGF- β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling // Cardiovascular Research. – 2007. - Vol. 74. – P.184–195.
83. [Burke A.P.](#), [Virmani R.](#), et. al. Pathophysiology of acute myocardial infarction. // [Med Clin North Am.](#) - 2007 Jul. – Vol.72, №91(4). - P.553.
84. Burstein B., Nattel S., et. al. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. // J Am Coll Cardiol. – 2008. №51(8). - P.802–809.
85. Burstein, B., Libby, E., Calderone, A., et. al. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences. // Circulation . – 2008. №117. - P.1630–1641.
86. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P., et. al. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. // Cardiovasc Res. – 2005. - Vol.40, № 65. - P.5.
87. Camm A.J., Lip G.Y., Caterina R., et al. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. // Eur Heart J – 2012. – Vol.47, №33. - P.2719.
88. [Cao H.](#), [Wang J.](#), [Xi L.](#), et al. Dysregulated atrial gene expression of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand axis in the development and progression of atrial fibrillation // [Circ J.](#) – 2011/ - Vol. 12. P. 2781-2788.
89. [Casaclang-Verzosa G.](#), [Barnes M.E.](#), [Blume G.](#) et. al. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly // [Echocardiography.](#) – 2010. - Vol. 27(4). – P. 394-399.
90. Casals G., Fernández-Varo G., Melgar Lesmes P., et. al. Factors Involved in Extracellular Matrix Turnover in Human Derived Cardiomyocytes Cell // Physiol. Biochem. – 2013. - Vol. 32. - P. 1125-1136.

91. [Chen C.L.](#), [Huang S.K.](#), [Lin J.L.](#), et. al. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation // [J Mol Cell Cardiol.](#) – 2008. - Vol. 45(6).- P.742-753.
92. Chen L.Y., Shen W.K., et. al. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. // *Heart Rhythm.* – 2007. № 4.P.1–6.
93. [Chiu Y.W.](#), [Lo M.T.](#), [Tsai M.R.](#), et. al. Applying harmonic optical microscopy for spatial alignment of atrial collagen fibers. // [PLoS One.](#) – 2010 Nov. - Vol 17, № 9;5(11). - P139.
94. [Chu J.W.](#), [Jones G.T.](#), [Tarr G.P.](#), et. al. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function. // [Int J Cardiol.](#)- 2013 Aug. – Vol.20, №167(4). - P.1242-1246.
95. Chung M.K., Martin D.O., Sprecher D., et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. // *Circulation* – 2001. №104. - P.2886–2891.
96. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N., et. al. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2000. - №35. – P.569–582.
97. [Collier P.](#), [Watson C.J.](#), [Voon V.](#), et. al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? // [Eur J Heart Fail.](#) - 2011 Oct. – Vol.95, №13(10). - P.1087.
98. Conen D., Tedrow U.B., Koplan B.A., et. al. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. // *Circulation.* - 2009. №119 (16). - P.2146–2152.
99. Conway D.S., Buggins P., Hughes E., Lip G.Y, et. al. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin-6 and C-reactive protein in atrial fibrillation. // *Am Heart J* – 2004. №148. - P. 462–466.

100. Cook D.G., Mendall M.A., Whincup P.H., et. al. C-reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors. // *Atherosclerosis* – 2000. – Vol.149, №50. - P.139.
101. Corradi D., Callegari S., Maestri R., et. al. Structural remodeling in atrial fibrillation. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2008. - 5(12). – P.782–796.
102. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P et. al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. // *N Engl J Med* – 2012. – Vol. 367. №95. - P.1587.
103. Creemers E., Cleutjens J., Smits J., et. al. Matrixmetalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? // *Circ Res* – 2001. - Vol.10, №89. - P201.
104. [Cui Q.](#), [Wang H.](#), [Wang H.](#), et. al. Differences in atrial electromechanical coupling and atrial volume in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. // [Acta Cardiol](#). - 2008 Dec. - Vol 5, №63(6). - P.701.
105. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancia G., et. al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. // *J Hypertens* – 2002. № 20. - P.1307–1314.
106. D. Steinberg., et. al. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. // *Circulation* – 1991.№ 84 - .P.1420–1425.
107. De Gennaro L., Brunetti N.D., Montrone D., et al. Inflammatory activation and carbohydrate antigen-125 levels in subjects with atrial fibrillation. // *Eur J Clin Invest* – 2012. Vol.5, №42. - P.371.
108. De Jong S., van Veen T. A., van Rijen H. V., et. al. Fibrosis and cardiac arrhythmias. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. // 2011.№57. - P.630–638.
109. De Jong, S., van Veen, T. A., de Bakker, J. M., et. al. Biomarkers of myocardial fibrosis. // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. - 2011. № 57. - P.522–535.
110. [De la Sierra A.](#), [Calhoun D.A.](#), [Vinyoles E.](#), et al. Heart rate and heart rate variability in resistant versus controlled hypertension and in true versus

- white-coat resistance // [J. Hum. Hypertens.](#) – 2014. - Jan 9. - doi: 10.1038/jhh.2013.135. [Epub ahead of print].
111. [De Leeuw N.](#), [Ruiter D.J.](#), [Balk A.H.](#), et. al. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. // [Transpl Int.](#) – 2001 Sep. №14(5). - P.299-306.
 112. [Deftereos S.](#), [Giannopoulos G.](#), [Kossyvakis C.](#), et. al. Association of post-cardioversion transcatheter concentration gradient of soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (sTRAIL) and inflammatory biomarkers to atrial fibrillation recurrence. // [Clin Biochem.](#) - 2013. – Vol.5, №46(12). - P.1020.
 113. [Demir M.](#), [Acartürk E.](#), [Inal T.](#), et. al. Procollagen type I carboxy-terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients. // [Cardiovasc Pathol.](#) - 2007. №16 (2). - P.69-74.
 114. [Deng H.](#), [Xue Y.M.](#), [Zhan X.Z.](#) et. al. Role of tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation // [Chin Med J \(Engl\).](#) – 2011. - Vol. 124 (13). – P. 1976-1982.
 115. [Deng X.M.](#), [Luo X.J.](#), [Chen X.P.](#), et. al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and beta in peripheral blood mononuclear cells of non-valvular hypertensive atrial fibrillation patients // [Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.](#) – 2013. - Vol. 44(3). – P. 383-387.
 116. Dernellis J., Panaretou M., et. al. Relationship between C-reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. // *Eur Heart J* - 2004. №25. - P 1100–1107.
 117. Dernellis J., Panaretou M., et. al. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. // *Acta Cardiologica* – 2001. №56. - P.375–380.
 118. Dernellis J., Panaretou M., et. al. Effects of C-reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation. // *Am J Cardiol* – 2006. №9. -P.245–248.

119. Diez J., Querejeta R., Lopez B., et. al. Losartan-dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. // *Circulation* – 2002. №105. - P.2512-2517.
120. Diwan A., Dibbs Z., Nemoto S., et. al. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes. // *Circulation* – 2004. №109. - P.262–268.
121. Dobrev D., Nattel S., et. al. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. // *Lancet*. – 2010. №375. - P.1212–1223.
122. [Duchatelle V.](#), [Kritikou E.A.](#), [Tardif J.C.](#), et. al. Clinical value of drugs targeting inflammation for the management of coronary artery disease. // [Can J Cardiol](#). - 2012 Nov-Dec. – Vol.86, № 28(6). - P.678.
123. [Eleftherios M.](#), [Kallergis](#), et. al. Extracellular Matrix Alterations in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Biochemical Assessment of Collagen Type-I Turnover [Journal of the American College of Cardiology](#). - 2008. - [Vol.52, Issue 3](#), №15. - P.211–215.
124. Eleftherios M., Kallergis; Emmanuel M., et. al. Extracellular Matrix Alterations after Sinus Rhythm Restoration in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. Heraklion Univ Hosp, Heraklion, Greece Session Title: Diagnosis and Electrophysiology Abstract. // *Circulation*. – 2010. №122. - P.1268.
125. El-Gendi S.S., Bakeet M.Y., El-Hamed E.A, et. al. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients. // *J Cardiol* – 2008. – Vol.11, №52. - P.202.
126. Engelmann M., Svendsen H., et. al. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. // *Eur Heart J* – 2005. №26. P.2083–2092.
127. Falk R., et.al. Atrial fibrillation. // *N Engl J Med* – 2001. №344. - P. 1067–1078.

128. Fan Y., Dutta J., Gupta N. et al. Regulation of programmed cell death by NF-kappaB and its role in tumorigenesis and therapy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 615. – P. 223-250.
129. [Fang C.](#), [Lei J.](#), [Zhou S.X.](#) et. al. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension // [Chin Med J \(Engl\)](#). - 2013. - Vol. 126(4). - P. 646-9.
130. Ferroni P., Basili S., Vieri M., et. al. P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia. // *Haemostasis* – 1999. – Vol.85, №29. - P.277.
131. Flesch M., Höper A., Dell'Italia L., et. al. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. // *Circulation* - 2004 №108. - P.598–604.
132. [Flevari P.](#), [Theodorakis G.](#), [Leftheriotis D.](#), et. al. Serum markers of deranged myocardial collagen turnover: their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with heart failure. // [Am Heart J](#). - 2012 Oct. – Vol.7, №164 (4). - P.530.
133. [Fonfara S.](#), [Hetzl U.](#), [Tew S.R.](#) et. al. Expression of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and lysyl oxidase in myocardial samples from dogs with end-stage systemic and cardiac diseases // [Am J Vet Res](#). - 2013. - Vol. 74(2). – P. 216-223.
134. Frantz S., Störk S., Michels K., et. al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality. // *Eur J Heart Fail.* – 2008. №10. - P.388–395.
135. Friedrichs K., Baldus S. and [Klinke A.](#), et. al. Fibrosis in atrial fibrillation – role of reactive species and MPO Front. // *Physiol* – 2012. №20.
136. [Friedrichs K.](#), [Klinke A.](#), [Baldus S.](#), et. al. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation // [Trends Mol. Med](#). – 2011. - №10. – P.556-563.

137. Fries K.M., Blieden T., Looney R.J., et. al. Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis. // Clin Immunol Immunopathol - 1994, №72. - P.283-292.
138. Frohlich E.D., Apstein C., Chobanian A.V. et al. The heart in hypertension. // N Engl J Med – 1992. №327. - P.998–1008.
139. [Frohlich E.D.](#), et. al. Ischemia and fibrosis: the risk mechanisms of hypertensive heart disease. // [Braz J Med Biol Res.](#) - 2000 Jun. №33(6). - P.693-700.
140. Fujiki A., Sakamoto T., Nishida K. et. al. Relation of interleukin-6 and C-reactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation // J Cardiovasc Pharma. – 2007. - Vol. 50 (3). – P. 264-266
141. Fuster V., et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. // Circulation. – 2006. №114(7). - P.257–354.
142. Gabay C., Kushner I., et. al. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. // N Engl J Med. – 1999. – Vol.340, P.448–454.
143. [Gai X.](#), [Lan X.](#), [Luo Z.](#), et. al. Association of MMP-9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients // [Clin Chim Acta.](#) – 2009. - Vol. 408(1-2). – P. 105-109.
144. Garcia L., Verdejo H.E., Kuzmicic J., et al. Impaired cardiac autophagy in patients developing postoperative atrial fibrillation. // J Thorac Cardiovasc Surg – 2012. – Vol.9, №143. - P.451.
145. Gaudesius G., Miragoli M., Thomas S.P., et. al. Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin. // Circ Res – 2003. №93. - P.421-428.
146. Gbadebo T.D., Okafor H., Darbar D., et. al. Differential impact of race and risk factors on incidence of atrial fibrillation. // Am Heart J. – 2011. №62(1) - P.31–37.

147. Glagov S., Zarins C., Giddens D.P., et. al. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. // Arch Pathol Lab Med. – 1988. №112. - P.1018–1031.
148. Go A. S., Hylek, E. M., Phillips K. A., et. al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) // Study. JAMA – 2001. №285. - P.2370–2375.
149. Go O., Rosendorff C., et al. Hypertension and atrial fibrillation. // Curr Cardiol Rep. – 2009. №11(6). - P. 430–435.
150. Go O. Hypertension and risk factors of atrial fibrillation // Cardiovasc Res. - 2008. – Vol.2, №6. – P.235-241.
151. Gong K.W., Zhu G.Y., Wang L.H., et. al. Effect of active oxygen species on intimal proliferation in rat aorta after arterial injury. // J Vasc Res - 1996. №33. - P.42–46.
152. Gonzalez A., Lopez B., Diez J, et. al Fibrosis in hypertensive heart disease role of the angiotensin–aldosterone system. // Med Clin N Am - 2004. № 88. - P.83–97.
153. González A., López B., Ravassa S., et. al. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease. // Cardiovasc Res. – 2009. №81. - P.509–518.
154. Goudis C. A., Kallergis E. M., Vardas P. E., et. al. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation. // Europace – 2012. №14. - P.623–630.
155. Graham H.K., Horn M., Trafford A.W., et. al. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. // Acta Physiol. – 2008 – Vol.21, №3. P. 194.
156. Gu L., Okada Y., Clinton S.K., et. al. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor-deficient mice. // Mol Cell – 1998 .№2. - P.275–281.

157. [Guo Y.](#), [Lip G.Y.](#), [Apostolakis S.](#), et. al. Inflammation in atrial fibrillation. // [J Am Coll Cardiol](#). - 2012 Dec. - Vol.70, №60 (22). - P.2263.
158. Gutierrez C., Blanchard D.G., et. al. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. // *Am Fam Physician*. – 2011. – Vol.68, №83(1). - P.61.
159. [Hagens V.E.](#), [Van Veldhuisen D.J.](#), [Kamp O.](#), et. al. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study. // [Heart Rhythm](#). - 2005 Jan. №2 (1). - P.19-24.
160. Hagiwara, N., et. al. Inflammation and atrial fibrillation. // *Circ. J.* – 2010. №74. - P.246–247.
161. [Hasanović A.](#), [Mornjaković Z.](#), [Pikula B.](#), et. al. Morphologic findings of the ischemic myocardium. // [Bosn J Basic Med Sci](#). - 2006 Feb. – Vol.5, №6(1). - P.82.
162. Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D., et. al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. // *Lancet* – 1997. Vol.6, - P.349:462.
163. [Hermida J.](#), [Lopez F.L.](#), [Montes R.](#) et.al. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities // [Am J Cardiol](#). – 2012. - Vol. 109(1). P. 95-9.
164. Herpel E., Pritsch M., Koch A., et. al. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end-stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy. // *Histopathology*. – 2006. №48. - P.736–747.
165. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. // *Eur Heart J* - 2013.
166. Hinescu M.E., Gherghiceanu M., Mandache E., et. al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and

- immunohistochemical characterization. // J. Cell. Mol. Med. – 2010. №10. - P.243–257.
167. Hlatky M.A., Ashley E., Quertermous T., et. al.. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease. // Am Heart J – 2007. Vol.51, №154. - P.1045.
 168. [Hou Z.H.](#), [Lu B.](#), [Gao Y.](#), et. al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with nonobstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomographic angiography. // [Acad Radiol.](#) - 2013 Jan. Vol.31, №20 (1). P.25.
 169. [Huikuri H.V.](#), [Stein P.K.](#), et. al. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients // [Prog. Cardiovasc. Dis.](#) – 2013. - Sep-Oct; 56(2). – P.153-159.
 170. [Huxley R.R.](#), [Lopez F.L.](#), [MacLehose R.F.](#), et. al. Novel association between plasma matrix metalloproteinase-9 and risk of incident atrial fibrillation in a case-cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study. // [PLoS One.](#) – 2013. Vol.52, №8 (3). - P.590.
 171. Ichiki H., Orihara K., Hamasaki S. et al. The role of infection in the development of non-valvular atrial fibrillation: up-regulation of Toll-like receptor 2 expression levels on monocytes. // J Cardiol – 2009. Vol.35, №53. - P.127.
 172. Inokubo Y., Hanada H., et. al. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. // Am Heart J – 2001 - №17. - P141 - 211.
 173. Inoue T., Kato T., Uchida T., et. al. Local Release of C-reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting. // J Am Coll Cardiol – 2005. Vol.45, №46. - P.239.

174. Inoue T., Komoda H., Nonaka M., et. al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease. // *Int J Cardiol* – 2008. Vol.25, №124. - P.319.
175. Inoue T., Uchida T., Yagchi I., et. al. Stent-induced expression and activation of the leukocyte Integrin Mac-1 is associated with neointimal thickening and restenosis. // *Circulation* – 2003. №107. - P.1757–1763.
176. Ishikawa T., Hatakeyama K., Imamura T., et. al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. // *Am J Cardiol* – 2003. Vol.92, №91. - P.287.
177. [Ishizu T.](#), [Seo Y.](#), [Kameda Y.](#), et. al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease.// [Hypertension](#). - 2014 Mar. Vol.6, №63 (3). - P.500.
178. Issac T., Dokainish H., Lakkis N, et. al. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. – Vol.50, №21. – P.2021-2028.
179. Issac T.T., Dokainish H., Lakkis N.M., et. al. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. // *J Am Coll Cardiol*. – 2007. №50 (21). - P.2021–2028.
180. [Ito K.](#), [Date T.](#), [Ikegami M.](#), et. al. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria. // [PLoS One](#). - 2013 Jun. №8(6). - P.13.
181. Iwasaki Y. K., Nishida K., Kato, T., et. al. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. // *Circulation* – 2011. №124. - P.2264–2274.
182. Jais P., Cauchemez B., Macle L., et al. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. // *Circulation* - 2008. - Vol.505, №118. - P.2498.
183. James S.K., Armstong P., Barnathan E., et. al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and

- myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. // J Am Coll Cardiol – 2003. - Vol.24, №51. - P.916.
184. Janicki J.S., Brower G.L., Gardner J.D., et. al. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling. // Heart Fail Rev. - 2004. - №9. - P.33–42.
185. [Jguirim-Souissi I.](#), [Jelassi A.](#), [Addad F.](#), et. al. Plasma metalloproteinase-12 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels and presence, severity, and outcome of coronary artery disease. // [Am J Cardiol.](#) - 2007 Jul. - Vol.7, №100(1). - P.23.
186. John B.T., Tamarappoo B.K., Titus J.L., et. al. Global remodeling of the ventricular interstitium in idiopathic myocardial fibrosis and sudden cardiac death. // Heart Rhythm – 2004. №1. - P.141–149.
187. Jugdutt, B. I., et. al. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? // Circulation – 2002. №108. - P.1395–1403.
188. [Kaireviciute D.](#), [Blann A.D.](#), [Balakrishnan B.](#), et. al. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients. // [Thromb Haemost.](#) - 2010 Jul. - Vol.7, №104(1). - P.122.
189. Kaireviciute D., Lip G.Y., Balakrishnan B., et al. Intracardiac expression of markers of endothelial damage/dysfunction, inflammation, thrombosis, and tissue remodeling, and the development of postoperative atrial fibrillation. // J Thromb Haemos – 2011. – Vol.9, №52. - P.2345.
190. Kalesnikoff J., Galli S.J., et. al. New developments in mast cell biology. // Nat Immunol. – 2008. №9(11). - P.1215–1223.
191. [Kalogeropoulos A.S.](#), [Tsiodras S.](#), [Rigopoulos A.G.](#), et. al. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. // [BMC Cardiovasc Disord.](#) - 2011 Dec. – Vol. 77, № 28. - P.11.

192. [Ke D.](#), [Xu C.X.](#), [Zhang J.C.](#), et. al. Changes in gelatinases expression and activity in human atria during atrial fibrillation. [Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi](#). 2005 Feb;33(2):137-42.
193. Kerr C.R., Humphries K.H., et. al. Talajic Met al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. // *Am Heart J* – 2005. №149. - P.489.
194. Khan R., Sheppard R., et. al. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and arrhythmia // *Immunology*. – 2006. - Vol.118. – P.10–24.
195. Kim S., Choisy S., Barman P., et al. Atrial remodeling and the substrate for atrial fibrillation in rat hearts with elevated afterload // *Circ Arrhythm Electrophysiol*. – 2011. – Vol.4, №5. – P.761-769.
196. Klein W.W., et. al. Arrhythmias in inflammatory heart disease. // *Wien Klin Wochenschr* - 1975. №87. - P.465.
197. [Kneip C.F.](#), [Mallet R.T.](#), [Williams A.G.](#) et al. Vagal modulation of heart rate variability during atrial fibrillation in pigs // [Exp. Biol. Med. \(Maywood\)](#). – 2010. -Aug; 235 (8). – P. 1007-1014.
198. [Koenig W.](#), et. al. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. // [Int J Cardiol](#). - 2013 Oct. – Vol.34, №15. - P.5126.
199. Kohl P., et. al. Heterogeneous cell coupling in the heart: an electrophysiological role for fibroblasts. // *Circ Res* – 2003. №93. - P.381-383.
200. Koike T., Shimada T., Fujii Y. et al. Up-regulation of TFF1 (pS2) expression by TNF-alpha in gastric epithelial cells // *J. Gastroenterol. Hepatol*. – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 936-942.
201. Kolditz D.P., Wijffels M.C., Blom N.A., et. al. Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways. // *Circulation* – 2008. №117. - P.1508-1517.

202. [Kones R.](#), et. al. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. // A comprehensive survey. [Drug Des Devel Ther.](#) – 2011 - Vol.5, №80. - P345.
203. [Kong H.](#), [Qian Y.S.](#), [Tang X.F.](#) et. al. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese // [Hypertens Res.](#) – 2012. - Vol. 35(10). - P. 1019-23.
204. Korantzopoulos P., Kolettis T., Siogas K., et. al. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. // *Med Sci Monit.* -2003. №9. - P.225–229.
205. Koren M.J., Devereux R.B., Casale P.N., et. al. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. // *Ann Intern Med* - 1991. №114. - P.345–352
206. Kostin, S., Klein, G., Szalay, Z., et. al. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients. // *Cardiovasc. Res.* – 2002. №54. - P.361–379.
207. Krenning G., Zeisberg E.M., Kalluri R., et. al. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. // *J Cell Physiol* – 2010. №225. - P.631-637.
208. [Kucharska E.](#), et. al. Arterial hypertension in elderly patients - from pathophysiology to rational treatment. // [Przegl Lek.](#) – 2013. - Vol.7, №70(4). - P15.
209. [Kumar S.](#), [Teh A.W.](#), [Medi C.](#), et. al. Atrial remodeling in varying clinical substrates within beating human hearts: relevance to atrial fibrillation. // [Prog Biophys Mol Biol.](#) - 2012 Oct-Nov. – Vol.94, №110 (2-3). - P.278.
210. Lakhan S.E., Harle L., et. al. Cardiac fibrosis in the elderly, normotensive athlete: case report and review of the literature. // *Diagnostic Pathology* – 2008. №3. - P.12-17.

211. Lamirault G., et al. Gene expression profile associated with chronic atrial fibrillation and underlying valvular heart disease in man. // J Mol Cell Cardiol. – 2006. №40(1). - P.173–184.
212. Lappega K.T., Rd A., Hovland A. M., et. al. Atrial Fibrillation: Inflammation in Disguise? // [Scandinavian Journal of Immunology](#) – 2013. – [Vol.78, №2](#). - P.112-119.
213. Lappegård K.T., Pop-Purceanu M., Heerde W., et. al. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy. // Journal of Neuroinflammation – 2013. - P.78.
214. [Lau Y.F.](#), [Yiu K.H.](#), [Siu C.W.](#), et. al. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. // [J Hum Hypertens](#). - 2012 Oct. – Vol.9, №26 (10). - P.563.
215. Laurent G.J., et. al. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. // Am J Physiol. – 1987. №9. - P.252.
216. Lee K. W., Everett T. H., Rahmutula D., et. al. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure. // Circulation – 2006. №114, - P.1703–1712.
217. Leonetti G., Cuspidi C., et. al. Heart and vascular changes in hypertension. // J Hypertens - 1995. №13. - P.29–34.
218. [Li J.](#), [Solus J.](#), [Chen Q.](#) et. al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation // [Heart Rhythm](#). – 2010. - Vol. 7(4). - P. 438-444.
219. [Li M.](#), [Cai R.L.](#), [Sun X.](#), et.al. Effects of electroacupuncture intervention on blood lipid levels and expression of CD 40 L and MMP-9 in the coronary artery tissue in coronary heart disease rats. // [Zhen Ci Yan Jiu](#). - 2013. – Vol.8, №38 (2). - P.123.
220. [Li M.](#), [Yang G.](#), [Xie B.](#), et. al. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. // [J Int Med Res](#). - 2014 Feb. – Vol.30, №42 (1). - P.224.

221. [Li X.](#), [Ma C.](#), [Dong J.](#), et. al. The fibrosis and atrial fibrillation: is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation. // [Med Hypotheses](#). – 2008. – Vol. 9, №70 (2). - P.317.
222. Li Y. Y., McTiernan C. F., Feldman A. M., et.al. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. // *Cardiovasc. Res.* – 2002. №46. - P.214–224.
223. LiaoJ.K., et. al, Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. // *Int J Cardiol* – 2002. – Vol.5, №86. - P.18.
224. Libby P., et. al. Changing concepts of atherogenesis. // *J Intern Med* – 2000. №24. - P.349–358.
225. Libby P., Ridker P.M., Maseri. A, et. al. Inflammation and atherosclerosis. // *Circulation* – 2002. №105. - P.1135–1143.
226. [Liew R.](#), [Khairunnisa K.](#), [Gu Y.](#), et. al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. // [Circ J](#). – 2013. - Vol.9, №77 (5). - P.1171.
227. [Lijnen P.J.](#), [Maharani T.](#), [Finahari N.](#), et. al. Serum collagen markers and heart failure. // [Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets](#). - 2012 Sep. – Vol.5, №12(1). - P.51.
228. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta // *Mol Genet Metab* - Vol. 71. – P. 418–435.
229. [Lim C.S.](#), [Shalhoub J.](#), [Gohel M.S.](#), et. al. Matrix metalloproteinases in vascular disease--a potential therapeutic target. // [Curr Vasc Pharmacol](#). - 2010 Jan. Vol.85, №8(1). - P.75-85.
230. Lin C. S., Pan, C. H., et. al. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2006. №65. - P.1489–1508.
231. [Lin Y.H.](#), [Lin C.](#), [Lo M.T.](#) et al. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in

- heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death // [Clin. Chem. Lab. Med.](#) – 2010. - №12; 48(12). - 1821-1827.
232. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G., et. al. TIMP-1. A marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. // *Hypertension* – 2002. №40. - P.136–141.
233. Ling L.H., Kistler P.M., Ellims A.H., et. al. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. // *J Am Coll Cardiol* – 2012.- Vol.8, №60. - P.2402.
234. Lip G.Y., Patel J.V., Hughes E., et. al. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. // *Stroke* – 2007. – Vol.37, №38. - P.1229.
235. [Longenecker J.C.](#), [Zubaid M.](#), [Johny K.V.](#) et al. Association of low heart rate variability with atherosclerotic cardiovascular disease in hemodialysis patients // [Med. Princ. Pract.](#) – 2009. - №18 (2). - P. 85-92.
236. López B., González A., Beaumont J., et. al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. // *J Am Coll Cardiol.* – 2007. №50. - P.859–867.
237. López B., González A., Querejeta R., et. al. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensives with heart failure. // *J Am Coll Cardiol.* - 2006. №48. - P.89–96
238. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., et. al. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. // *J Hypertens* – 2005. №23. - P.1445–1451.

239. Lopez-Candales A., et. al. Is the presence of interatrial septal hypertrophy a marker for atrial fibrillation in the elderly? // Am. J. Geriatr. Cardiol. - 2002. - Vol.11 (6). - P. 399-403.
240. Loricchio M.L., Cianfrocca C., Pasceri V. et al. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. // Am J Cardiol – 2007. Vol.4, №99. - P.1421.
241. [Macías-Blanco C.](#), [Fatela-Cantillo D.](#), [Jiménez-Jiménez L.](#), et. al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. // [Med Clin \(Barc\)](#). - 2012 Feb. - Vol.25, №138 (4). - P.139.
242. [Mahemuti A.](#), [Abudureheman K.](#), [Schiele F.](#), et. al. Association between inflammatory markers, hemostatic markers, and traditional risk factors on coronary artery spasm in patients with normal coronary angiography. // [J Interv Cardiol](#). - 2014 Feb. - Vol.35, №27 (1). - P.29-35.
243. [Mahto S.](#), [Sharma S.B.](#), [Dwivedi S.](#), et. al. Biomarkers for early detection of risk in female patients with coronary artery disease: pilot study. // [J Assoc Physicians India](#). - 2013 May. – Vol.9, №61 (5). - P.317.
244. [Manolis A.J.](#), [Rosei E.A.](#), [Coca A.](#), et. al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. // [J Hypertens](#). - 2012 Feb. – Vol.52, №30(2). - P239.
245. Mantovani A., Bussolino F., Dejana E., et. al. Cytokine regulation of endothelial cell function. // Fed Am Soc Exp Biol J -1992. №6. - P.2591–2599.
246. [Marchesi C.](#), [Dentali F.](#), [Nicolini E.](#), et. al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. // [J Hypertens](#). - 2012 Jan. – Vol.16, №30 (1). - P.3-16.

247. Marcus G., Smith L., Ordovas K., et al. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation // *Heart Rhythm*. - 2010. - №7. - P.149-154.
248. Margaglione M., Cappucci G., Colaizzo D., et. al. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* – 2000. №20. - P.198—203.
249. Martos R., Baugh J., Ledwidge M., et. al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover. // *Eur J Heart Fail*. – 2009. №11. - P.191–197.
250. Mathew R., Karp C.M., Beaudoin B., et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 // *Cell*. – 2009. – Vol. 137, № 6. – P. 1062-1075.
251. [Mattioli A.V.](#), [Pennella S.](#), [Demaria F.](#), et. al. Atrial Remodeling in Pregnant Hypertensive Women: Comparison between Chronic and Gestational Hypertension. // [Open Cardiovasc Med J](#). – 2012. №6. - P.9-14.
252. [Mc Dowell K.S.](#), [Vadakkumpadan F.](#), [Blake R.](#), et al. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation // [Biophys J](#). – 2013. – 104 (12). – P. 2764-2773.
253. [Menezes A.R.](#), [Lavie C.J.](#), [DiNicolantonio J.J.](#), et. al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies. // [Mayo Clin Proc](#). - 2013 Apr. №88 (4). - P.394-409.
254. Metz M., Grimbaldston M.A., Nakae S., et. al. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation. // *Immunol Rev*. – 2007. №217. - P.304–328.
255. Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., et. al. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. // *Journal of the American College of Cardiology* - 2011. №57(8). - P.891-903.

256. Mewton N., Liu C.Y., Croisille P., et. al. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American // College of Cardiology* – 2011. №57(8). - P.891-903.
257. Minami M., Kobayashi Y., Toyokawa S., et. al. Risk factors for new-onset atrial fibrillation during routine medical checkups of Japanese male workers. // *Int Heart J.* – 2009. №50(4). - P.457–464.
258. [Mishra A.](#), [Srivastava A.](#), [Mittal T.](#), et. al. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients. // [Clin Chim Acta.](#) - 2012 Oct. – Vol.74, №413 (19-20). - P.1668.
259. Mitchell G.F., Vasan R.S., Keyes M.J., et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. // *JAMA.* – 2007. №297 (7). - P.709–715.
260. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J., et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. // *Circulation.* – 2006. №114(2). - P.119–125.
261. Moe G. W., Laurent G., Dumanovskaia L., et. al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure. // *J. Card. Fail.* – 2002. №14, - P.768–776.
262. [Mora S.](#), [Musunuru K.](#), [Blumenthal R.S.](#), et. al. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines. // [Clin Chem.](#) - 2009 Feb. - Vol. 28, №55 (2). - P.219.
263. Moreno P.R., Bernardi V.H., López-Cuellar J., et. al. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. // *Circulation* – 1996. №9. - P.3090–3097
264. Mott J. D., and Werb Z, et. al.. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2002. №16. P.558–564.

265. [Mukherjee R.](#), [Akar J.G.](#), [Wharton J.M.](#), et. al. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion. // [J Cardiovasc Transl Res.](#) - 2013 Aug. – Vol. 35, №6(4). - P.528.
266. [Mukherjee R.](#), [Herron A.R.](#), [Lowry A.S.](#) et. al. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation // [Am J Cardiol.](#) 2006. - Vol. 97(4). – P. 532-537.
267. Nakamura Y., et al. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis. // *Thromb Res.* – 2003. №111 (3). - P.137–142.
268. [Nakano Y.](#), [Niida S.](#), [Dote K.](#) et. al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation // [J Am Coll Cardiol.](#)- 2004. - №3. – P. 818-25.
269. [Nambi V.](#), [Morrison A.C.](#), [Hoogeveen R.C.](#), et. al. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors do not predict incident coronary artery disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. // [Tex Heart Inst J.](#) – 2008. – Vol. 94, №35(4). - P.388.
270. Nattel S., Burstein B., and Dobrev D., et. al. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications. *Circ.* // *Arrhythm. Electrophysiol.*- 2008. №1. - P.62–73.
271. Nattel S., et. al. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. // *Nature.* – 2002. №68. - P.219–226.
272. Nattel S., et.al. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms. // *Can J Cardiol.* – 2011. №27(1). - P.19–26.
273. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Cardin S., et. al. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. // *Curr. Opin. Cardiol.* - 2005. №20. - P.21–25.

274. Nikfardjam M., Mullner M., Schreiber W., et al. The association between CRP on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction. // J Intern Med – 2000. №247. - P.341–345.
275. Nishida K, et al. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model. // Circulation. – 2011. №123(2). - P.137–146.
276. [O'Donnell D.H.](#), [Abbara S.](#), [Chaithiraphan V.](#), et. al. Imaging of nonischemic cardiomyopathies: imaging protocols and spectra of appearances. // [Radiology](#). - 2012 Feb. – Vol.22, №262 (2). - P.403.
277. Ommen S., Odell J., Stanton M., et. al. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. // N Engl J Med. – 1997. №336. - P.1429–1434.
278. [Onal I.K.](#), [Altun B.](#), [Onal E.D.](#), et. al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment. // [Eur J Intern Med](#). - 2009 Jul. - Vol.72, №20 (4). - P.369.
279. Opie L.H., Commerford P.J., Gersh B.J., et. al. Controversies in ventricular remodelling // 2006. – Lancet. – V. 367. – P.356–367.
280. [Opstad T.B.](#), [Pettersen A.Å.](#), [Arnesen H.](#), et. al. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 -1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients. // [PLoS One](#). - 2013 Sep. №8(9). - P.5.
281. Oral H., Pappone C., Chugh A., et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation. // N Engl J Med – 2006. – Vol.41, №354. - P.934.
282. Ozdemir O., Gundogdu F., Karakelleoglu S., et. al. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin- 6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris. // Coron Artery Dis – 2008. Vol.9, №19. - P.15.
283. Pappone C., Augello G., Sala S., et al. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug

- therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study. // J Am Coll Cardiol – 2006. – Vol.7, №48. - P.2340.
284. Patel P., Dokainish H., Tsai P., et al. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation // J Cardiovasc Electrophysiol. – 2010. - Vol. 21, №9. – P.1064-1070.
 285. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., et. al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice:a statement of healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. // Circulation – 2003. №107. - P.499—511.
 286. Pellman J., Lyon R. C., and Sheikh, F., et. al. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2001. №48. - P.461–467.
 287. Pena J.M., Macfadyen J., Glynn R.J., et. al. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. // Eur Heart J – 2012. №33. - P.531.
 288. [Peperstraete B.](#), et. al. Management of comorbidities in heart failure. // [Rev Med Brux.](#) - 2013 May-Jun. - Vol.62, №34 (3). – P.154.
 289. [Perkiömäki J.](#), [Ukkola O.](#), [Kiviniemi A.](#) et. al. Heart Rate Variability Findings as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population // [J Cardiovasc Electrophysiol.](#) – 2014. - Mar 6.
 290. [Polyakova V.](#), [Miyagawa S.](#), [Szalay Z.](#), et. al. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation // [J Cell Mol Med.](#) – 2008. - Vol. 12(1). – P. 189-208.
 291. Porter K.E., Turner N.A, et. al. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. // Pharmacol Ther – 2009. №123. - P.255-278.
 292. Psychari S., Apostolou T., et. al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. // Am J Cardiol. – 2005. №95. - P.764–767.

293. [Qamar A.](#), [Rader D.J.](#), et. al. Effect of interleukin 1 β inhibition in cardiovascular disease. // [Curr Opin Lipidol.](#) - 2012 Dec. – Vol.53, №23 (6). - P.548.
294. Qiao J.H., Tripathi J., Mishra N.K., et. al. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. // *Am J Pathol* – 1997. №150. - P.1687-1699.
295. [Qu Y.C.](#), [Du Y.M.](#), [Wu S.L.](#), et. al. Activated nuclear factor-kappa B and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation // [Scand Cardiovasc J.](#) – 2009. - Vol. 43(5). – P. 292-297.
296. Querejeta R., López B., González A., et. al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. // *Circulation.* – 2004. №110. - P.1263–1268.
297. Querejeta R., Varo N., Lopez B., et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. // *Circulation* – 2000. №101. - P.1729–1735.
298. Ridker P., Rifai N., Pfeffer M., et. al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of coronary events after myocardial infarction. // *Circulation* – 2000. – Vol.53, №101. - P.2149.
299. Ridker P., Rifai N., Stampfer M.J., et. al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. // *Circulation* – 2000. - Vol.72, №101. - P.1762.
300. [Ridker P.M.](#), [Silvertown J.D.](#), et. al. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. // [J Periodontol.](#) - 2008 Aug. Vol.51, №79(8). P.1544.
301. Rosenkranz S., Flesch M., Amann K. et al. Alterations of beta-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - Vol. 283. - P.1253–1262.
302. [Rosenthal T.](#), et. al. The effect of migration on hypertension and other cardiovascular risk factors: a review. // [J Am Soc Hypertens.](#) - 2014 Jan. – Vol.5, № 2. - P.1711.

303. Rosiak M., Dziuba M., Chudzik M., et al. Risk factors for atrial fibrillation: not always severe heart disease, not always so “lonely”. // *Cardiol J.* – 2010. №17(5). - P.437–442.
304. Rossi M.A., et. al. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. // *Med Sci Monit* – 2001. №7. - P.820–832.
305. Rossi M.A., et. al. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. // *J Hypertens* – 2008. №16. - P.1031–1041.
306. [Rudolf J.](#), [Lewandowski K.B.](#), et. al. Cholesterol, Lipoproteins, High-sensitivity C-reactive Protein, and Other Risk Factors for Atherosclerosis. // [Clin Lab Med.](#) - 2014 Mar. №34 (1). - P.113-127.
307. Rudolph V., Andrié R. P., Rudolph, et. al. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. // *Nat. Med.* – 2010. №16. - P.470–474.
308. Rus H.G., Vlaicu R., Niculescu F, et. al. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. // *Atherosclerosis* – 1996. №127. - P.263–271.
309. Rus H.G., Vlaicu R., Niculescu F., et. al. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. // *Atherosclerosis* – 1996. - Vol.71. №127. - P.263.
310. Saito T., Tamura K., Uchida D., et. al. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease. // *Circ.* – 2007. №71. - P.70–78.
311. [Sánchez-Quintana D.](#), [López-Mínguez J.R.](#), et. al. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. // [Curr Cardiol Rev.](#) – 2012. – Vol.26, №8(4). – P.310.
312. [Sasaki N.](#), [Okumura Y.](#), [Watanabe I.](#), et. al. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial

- fibrillation ablation // [J Interv Card Electrophysiol](#). – 2014. - Vol. 20. - [Epub ahead of print].
313. Sata N., Hamada N., Horinouchi T., et al. C-reactive protein and atrial fibrillation: Is inflammation a consequence or cause of atrial fibrillation? // *Jpn Heart J* – 2004. №4. - P.441–445.
 314. Savelieva I., and Camm J., et. al. Update on atrial fibrillation: part I. // *Clin. Cardiol.* – 2008. №31. - P.55–62.
 315. [Sayols-Baixeras S.](#), [Lluís-Ganella C.](#), [Lucas G.](#), et. al. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. // [Appl Clin Genet](#). - 2014 Jan. – Vol.32, №16. - P.7-15.
 316. Schieffer B., Schieffer E., Hilfiker-Kleiner D., et. al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque stability. // *Circulation* – 2000. - Vol.8, №101. - P.1372.
 317. [Schuster A.](#), [Morton G.](#), [Chiribiri A.](#), et. al. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. // [J Am Coll Cardiol](#). - 2012 Jan. – Vol.70, №59(4). - P.359.
 318. [Seaborn G.E.](#), [Todd K.](#), [Michael K.A.](#) et al. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation. // [Ann Noninvasive Electrocardiol](#). – 2014. – №19 (1) - P. 23-33.
 319. [Sosnowski M.](#), [Macfarlane P.W.](#), [Tendera M.](#), et. al. Determinants of a reduced heart rate variability in chronic atrial fibrillation // [Ann Noninvasive Electrocardiol](#). – 2011. №16 (4). – P.321-326.
 320. Souders C.A., Bowers S.L., Baudino T.A., et. al. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. // *Circ Res* – 2009. №105. - P.1164-1176.
 321. [Spagnoli L.G.](#), [Bonanno E.](#), [Mauriello A.](#), et. al.. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction. // [J Am Coll Cardiol](#). - 2002. – Vol. 88, №40(9). - P.1579.

322. Sperr W.R., et al. The human cardiac mast cell: localization, isolation, phenotype, and functional characterization. // *Blood*. – 1994. №84(11). - P.3876–3884.
323. Spinale F.G., et. al. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. // *Physiol Rev*. – 2007. №87. - P.1285–1342.
324. [Springall R.](#), [Amezcu-Guerra L.M.](#), [Gonzalez-Pacheco H.](#), et. al. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease. // [PLoS One](#). - 2013. - Vol.12, №8 (8). - P.722.
325. Stary H.C., et. al. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. // *Arteriosclerosis*. – 1989. №9. - P. 119–132.
326. Stefanadi E., Tousoulis D., Androulakis E., et al. Inflammatory markers in essential hypertension: potential clinical implications // *Curr Vasc Pharmacol*. - 2010. – Vol.8, №4. – P. 509-516.
327. Sun J., et al. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines. // *Nat Med*. – 2007. №13(6). - P.719–724.
328. Sun Y., Weber K.T., et. al. Animal models of cardiac fibrosis // *Methods Mol Med*. – 2005. - Vol. 117. – P.273–290.
329. [Sundström J.](#), [Vasan R.S.](#), et. al. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. // [Curr Opin Lipidol](#). - 2006 Feb. №17(1). - P.45-53.
330. [Swartz M.F.](#), [Fink G.W.](#), [Sarwar M.F.](#), et. al. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation. // [J Am Coll Cardiol](#). - 2012 Oct. №60 (18). - P.1799-1806.
331. Swynghedauw B., et. al. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. // *Physiol. Rev*. – 1999. №79. - P.215–262.

332. Takahashi K., Yamanaka S., et. al. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. // Cell – 2006. №126. - P.663-676.
333. Tanaka R., Spinale F.G., Crawford F.A., et. al. Effect of chronic supraventricular tachycardia on left ventricular function and structure in newborn pigs. // J Am Coll Cardiol - 1992 Dec. – Vol.60, №20 (7). - P.1650.
334. [Tanindi A.](#), [Sahinarslan A.](#), [Elbeg S.](#), [Cemri M.](#) Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. // [Open Cardiovasc Med J](#). – 2011 – Vol.6, №5. - P.110.
335. [Tanus-Santos J.E.](#), et. al. Matrix metalloproteinases: a target in in-stent restenosis. // [Cardiology](#). – 2013. №124(1). - P.49-50.
336. [Tarr G.P.](#), [Williams M.J.](#), [Wilkins G.T.](#), et. al. Intra-individual changes of active matrix metalloproteinase-9 are associated with clinical in-stent restenosis of bare metal stents. // [Cardiology](#). – 2013. №124(1). - P.28-35.
337. [Tazelaar H.D.](#), [Edwards W.D.](#), et. al. Pathology of cardiac transplantation: recipient hearts (chronic heart failure) and donor hearts (acute and chronic rejection). // [Mayo Clin Proc.](#)- 1992 Jul. – Vol. 9, №67(7). - P.685.
338. [Tim T.](#), [Issac](#), et. al. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Published Data. // [Journal of the American College of Cardiology](#) – 2007. - Vol.50, №21. - P.2021–2028.
339. [Tona F.](#), [Serra R.](#), [Di Ascenzo L.](#), et. al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. // [Nutr Metab Cardiovasc Dis](#). – 2013. – Vol. 6, №13. - P.273-274.
340. [Torun D.](#), [Ozelsancak R.](#), [Yiğit F.](#), [Micozkadıoğlu H.](#) Increased inflammatory markers are associated with obesity and not with target organ damage in newly diagnosed untreated essential hypertensive patients // [Clin Exp Hypertens](#). – 2012. - Vol. 34(3). P. 171-5.

341. [Tretjakovs P.](#), [Jurka A.](#), [Bormane I.](#), et. al. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina. // [Clin Chim Acta](#). – 2012. – Vol.9, №18. - P.413.
342. Tsang T. S., Petty G. W., Barnes M. E., et. al. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. №42. - P.93–100.
343. [Tziakas D.N.](#), [Chalikias G.K.](#), [Papanas N.](#), et. al. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation. // [Europace](#). – 2007. – Vol.96, №9(8). - P.589.
344. [Van Brakel T.J.](#), [van der Krieken T.](#), [Westra S.W.](#), et. al. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease // [J. Interv. Card. Electrophysiol.](#) – 2013. - № 38(2). – P.85-93.
345. Vasquez C., Benamer N., and Morley G. E., et. al. The cardiac fibroblast: functional and electrophysiological considerations in healthy and diseased hearts. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2007. №57. - P.380–388.
346. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R., et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41, №2. – P.218-223.
347. Verheule S., et al. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation. // *Circulation*. – 2003. №107(20). - P.2615–2622.
348. Verheule S., Sato T., Everett T., et. al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. // *Circ. Res.* – 2004. №94. - P.1458–1465.
349. Verheule S., Sato T., Everett T., et. al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. // *Circ. Res.* – 2004. №94. - P.1458–1465.

350. [Von Vietinghoff S.](#), [Ley K.](#), et. al. Interleukin 17 in vascular inflammation. // [Cytokine Growth Factor Rev.](#) – 2010. – Vol.9, №21(6). - P.463.
351. [Wang M.](#), [Zhang J.](#), [Telljohann R.](#) et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure // [Hypertension.](#) – 2012. – Vol. 4, №2. – P. 459-466.
352. Wang T. J., Massaro J. M., Levy D., et. al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. // JAMA – 2003. №290. - P.1049–1056.
353. [Wang W.](#), [Wu P.S.](#), [Yang X.L.](#), et. al. Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation // [Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.](#) – 2010. - Vol. 30, - P. 1160-1162.
354. Wang Y., Ripa R.S., Johansen J.S., et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease. // Scand Cardiovasc J. – 2008. №42. - P.295–302.
355. [Wang Zuo Lei.](#), et. al. The Correlations between Circulating Levels of Myocardial Collagen Metabolism Markers and the Pattern of Atrial Fibrillation. // [Anhui Medical University.](#) - Master's thesis. - 2011.
356. Watanabe E., Arakawa T., Uchiyama T., et. al. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful electrical cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion. // Int J Cardiol – 2005., №108. - P. 346–353.
357. Wazni O., Martin D., Marrouche N.F., et al. C-Reactive protein level and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. // Heart – 2005. №9. - P.1303–1305.
358. Wazni O., Wilkoff B., Saliba W., et. al. Catheter ablation for atrial fibrillation. // N Engl J Med – 2011. – P.304-365.
359. Weber K.T., et. al. Fibrosis and hypertensive heart disease. // Curr Opin Cardiol – 2000. №15. - P.264–272.

360. [Wen J.](#), [Wen Y.](#), [Zhiliang L.](#), et al. A decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions? // [Heart Vessels](#). – 2013. – Vol.42, №28(2). – P.135.
361. Wijffels M.C., Kirchhof C.J., Dorland J., et.al. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats // *Circulation* -1995. №92. - P.1954–1968.
362. Wilber D.J., Pappone C., Neuzil P., et al. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. // *JAMA* – 2010. №40. – P.303-333.
363. [Wu H.D.](#), [Bai X.](#), [Chen D.M.](#), et. al. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. // [Genet Test Mol Biomarkers](#). – 2013. №17(9). – P.707.
364. Wynn T.A., et. al. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. // *J Pathol*. – 2008. №214. - P.199–210.
365. [Wyse D.G.](#), [Van Gelder I.C.](#), [Ellinor P.T.](#), et. al. Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist? // A "White Paper" of the Journal of the American College of Cardiology. [J Am Coll Cardiol](#). – 2014. №30.
366. Xie Y., Sato D., Garfinkel A., Qu Z., et. al. So little source, so much sink: requirements for after depolarizations to propagate in tissue. // *Biophys. J.* – 2010. №99. – P.1408–1415.
367. Xu J., Cui G., Esmailian F., et. al. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation. // *Circulation* – 2004. №109. – P.363–368.
368. [Xu Y.](#), [Sharma D.](#), [Li G.](#), et. al. Atrial remodeling: new pathophysiological mechanism of atrial fibrillation. // [Med Hypotheses](#). 2013. – Vol.6, №80(1). – P.53.

369. Ylä-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., et. al. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. // *J Clin Invest* – 1989. №84. - P.1086–1095.
370. [Yousuf O.](#), [Mohanty B.D.](#), [Martin S.S.](#), et. al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? // [J Am Coll Cardiol](#). – 2013. №62(5). – P.397-408.
371. Yue L., Xie J., and Nattel S., et. al. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. // *Cardiovasc. Res.* – 2001. №89.- P.744–753.
372. [Yun You Li](#), [Arthur M. Feldman.](#), et. al. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells // [Oxford Journals Medicine](#) *Cardiovasc Res.* – 1999.- Vol. 48, №1. – P. 162-172.
373. [Zhang F.X.](#), [Sun D.P.](#), [Guan N.](#), et. al. Association Between -1562C>T Polymorphism in the Promoter Region of Matrix Metalloproteinase-9 and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. // [Genet Test Mol Biomarkers](#). - 2014 Feb. №18(2). – P.98-105.
374. [Zhang M.](#), [Lu S.](#), [Wu X.](#), et. al. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions. // A 3-year follow-up study. [nt Heart J](#). – 2012. №53(2). - P.85-90.
375. [Zhang W.](#), [Zhong M.](#), [Yang G.R.](#), et. al. Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme // [Cardiovasc Pathol](#). – 2008. - Vol. 17(6). P. 399-409.
376. [Zhang Y.](#), [Mazgalev T.N.](#), et. al. Atrioventricular node functional remodeling induced by atrial fibrillation // [Heart Rhythm](#). – 2012. - №9. – P. 1419-1425.
377. [Zhu H.](#), [Zhang W.](#), [Guo C.H.](#), et. al. Effects of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 of metalloproteinase expression on atrial structural

- remodeling during chronic atrial fibrillation // [Zhonghua Yi Xue Za Zhi](#). - 2005. - Vol.5; 85(1). – P.45-48.
378. [Zhu H.](#), [Zhang W.](#), [Zhong M.](#), et al. Differential gene expression during atrial structural remodeling in human left and right atrial appendages in atrial fibrillation // [Acta Biochim Biophys Sin.](#) – 2011. - Vol. 43(7). – P.535-541.
379. [Zile M.R.](#), [Baicu C.F.](#), [Stroud R.E.](#), et. al. Pressure overload-dependent membrane type 1-matrix metalloproteinase induction: relationship to LV remodeling and fibrosis // [Am. J. Physiol.](#) – 2012. - №4. – P. 1429-1437.
380. [Zile M.R.](#), [Desantis S.M.](#), [Baicu C.F.](#), et. al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure // [Circ Heart Fail.](#) – 2011. – Vol. 4, №3. – P. 246-256.
381. Zourdidakis E., Avanzas P., et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. // *Circulation* – 2004. - Vol.110, №17. - P47–53.