

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ:
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ
МИОКАРДА, МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2016

УДК 616.12-008.313.2
ББК 54.101
С532

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 10 от 10.06.2016 г.).

Авторы: ректор ГрГМУ, чл.-корр. НАН Беларуси, д-р мед. наук,
проф. В. А. Снежицкий;
ассист. 1-й каф. внутренних болезней ГрГМУ,
канд. мед. наук Е. С. Яцкевич.

Рецензенты: зав. каф. кардиологии и ревматологии БелМАПО, д-р мед. наук,
проф. А. М. Пристром;
зав. лабораторией медицинских информационных технологий
РНПЦ «Кардиология», д-р биол. наук, проф А. В. Фролов.

Снежицкий, В. А.

С532 Фибрилляция предсердий: структурно-функциональное ремоделирование миокарда, молекулярно-генетические особенности и прогноз клинического течения : монография / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 156 с.
ISBN 978-985-558-744-7.

В монографии приведены данные, касающиеся такой важной проблемы как фибрилляция предсердий, а именно, оценки структурно-функционального ремоделирования предсердий. Приведены данные по этиологии, патогенезу и диагностике фибрилляции предсердий. Описаны методы оценки variability ритма сердца с помощью линейного и нелинейного анализа, определения полиморфизма гена –С344/Т альдостеронсинтазы. Изложены результаты комплексного клинико-инструментального обследования пациентов с фибрилляцией предсердий на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии. Описаны собственные результаты исследования молекулярно-генетических особенностей, а также результаты линейного и нелинейного анализа variability ритма сердца у данных пациентов. Оценено клиническое значение уровня некоторых аминокислот (гомоцистеина, пролина, глицина), а также аппроксимированной энтропии сердечного ритма в оценке прогноза клинического течения ФП. Изучены особенности полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы и уровня альдостеронсинтазы плазмы, их взаимосвязь с риском развития неклапанной фибрилляции предсердий, с наличием гипертрофии левого желудочка.

УДК 616.12-008.313.2
ББК 54.101

ISBN 978-985-558-744-7

© Снежицкий В. А., Яцкевич Е. С., 2016
© ГрГМУ, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1	
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	12
ГЛАВА 2	
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
ГЛАВА 3	
ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	66
ГЛАВА 4	
УРОВНИ ПРОЛИНА, ОКСИПРОЛИНА И ГЛИЦИНА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	80
ГЛАВА 5	
УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	98
ГЛАВА 6	
ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО –С344/Т ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (СУР11В2) И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	119
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК	124
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	150

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АЛТ	аланиновая аминотрансфераза
АПФ	ангиотензин-превращающий фермент
АСТ	аспарагиновая аминотрансфераза
ББ	бета-адреноблокаторы
БСК	болезни системы кровообращения
ВНС	вегетативная нервная система
ВРС	вариабельность ритма сердца
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Ген –С/344Т СУР11В2	–С/344Т ген альдостеронсинтазы
ГЛЖ	гипертрофия левого желудочка
ДИ	доверительный интервал
ЗСЛЖ	толщина задней стенки левого желудочка
иАПФ	ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИФА	иммуноферментный анализ
КДД	конечно-диастолический диаметр левого желудочка
КДО	конечно-диастолический объем левого желудочка
КМЦ	кардиомиоцит
КСД	конечно-систолический диаметр левого желудочка
КСО	конечно-систолический объем левого желудочка
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	систолический размер левого предсердия
МЖП	толщина межжелудочковой перегородки
ОХС	общий холестерол
ПЖ	диаметр правого желудочка
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РААС	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РЧА	радиочастотная абляция
Ca ²⁺	ионы кальция
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания

ССН	стабильная стенокардия напряжения
ССС	сердечно-сосудистая система
ТГ	триглицериды
УО	ударный объем
ФВ	фракция выброса левого желудочка
ФК	функциональный класс
ФП	фибрилляция предсердий
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ	эхокардиография
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭДТА	этилендиамин-тетраацетиловая кислота
ЭКГ	электрокардиограмма
ЭЦМ	экстрацеллюлярный матрикс
ROS	свободные радикалы кислорода
ААР	антиаритмический белок
ApEn	аппроксимированная энтропия сердечного ритма
BNP	мозговой натрийуретический пептид
CYP11B2	альдостеронсинтаза
Cys	цистеин
DFA	детрентный флуктуационный анализ
Gly	глицин
Hcy	общий гомоцистеин
HF	высокочастотный компонент спектра
HHcy	гипергомоцистеинемия
Hpro	оксипролин
LF	низкочастотный компонент спектра
NMDA-R	N-метил-D-аспартат-рецепторы
NO	оксид азота
NS	незначимые различия
NYHA	Нью-Йоркская ассоциация кардиологов
MMP	матриксные металлопротеиназы
Pro	пролин
SampEn	простая энтропия

Эхокардиографические параметры левого предсердия

LA SV 4	ударный объём в 4-камерной позиции
LA SV 2	ударный объём в 2-камерной позиции
LA SV BP	ударный объём для бипланового метода
LASV(A-L)	ударный объём для метода площадь-длина

LA V BPs	объём для бипланового метода в систолу ЛЖ
LA V BPd	объём для бипланового метода в диастолу ЛЖ
LAVd(A-L)	объём для метода площадь-длина в диастолу ЛЖ
LAVs(A-L)	объём для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
LAVsI2	индекс объёма в 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAVsI(A-L)	индекс объёма для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
LAVsI4	индекс объёма в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAVdI4	индекс объёма в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAVdIBP	индекс объёма для бипланового метода в диастолу ЛЖ
LAVsIBP	индекс объёма для бипланового метода в систолу ЛЖ
LAEF4	фракция выброса для 4-камерной позиции
LAEF2	фракция выброса для 2-камерной позиции
LAEFBP	фракция выброса для бипланового метода
LAEF(A-L)	фракция выброса для метода площадь-длина
LADimen2D	передне-задний размер, измеренный в 2D режиме
LAA4d1	длина в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA4s1	длина в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAA2d1	длина в 2-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA2s1	длина в 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAA4d2	площадь в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA4s2	площадь в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAA2d2	площадь в 2-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA2s2	площадь в 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAA4d3	объём в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA4s3	объём в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
LAA2d3	объём в 2-камерной позиции в диастолу ЛЖ
LAA2s3	объём в 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
M/L4max	медиально-латеральный размер в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
A/I 4max	верхне-нижний размер в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
M/L4min	медиально-латеральный размер в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
A/I 4min	верхне-нижний размер в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ

ВВЕДЕНИЕ

В Республике Беларусь, несмотря на положительные изменения показателей деятельности кардиологической службы, эпидемиологическая ситуация по болезням системы кровообращения (БСК) остается сложной. За последние 15 лет показатель смертности от БСК вырос на 8,9% – с 680,7 (1997 г.) до 741,1 (2011 г.) на 100 000 населения, причём общая тенденция к росту показателя сохраняется [23].

Следует признать, что фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой как в Республике Беларусь, так и в мире [57, 80]. Актуальность обусловлена тем, что у большинства пациентов ФП неуклонно прогрессирует с развитием персистирующей или постоянной формы на фоне эволюции основного заболевания [249]. В последнее время активное изучение естественного течения ФП – от бессимптомных форм до необратимой тяжелой аритмии – даёт определенные успехи. Однако попытки замедлить или остановить прогрессирование ФП, которое может быть как следствием основного ССЗ, так и естественного течения самой аритмии, до сих пор ограничены [18, 238].

Согласно статистическим материалам, ФП регистрируют в общей популяции в 0,4% случаев, у госпитальных пациентов – в 2-5%, у лиц старше 65 лет – в 6,2% мужчин и у 4,8% женщин [44, 137, 181]. Среди пожилых людей с заболеваниями сердца ФП имеют 9,1%, то есть каждый 10-11-й; в то время как среди лиц без ССЗ распространенность ФП меньше – 1,6% [33, 200, 250, 264]. У мужчин данная аритмия развивается чаще, чем у женщин. Риск развития ФП составляет около 25% после 40 лет [18, 214].

Точных данных о распространенности ФП в Беларуси нет, так как официальная статистика ориентирована в основном на ССЗ, ассоциированные с ФП. Доказанные факторы риска – артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), клапанная патология сердца, кардиомиопатия, ишемическая болезнь сердца (ИБС) [29, 106, 180, 219].

Динамика стандартизованных показателей смертности от БСК и ИБС является положительной с темпом убыли 10,6 и 2,2%, соответственно, и это свидетельствует о том, что фактор старения населения – решающий в негативной динамике показателя смертности. В связи с увеличением продолжительности жизни, улучшением показателей выживаемости у пациентов с данной патологией очевидным будет значительное увеличение распространенности ФП в будущем [23]. Между тем известно, что данный вид аритмии накладывает существенное бремя расходов на систему здравоохранения [18, 138, 139, 274, 277]. Доля госпитализаций вследствие ФП составляет 1/3 среди всех госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца. Основные причины госпитализаций – острый коронарный синдром (ОКС), декомпенсация сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения и неотложное лечение аритмии [64, 196].

Наличие ФП в анамнезе приводит к инсультам кардиоэмболической природы в 45% случаев, а 15% приходится на долю инфаркта миокарда с тромбозом полости левого желудочка. У 15-30% пациентов с ФП обнаруживается тромбоз ушка левого предсердия (ЛП), что позволяет рассматривать ФП как весьма значимый причинный фактор кардиогенных тромбоэмболий [107]. Клинические признаки инсульта, связанного с ФП, более тяжелые, при этом летальных случаев в 3 раза больше, чем у других пациентов с этим же диагнозом, а у 5% пациентов отмечаются ранние рецидивы [42]. Пароксизмальная ФП увеличивает риск инсульта в той же степени, что и персистирующая [172].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения ФП тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза. Как указывалось выше, аритмические осложнения обычно возникают у пациентов, у которых имеет место структурная перестройка миокарда, чаще всего связанная с ИБС, поэтому изучение механизмов нарушений сердечного ритма, протекающих на фоне ИБС, вызывает особый интерес в связи с их потенциальной опасностью для жизни [197, 251, 254, 283, 289].

В качестве патогенетических механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы [37]. Результаты огромного

количества исследований прояснили многие вопросы патофизиологии ФП, с основным акцентом на предсердное ремоделирование, электрофизиологические, биохимические и структурные аспекты которого всё же до конца не изучены [125].

Морфологическим субстратом ремоделирования являются процессы, происходящие на всех уровнях структурной организации сердца. Это активация определенных участков генома, молекулярные, клеточные, интерстициальные изменения, клинически выражающиеся в изменениях размера, формы и функциональных возможностей сердца в ответ на действие патологического фактора. На процесс ремоделирования влияют гемодинамические условия, нейрогормональная активация и ряд других факторов, которые в настоящее время активно изучаются [239].

Среди всего многообразия используемых в медицинской науке и практике биомаркеров, позволяющих оценить и прогнозировать у пациента развитие ХСН в результате ФП, а также риски связанных с ней неблагоприятных событий, эффективность лечения, особое внимание уделяется мозговому натрийуретическому пептиду (BNP) [1] и гомоцистеину (Hcy) [14, 24, 51].

Показано, что высокий уровень BNP имеет место при разных формах ФП [228], а Hcy является независимым модифицируемым фактором риска ССЗ. В ряде исследований показана взаимосвязь уровня Hcy со структурой миокарда, его сократительной функцией и функциональным классом сердечной недостаточности [28, 38]. Однако существует ограниченное количество клинических данных, отражающих взаимосвязь Hcy и ФП, а также его влияние на структурное и электрофизиологическое ремоделирование. До настоящего времени ведется обсуждение того, является гипергомоцистеинемия (HHcy) причиной или следствием ССЗ [157, 259].

В качестве важного фактора, способствующего процессам патологического ремоделирования миокарда при ФП, современными исследователями рассматривается повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [239]. В последние годы активно изучается роль повышенного уровня альдостерона в патогенезе ФП [199, 220]. На данный момент существуют ограниченные клинические сведения о его причастности к развитию и поддержанию ФП. Известны следующие

механизмы проаритмического действия повышенного уровня альдостерона: фиброз предсердий, апоптоз, гипертрофия, воспаление, трансформация внеклеточного матрикса [122, 123, 211]. Поэтому особое внимание приковано к действию антагонистов альдостерона (АА) на патогенетическое лечение ФП, в том числе и на процессы ремоделирования [128, 129, 153]. Однако место АА при ФП ещё окончательно не определено. Дальнейшие клинические испытания препаратов этой группы позволят определить необходимость их включения в протоколы терапии.

Неинвазивные скрининговые тесты и исследования, направленные на поиск наиболее значимых маркеров риска ФП, также остаются приоритетными по сей день [222].

Особое место в диагностике функционального состояния миокарда занимает оценка показателей variability ритма сердца (ВРС), которая может быть использована для прогнозирования течения ФП: частоты возникновения пароксизмов, их характера и вероятности развития постоянной формы. Представляют интерес сообщения об изменениях вегетативной нервной системы (ВНС) перед началом пароксизма ФП по данным анализа ВРС [53, 114, 130, 164, 182, 276].

Однако необходимо помнить о неоднозначной на сегодняшний день физиологической интерпретации показателей ВРС. Это во многом обусловлено сложным взаимодействием симпатической и парасимпатической ВНС, гуморальными факторами, оказывающими влияние на работу сердца [25, 183]. Формирование картины ВРС во многом определяет не только тонус ВНС, но и состояние миокарда, проводящей системы сердца, что особо существенно именно у пациентов с ФП. Поэтому все активнее развиваются новые методы анализа ВРС, такие как нелинейный анализ (non-linear analysis) и волновое преобразование (Wavelet transformation) [131, 202, 218, 232, 246, 265]. Развитие этих методов продиктовано тем, что традиционный анализ ВРС не в состоянии интерпретировать всю сложность регуляции сердечного ритма. Представляют интерес исследования по сравнению традиционных и новых методов анализа ВРС [63].

Степень риска развития ФП у каждого пациента разная и с определенной долей вероятности может быть оценена на основании комплексного клинико-инструментального обследования,

включающего и генетические аспекты. Значимая роль наследственности в развитии ФП также неоспорима. Около трети случаев ФП развивается при отсутствии явного заболевания сердца, то есть отсутствие структурной патологии миокарда не исключает полностью вероятность развития аритмии [99].

Однако скринингу генов предрасположенности, изучению их полиморфизма не так давно стало уделяться пристальное внимание. Цель этих исследований – идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за возникновение острых форм ФП, но и факторы, отвечающие за её хронизацию. В качестве одного из кандидатов рассматривается ген альдостеронсинтазы (–С344/Т СУР11В2) [91]. В соответствии с исследованием Casiglia [126], некоторыми предыдущими публикациями [90, 293] описано повышение альдостерон-ренинового соотношения у носителей Т-аллели.

Настоящее исследование посвящено изучению особенностей структурно-функционального ремоделирования предсердий при ФП, их взаимосвязи с некоторыми биомаркерами, спектром аминокислотного состава, показателями ВРС, а также выявлению генетической предрасположенности к ФП.

ГЛАВА 1

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

1.1 Патогенез фибрилляции предсердий: механизмы структурного и функционального ремоделирования предсердий и роль альдостерона

Этиологические и патофизиологические аспекты возникновения ФП сложны и до конца не изучены.

Две основные теории патогенеза ФП – эктопическая фокусная активность и механизм «re-entry», для возникновения которого необходимо наличие триггеров и поддерживающего субстрата – давно известны [239], но даже при их отсутствии ФП иногда сохраняется [245].

Ремоделирование миокарда при ФП лежит в самой основе прогрессирования аритмии [64]. В течение последних десятилетий этот феномен был тщательно изучен на клеточном уровне в отношении трёх главных составляющих: электрического, сократительного и структурного ремоделирования, которые вместе способствуют поддержанию и персистенции аритмии [3, 151].

Однако большинство авторов описывают ремоделирование левого желудочка в разных моделях ХСН. Предсердия также могут подвергаться значительному геометрическому ремоделированию – предсердному ремоделированию (ПР). Так, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией объём ЛП значительно ассоциирован с левожелудочковым ремоделированием, диастолической дисфункцией и уровнем митральной регургитации [146]. Патологоанатомические исследования предсердий продемонстрировали различные изменения, включающие гипертрофию миокарда, вакуольную дегенерацию, ультраструктурные доказательства лизиса миофибрилл, инфильтрацию лимфоцитов и патологические участки фиброза, каждое из которых подтверждает процесс кардиомиопатии с разной степенью воспаления [188].

Как в экспериментальных, так и в клинических случаях доказано, что ФП сама способна вызывать фиброз [125].

Структурное ремоделирование при ФП характеризуется дилатацией и фиброзом предсердий, накоплением повышенного количества соединительной ткани, отделяющей отдельные миоциты [257].

Anjum Khan и соавт. в своей работе приводят факты, что повышение процессов коллагенообразования и обмена коллагена в предсердиях при сердечной недостаточности связано не со значительными изменениями содержания общего коллагена, а с заметными изменениями и перестройкой коллагеновых волокон в предсердном интерстиции, вместе с их осаждением [275].

Миоциты предсердий и коллагеновый матрикс одинаково вовлечены в процессы структурных изменений, связанных с ремоделированием. Значительное увеличение поперечного сечения предсердных миоцитов, то есть их гипертрофия, наряду с отсутствием апоптоза, приводит к увеличению массы камер, представляя собой один из механизмов ПР [188]. Фиброз является субстратом механизма *micro re-entry* в миокарде предсердий [125]. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориентированными мышечными волокнами [270]. Чрезмерная нагрузка на предсердные миоциты во время эпизодов ФП может запускать механизм структурного ремоделирования через экспрессию генов в предсердных ионных каналах и активацию нейрогуморальных механизмов [124].

После начала ФП в разное время отмечаются изменения не только механической функции и ультраструктуры предсердий, но и их электрофизиологических свойств [239], что способствует сохранению ФП, а в дальнейшем вызывает электрофизиологическое ремоделирование [104]. Предполагается, что фиброз также играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. Установлено, что электрофизиологическое ремоделирование влияет на частые случаи ранних рецидивов ФП [225]. Основные характеристики данного процесса – укорочение рефрактерного периода с увеличением дисперсии, снижение уровня адаптации, нарушение проводимости по предсердиям [292]. Основными клеточными механиз-

мами, лежащими в основе укорочения рефрактерного периода, являются подавление тока Ca^{2+} через каналы L-типа и усиление поступления ионов K^+ в клетки [3]. Происходит также нарушение адаптации эффективного рефрактерного периода (ЭРП) к повышению частоты стимуляции [105]. Так, В. А. Снежицкий с соавт. установили, что электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в минуту, длительностью 6 минут не вызывала изменений исходных величин показателей автоматизма синусового узла. В то же время повторная процедура электрической стимуляции предсердий, проводимая на фоне медикаментозной денервации сердца с той же частотой и длительностью, что и при определении исходных данных, вела к увеличению ВВФСУ у здоровых пациентов и ВВФСУ и КВВФСУ у пациентов с признаками ваготонической ДСУ [55]. Изменения ЭРП являются пространственно неоднородными, что способствует увеличению уязвимости предсердий и поддержанию ФП [165].

На электрофизиологические свойства предсердий в значительной степени влияет автономная нервная система – симпатическая и парасимпатическая. Однако эти влияния на разные участки предсердий также неоднородны [185].

Является ли электрическое ремоделирование само по себе актуальным в клинической практике – до сих пор не ясно [282]. В исследовании К. Shinagova и др. отмечено, что если ФП длится более месяца, наблюдаются выраженные структурные изменения предсердий, которые не исчезают полностью даже через 7 дней после восстановления синусового ритма, несмотря на восстановление электрофизиологических свойств миокарда [156, 229]. Авторами было показано, что при застойной СН значительно возрастают длительность индуцированной ФП и ее повторная воспроизводимость. После прекращения стимуляции электрофизиологические свойства почти полностью возвращались к норме, в то время как морфологические изменения в предсердиях не только не уменьшались, но имели тенденцию к увеличению.

Как следует ожидать, структурная перестройка будет менее обратима, чем электрическая. Структурное ремоделирование является отличительной чертой ХСН и других ССЗ, лежащих в её основе. Поэтому возникновение ФП способствует развитию ХСН в подобных условиях [108].

Исследователями сформулировано даже понятие «критического порога» увеличения ЛП, после преодоления которого предотвратить развитие ФП невозможно [33]. Такая ссылка основывается прежде всего на том, что чем больше размеры ЛП, тем больше в его миокарде может расположиться «малых кругов» *ge-entry*, – соответственно, увеличивается вероятность возникновения и закрепления ФП [198]. В своих работах М. С. Кушаковский описал данное явление, объяснив его тем, что тонкая мышца ЛП подвергается воздействию токсичных, метаболических факторов раньше более массивной мышцы ЛЖ [32]. Для такой дистрофически ослабленной предсердной мышцы даже физиологическое сопротивление митрального кольца и нормальное конечно-диастолическое давление в полости ЛП является чрезмерной нагрузкой. В работах других авторов подтверждается возможность ранних метаболических изменений в предсердиях по сравнению с аналогичными изменениями в желудочках, что и формирует «готовность» предсердий к пароксизмам ФП, в частности у спортсменов [35].

Однако биохимическая часть требует также более подробного описания, прежде всего посредством изучения основных биохимических реакций, характеризующих состояние соединительнотканых структур. Не касаясь клеточных звеньев коллагенообразующей и коллагенолитической систем, Я. А. Кац и соавт. [27] указывают лишь на теснейшую их взаимосвязь через важный продукт обмена – коллаген. Повышенный обмен коллагена – основного белка внеклеточного матрикса предсердий – это второй механизм, приводящий к ремоделированию предсердий. Особенностью его биосинтеза является гидроксилирование пролина (Pro) и лизина, превращение их в оксипролин (Hpro) и оксилизин, причем Hpro представляет собой своеобразную метку коллагена. В исследовании D. W. O'Brien отмечено повышение объёмной фракции HPro [149].

Давно известны три основные классификации аминокислот: структурная – по строению бокового радикала; электрохимическая – по кислотно-щелочным свойствам аминокислот; биологическая (физиологическая) – по мере незаменимости аминокислот для организма. Однако их влияние на обмен веществ и роль в различных патогенетических механизмах не до конца изучена.

Всё больше исследований посвящены новой концепции изучения функциональных аминокислот, которые определяются как регулирующие ключевые пути метаболизма, чтобы улучшить здоровье, рост, правильное развитие и репродуктивную функцию организма. Так, некоторые из заменимых аминокислот играют важную роль в сигнальных путях, тем самым регулируя экспрессию генов, обмен внутриклеточного протеина и защиту от свободных радикалов [298]. Дефицит функциональных аминокислот (как заменимых, так и незаменимых) ухудшает не только синтез белка, но и всего гомеостаза организма. Например, повышение уровня глутамина и аргинина обуславливает увеличение роста у молодых животных, способствует профилактике таких заболеваний, как ожирение, диабет, некротизирующий энтероколит и задержка внутриутробного развития у человека [299].

На биосинтез коллагенового белка в организме человека идёт более 80% Pro, в чём и состоит особая значимость данной аминокислоты. Более трети аминокислотных остатков, которые стабилизируют тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз, приходится на Pro и Hpro [65]. Известно, что синтез Pro в человеческом организме происходит из орнитина. Таким образом, цепочка орнитин-Pro-Hpro составляет биохимическую основу синтеза коллагена в организме, а нарушения его обмена могут приводить к дезорганизации соединительнотканного матрикса сосудов. Наряду с этим, важно изучать и другие элементы соединительной ткани – эластиновые волокна. Кроме Pro, в них в значительном количестве имеются глицин (Gly), валин и аланин [66]. Однако эластин метаболически и функционально достаточно инертный субстрат, поэтому попытки его изучения имеют относительную значимость.

Синтез коллагена и увеличение продуктов его деградации указывают на динамический (активный) обмен коллагена экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) предсердий [272]. Кроме того, Y. Sun и др. обнаружили взаимосвязь между обменом коллагена, изменениями в коллагеновой организации предсердий и индексом напряжения стенки ЛП, подтверждая роль гемодинамической нагрузки, приводящей к изменениям в ЭЦМ предсердий. Подобные эффекты могут быть опосредованы ангиотензином II, уровень которого локально повышается в предсердиях [101].

Таким образом, изучение патогистохимических особенностей фиброзной ткани при ПР, а также взаимосвязи этих процессов с клиническими особенностями течения ФП представляется актуальным и может помочь в разработке новых терапевтических принципов профилактики и лечения ФП.

1.1.1 Роль альдостерона в формировании фиброза предсердий

К настоящему моменту накоплено немало данных о том, что в формировании такой своеобразной «кардиомиопатии предсердий», как ФП, большое значение имеет активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Вазоконстрикция и задержка жидкости, направленные на поддержание артериального давления, – эффекты активации РААС, которые, повышая постнагрузку, увеличивают внутрижелудочковое давление, тем самым неблагоприятно влияя на процессы ремоделирования.

Повышенная продукция альдостерона как следствие активации РААС стимулирует синтез коллагена фибробластами, а также может играть определённую роль в гибели кардиомиоцитов [184].

Альдостерон – минералокортикоид, синтезируется преимущественно клубочковой зоной коркового вещества надпочечников из дезоксикортикостерона ферментом митохондриального цитохрома р450 альдостеронсинтетазой (СУР11В2) [86]. В то же время биосинтез альдостерона контролируется РААС вместе с ионами калия, ВNP, адренкортикотропным гормоном, дофамином и некоторыми другими веществами [170].

Влияние повышенного уровня альдостерона на развитие ФП в настоящее время активно изучается. Возрастает количество клинических сведений о его причастности к развитию и поддержанию ФП. Проаритмическое действие альдостерона связано с фиброзом предсердий, апоптозом, гипертрофией, воспалением, трансформацией ЭЦМ [94]. У пациентов с ФП наблюдается увеличение концентрации альдостерона в плазме и повышенная активность его рецепторов [82, 155]. В то же время отмечается некоторое снижение уровня альдостерона после проведения кардиоверсии [223].

Вместе с тем за последние годы сформировалось представление о том, что альдостерон синтезируется не только в коре

надпочечников, но и в миокарде, эндотелии сосудов, оказывая своё действие непосредственно в месте синтеза [113, 123]. Показано, что рецепторы к альдостерону экспрессированы на миокардиоцитах, эндотелиальных клетках, фибробластах сердца человека. Посредством активации данных рецепторов альдостерон увеличивает синтез коллагена и вызывает пролиферацию фибробластов [122]. В опытах на крысах доказано, что миокардиальный фиброз обусловлен усиленной продукцией коллагена I и III типов, стимулируемой сочетанным действием альдостерона и ангиотензина II. В культуре взрослых фибробластов сердца альдостерон через кортикоидные рецепторы 1-го типа стимулирует синтез коллагена [87]. Кроме того, альдостерон индуцирует процессы локального воспаления в эндотелии средних и мелких венечных сосудов и периваскулярных зонах миокарда, увеличивает экспрессию мессенджерной РНК ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в миокардиоцитах, определяя локальное образование ангиотензина II в миокарде [220], а также повышает количество рецепторов ангиотензина II 1-го типа, потенцируя эффекты РААС [113]. В периферических сосудах альдостерон вызывает нарушение целостности эндотелия, создавая предпосылки к гипертрофии стенок сосудов и прогрессированию атеросклероза.

В работе Tsai и др. приведены результаты исследования уровня альдостерона и экспрессии белков стероидогенеза в биопсийном материале [199]. У пациентов с ФП и без таковой не было найдено никакого различия в уровнях альдостерона в ткани предсердий, тогда как у пациентов с ФП выявлено увеличение количества рецепторов к альдостерону по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Это наблюдение привело к гипотезе, что эффекты альдостерона в предсердной ткани зависят не от количества гормона, который продуцируется локально, а от увеличенного количества рецепторов к нему в ткани предсердий.

Альдостерон может усиливать экспрессию гена *c-fos* and *c-jun* (эти гены кодируют белки, являющиеся факторами транскрипции, которые определяют включение в работу отдельных генов или их репрессию), тем самым увеличивая образование коллагена и способствуя развитию фиброза в миокарде посредством активации инозитолтрифосфатного пути [144].

В довершение к сказанному отметим важность изучения ФП на начальных стадиях ХСН, прежде всего для адекватного лечения и вторичной профилактики ФП антагонистами альдостерона, эффективность которых при данной патологии находится в стадии активного изучения [153]. Так, спиронолактон доказал свою эффективность в экспериментах на собаках в виде снижения уровня циркулирующего N-концевого телопептида проколлагена III типа (маркера деградации коллагена), влияющего на ВРС и молекулярную биологию предсердий [158].

Таким образом, получены убедительные доказательства роли альдостерона в процессах структурных изменений сердца и сосудов, что имеет особое значение при РП у пациентов с ФП.

1.2 Взаимосвязь гомоцистеина и глицина с предсердным ремоделированием при фибрилляции предсердий

Гомоцистеин (Hcy) представляет собой аминокислоту, являющуюся продуктом метаболизма метионина и цистеина. Низкий внутриклеточный уровень Hcy как потенциально цитотоксичной аминокислоты обеспечивается тремя путями: реметилизацией Hcy до метионина, образованием окисленных форм (преимущественно дисульфидов) или транссульфированием до цистеина (коферментом служит витамин B₆). За последние годы появилось немало данных, указывающих на Hcy как независимый модифицируемый фактор риска ССЗ [191]. Его увеличение концентрации в плазме на 5 мкмоль/л увеличивает риск ССЗ и общей смертности в 1,3-1,7 раза [28].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, уровень Hcy в плазме 10 мкмоль/л следует считать пограничным у лиц при наличии факторов риска, способствующих развитию ННсу (синдромы нарушенного пищеварения, почечная недостаточность, прием определенных лекарственных препаратов) [294]. Разработана также шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации Hcy. У лиц с концентрацией Hcy свыше 10,2 мкмоль/л риск развития сосудистых нарушений удваивается. У тех, у кого содержание Hcy в плазме равно или превышает 20 мкмоль/л, риск увеличивается в 10 раз по сравнению со здоровыми людьми, концентрация Hcy у которых менее 9 мкмоль/л [168].

Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния Нсу на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, который, повышая продукцию супероксиддисмутазы, а также усиливая тромбогенез и коагуляцию, способствует перекисному окислению белков и липидов [56, 243, 190].

Данные о рецепторных эффектах Нсу позволяют сделать важное заключение: одним из ведущих факторов в патобиохимическом механизме действия этой аминокислоты является поражение и/или дисфункция митохондрий, регулирующих гомеостаз Ca^{2+} [38].

Как известно, Ca^{2+} – основной вторичный мессенджер передачи сигналов, участвующих в клеточном цикле. В нормальных условиях внутриклеточный Ca^{2+} накапливается в эндоплазматической сети и в меньшей степени в митохондриях, что обеспечивается семейством специальных АТФ-зависимых мембранных переносчиков Ca^{2+} – SERCA (sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase). При значительном изменении уровня Ca^{2+} в цитозоле активируются процессы апоптоза клетки.

При ННсу в миокарде значительно снижается процент сокращающихся клеток, максимальная скорость сокращений, максимальная скорость релаксации и замедляется угасание амплитуды Ca^{2+} перехода [227].

Действуя через разные клеточные каналы (NMDA и L – кальциевый), Нсу повышает уровень цитоплазматического Ca^{2+} , что приводит к росту ROS (свободных радикалов кислорода) и апоптозу [286,287]. Кроме того, являясь частичным агонистом глутаматного сайта NMDA-рецепторов (N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов), Нсу проявляет свою нейротоксичность. Он активизирует эти рецепторы и запускает многие клеточные патобиохимические механизмы: рост наработки оксида азота, увеличение притока Ca^{2+} в клетку и митохондрии [84, 152, 252], нарушение функции митохондрий с последующим апоптозом нейронов [179, 226]. В то же время агонистом этих рецепторов является Gly на глициновом сайте. Нсу может выступать как агонист NMDA-R на участке связывания глутамата (Glu) и как частичный антагонист на участке связывания глицина (Gly). То есть, Нсу, частично ингибируя NMDA-рецепторы на глициновом сайте, приводит к развитию ряда дефектов, в то время

как Gly способен снижать эффекты Hcy [38]. Показано, что при физиологической концентрации Gly токсический уровень Hcy для нейронов лежит в миллимолярной области. Но при патологических условиях, когда уровень Gly в нервной системе растет (инсульт, травма головы), нейротоксичность Hcy значительно превосходит его нейропротекторную активность как антагониста. То есть, цито- и нейротоксичность Hcy при NHcy является следствием чрезмерной активации рецепторов NMDA [173].

Так как в последнее время было показано, что NMDA-рецепторы широко представлены в различных тканях и органах, в том числе в сердце человека, предпринимались исследования по изучению роли данных рецепторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. В миокарде человека они концентрируются в нервных окончаниях, ганглиях, проводящих волокнах, кардиомиоцитах и миоцитах предсердий [252]. Установлено, что высокий уровень Hcy посредством действия на NMDA-рецепторы индуцирует развитие ХСН и аритмий [169, 179, 193, 227].

Существуют лишь отдельные клинические данные, отражающие взаимосвязь Hcy с ФП. Выявлено, что повышенный уровень Hcy ассоциирован с наличием неклапанной ФП [195]. Franjo Naji и др. продемонстрировали связь между высоким риском сердечно-сосудистых событий и более высоким уровнем Hcy у пациентов после радиочастотной абляции (РЧА) при ФП. Тем не менее, значительной корреляции между исходными уровнями Hcy и рецидивами ФП после успешной РЧА не установлено [133].

Значение повышения уровня Hcy изучали применительно к ремоделированию при ФП. Предсердный фиброз является результатом сложного взаимодействия не только профибротических сигнальных путей [240]. Активация различных матриксных металлопротеиназ (ММП) может также оказывать влияние на распад коллагена внеклеточного матрикса и активацию дисплазии соединительной ткани [221]. Было доказано, что Hcy способен регулировать активность ММП 2 и 9 [203], что, в свою очередь, может привести к структурному и электрическому ремоделированию.

Хроническая активация Hcy рецепторов NMDA кардиомиоцитов и рост внутримитохондриального нитроксидного стресса повышает активность ММП-9 митохондриального матрикса, а также транслокацию и распад коннексина-43, что в конечном

итоге приводит к росту проницаемости мембран митохондрий и митофагии [38].

В сердечной мышце MMP находится в латентной форме. Hcy, действуя на NMDA-рецепторы, активирует фермент, что приводит к снижению биодоступности NO, повышает уровень ROS и пероксинитрита [173, 227, 286]. То есть частично механизм образования фиброза и связанного с ним ремоделирования связан с действием Hcy на NMDA-рецепторы. Как было сказано выше, их активация повышает окислительный стресс и накопление Ca^{2+} в митохондриях, что ведет к клеточной гибели. Активация MMP в сердечной мышце при HHcy снижает соотношение эластин/коллаген, повышает отложение коллагена между эндотелием и миоцитами – следовательно, приводит к фиброзу, лежащему в основе манифестации аритмии [268, 271, 285].

Коннексин-43 относится к фосфопротеинам и участвует в формировании проницаемых пор митохондриальной мембраны. Присутствует во внутренней мембране митохондрий миоцитов и поддерживает кардиопротекторную функцию при ишемии/реперфузии. В результате его распада в митохондриях нарушается функция электропроводности миокарда [213].

Влиянием Hcy на NMDA-рецепторы можно объяснить и повышенные процессы пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, что лежит в основе гиперплазии миоинтимы сосудов при HHcy [269].

Еще одной точкой приложения Hcy может быть антиаритмический белок (AAP). Он имеет соответствующий рецептор – GPCR (G-protein-coupled receptor) [295], который ингибируется при HHcy. Тем самым Hcy препятствует действию AAP, предрасполагает к аритмии или потенцирует её развитие.

Межклеточные коммуникации – важнейший процесс для эмбрионального развития, клеточной пролиферации и дифференцировки, важнейший аспект поведения в клеточном сообществе. Высокий уровень Hcy приводит к изменениям межклеточной коммуникации, видоизменяя ЭЦМ и оказывая подавляющее влияние на белок коннексин и формируемые им каналы межклеточной щели. Данный механизм, по мнению многих авторов, также лежит в основе формирования аритмий, в частности ФП [148, 213, 261].

В исследовании R. Marcucci и др. показано, что пациенты с ФП чаще имеют повышенные уровни Hcy. Установлена связь

между уровнем Hcy и диаметром ЛП, доказано, что повышенный уровень Hcy является независимым фактором риска ишемических осложнений во время ФП [195]. Кроме того, в литературе имеются данные о связи процессов фиброза с повышением содержания Hrgo на фоне HHcy [45].

В. Z. Cai и соавт. в экспериментальном исследовании показали, что Hcy может привести к электрофизиологическому нарушению обмена K^+ предсердных миоцитов [192].

Кроме того, Shimano и др. [133] в своей работе отметили корреляцию между Hcy и C-концевым телопептидом – маркером деградации коллагена 1 типа, который может частично объяснить механизм, ответственный за структурное ремоделирование предсердий, а также взаимосвязь Hcy с размером ЛП.

Несмотря на то, что в большинстве опубликованных исследований подтверждается важная патогенетическая и клиническая значимость HHcy, в литературе имеются сведения и об отсутствии роли Hcy в патогенезе ФП [28]. В результате анализа данных М. С. Дешко установлено, что уровень общего Hcy у пациентов с ФП не отличался от такового у пациентов с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но без данной аритмии [16, 17].

В целом же данные относительно прогноза ФП и уровнем Hcy разнятся. Среди пациентов Framingham Heart Study (n=3120, средний возраст $58,4 \pm 9,7$ лет) за 9,7 года у 209 из них были зарегистрированы эпизоды ФП, однако различий в уровне Hcy у пациентов с аритмией и без нее не было (9,0 (7,4-11,0) и 9,8 (8,2-12,3) мкмоль/л, соответственно), связь с риском развития ФП не показана (OR=1,08 (95% ДИ 0,94–1,24), p=0,28) [147, 255].

Таким образом, исходя из имеющихся данных, не ясно, существуют ли причинно-следственная связь между повышенным уровнем Hcy и предсердным ремоделированием, а также их взаимосвязи с уровнем Gly. HHcy, которая нередко возникает в результате как генетических, так и экологических воздействий [104, 113, 162], может быть связана с наличием ФП как в условиях предсердного ремоделирования, так и без такового [124, 128, 129].

Остаётся открытым вопрос и о прогностической значимости Hcy в отношении клинического течения ФП. Безусловно, дальнейшее изучение особенностей его обмена требует пристального внимания, так как снижение повышенного уровня Hcy в плазме

может предотвращать возникновение сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и процессы ремоделирования, связанные с ФП.

1.3 Мозговой натрийуретический пептид и фибрилляция предсердий

Натрийуретический пептид В-типа (BNP) является нейрогормоном, который секретируется кардиомиоцитами, главным образом в ответ на повышение напряжения сосудистой стенки вследствие перегрузки объёмом или давлением. Его уровень также повышается вследствие гемодинамического стресса, обусловленного гипертрофией и дилатацией ЛЖ, причиной которых может быть и ФП. Кроме того, возраст и женский пол также являются факторами, предрасполагающими к его повышению [127, 142, 242]. BNP синтезируется в виде неактивного прогормона. Затем он расщепляется в эквимолярных количествах в биологически активный гормон BNP, играющий важную роль в сердечно-сосудистом ремоделировании и объёмном гомеостазе, и неактивный N-концевой фрагмент (NT-proBNP) [117].

Известно, что BNP имеет такие эффекты, как уменьшение скорости реабсорбции натрия, высвобождение ренина и альдостерона; кроме того, он повышает парасимпатическую активность и снижает симпатическую активность [212].

Роль BNP как мощного прогностического маркера сердечно-сосудистых событий и смертности была первоначально описана в когорте пациентов с ХСН, затем у пациентов с ОКС, позднее – у пациентов со стабильным течением ИБС, и наконец, у бессимптомных пациентов старшего возраста [83, 111, 234, 235, 244].

1.3.1 Прогностическая значимость BNP в развитии ФП

Во многих недавних исследованиях указывается на повышенные уровни BNP у пациентов с ФП по сравнению с пациентами, имеющими синусовый ритм [118, 150, 278]. Затем было установлено, что уровень BNP быстро снижается после восстановления синусового ритма [154, 266, 241]. Прогностическая польза BNP в поддержании синусового ритма после успешной кардиоверсии до сих пор остаётся спорной [120, 248, 290]. Однако недавнее исследование, проведённое среди пожилых людей, показало, что повышенный уровень BNP может предска-

зять более высокий риск развития ФП независимо от других факторов риска, включая эхокардиографические параметры [236].

Исследователи из Университета Вашингтона сообщили, что BNP является сильнейшим известным прогностическим фактором риска развития ФП. В исследовании участвовали 5445 пациентов с заболеваниями ССС. Базовое обследование включало стандартное анкетирование с оценкой различных факторов риска, в том числе курения, употребления алкоголя, наличия сахарного диабета, инсульта, ИБС, ХСН, самооценку состояния здоровья, применение препаратов, а также анамнез имеющихся ССЗ. Исходно было установлено, что 148 участников имели ФП на момент обследования и еще у 1126 развилась ФП в течение последующих 10 лет, представляя общую распространенность 25% на 10-летний рубеж. В результате базовый уровень NT-pro-BNP коррелировал как с наличием ФП исходно, так и с её развитием в течение всего времени наблюдения. У участников исследования, у которых значение BNP было выше, чем 290 пг/мл, распространенность ФП была 11,75% в начале исследования, по сравнению с теми, чей базовый уровень BNP был менее 50 пг/мл (распространенность только 0,1%) – соотношение 128:1. Сильная корреляция между BNP и ФП отмечена у пациентов, у которых ФП развилась в течение 10-летнего периода наблюдения [236].

Определение в крови BNP как фактора риска рецидивов ФП впервые было проведено в крупном масштабном исследовании биомаркеров RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) с 6189 пациентами [127]. Хотя в предыдущих исследованиях приводились повышенные уровни BNP у пациентов с ФП, до результатов RE-LY не было подчеркнута прогностической значимости этой информации. В исследовании RE-LY уровень NT-proBNP коррелировал как с высоким риском тромбэмболических событий, так и с более высоким риском смертности от ССС. Несмотря на уже известные факторы риска, у пациентов с высоким уровнем NT-proBNP риск инсульта или системной тромбэмболии был в два раза выше, а сердечно-сосудистой смертности – в 5 раз выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем NT-proBNP. Добавление оценки уровня NT-pro BNP к шкале CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc стратифика-

ции риска привело к значительному улучшению в отношении прогноза ряда сердечно-сосудистых событий.

Результаты более крупного исследования биомаркеров ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation trial) проверили и подтвердили выводы для отдельных подгрупп пациентов [237]. Тем самым в исследовании ARISTOTLE уровень NT-proBNP был взаимосвязан с разными видами инсульта (ишемическим или геморрагическим). Особо сильные ассоциации выявлены между повышенным риском ишемического инсульта и более высокими значениями уровня NT-proBNP.

Е. J. Benjamin и соавт. также подтвердили, что уровень BNP прогнозирует развитие ФП [196]. Их исследование включало 3120 пациентов с ФП (средний возраст 58 лет, 54% женщин), которые наблюдались в среднем (медиана) 10 лет. В конце периода наблюдения у 209 участников исследования (6,7%) была диагностирована ФП. Помимо уже известных факторов риска ФП (пожилой возраст, мужской пол, АГ, повышение индекса массы тела и ССЗ) группой Framingham также отмечено, что пациенты, у которых развилась ФП, имели значительно более высокие исходные уровни С-реактивного белка и BNP в крови. Наблюдалась тенденция и к более низкому уровню ренина, связанному с повышенным риском ФП ($p=0,08$). После корректировки влияния возможных дополнительных факторов риска исследователи пришли к выводу, что повышенный уровень BNP является мощным предиктором развития ФП в будущем и значительно улучшает прогноз риска её возникновения в дополнение к уже известным факторам [255].

Уровень BNP оказался диагностически значимым и для оценки вероятности возникновения рецидивов ФП у пациентов с инсультом [119, 121]. При низких уровнях BNP рецидивы ФП были маловероятны.

Помимо роли надежного маркера дисфункции ЛЖ у пациентов с ХСН было показано и предсердное происхождение NT-proBNP при ФП в связи с миокардиальным стрессом, что таким образом отражало дисфункцию предсердий [109, 110, 217]. Предлагаемая модель объяснима, так как дисфункция предсердий является признанным фактором риска тромбообразования при

ФП, и тем самым представляет вполне закономерный патофизиологический механизм связи между уровнем BNP и тромбоэмболическими событиями при ФП [284]. Прогнозирование риска с помощью включения определения уровня BNP в клинические модели стратификации риска стало существенным, широко распространенным и легко доступным методом как для анализа, так и для прогноза. Таким образом, возможность использования BNP в клинической практике может улучшить стратификацию факторов риска у пациентов с ФП.

Что касается прогноза возникновения ФП, результаты Cardiovascular Health Study показали, что по сравнению с любыми другими клиническими признаками NT-proBNP является достаточно значимым маркером её развития наряду с такими эхокардиографическими характеристиками, как размеры ЛЖ, ЛП, ММЛЖ, а также ФВ ЛЖ [236]. В настоящее время с помощью ЭхоКГ проводится скрининг пациентов с ФП с целью выявления структурных изменений миокарда как потенциально обратимых причин ФП [180].

Таким образом, новые методы оценки функции миокарда, в том числе ЛП, в области ЭхоКГ, наряду с определением уровня BNP, могут добавить полезную информацию в отношении клинического течения ФП и возможного рецидивирования.

1.4 Особенности линейного и нелинейного анализа вариабельности ритма сердца в оценке развития фибрилляции предсердий

Накоплен богатейший материал о вариабельности ритма сердца (ВРС) при различных функциональных и патологических состояниях организма [5, 46, 47, 54, 189]. Наибольшее значение анализ ВРС имеет в кардиологии. Существует четкая взаимосвязь между состоянием ВНС и смертностью от ССЗ. Эта взаимосвязь реализуется через высокую склонность к угрожающим жизни сердечным аритмиям, в том числе и к ФП, у пациентов с нарушениями регуляции ВНС [46].

Во многих исследованиях показано, что возникновение пароксизмов ФП зависит от изменений вегетативного тонуса. Вagusные и симпатические влияния модулируют электрофизиологические характеристики предсердных клеток (длительность

потенциала действия, рефрактерность и скорость проводимости). Симпатические стимулы способствуют триггерной активности, парасимпатические – возникновению механизма re-entry [62, 116]. Имеются доказательства усиления симпатической предсердной иннервации у пациентов с персистирующей формой ФП в подтверждение того факта, что автономное ремоделирование является частью предсердного субстрата, участвующего в поддержании ФП [163]. По-видимому, имеется первичное повышение симпатического компонента ВНС, но перед началом пароксизма ФП отмечается преимущественно вагусное влияние. Этот механизм присущ и пароксизмальной ФП, зарождающейся в легочных венах, и послеоперационной ФП. Однако в исследовании E. Bertaglia и др. с участием пациентов, имеющих ранние рецидивы ФП, авторы показали повышение вагусного тона, наступающее сразу же после кардиоверсии [112]. В другом популяционном исследовании показано влияние тонуса ВНС на начало ФП, что проявлялось нарушением вегетативной регуляции, которое и отображает нарушение ВРС [205].

Безусловно, электрофизиологическое ремоделирование ассоциируется с нарушенной вегетативной регуляцией. К тому же электрофизиологические изменения в предсердиях могут возникать как при постоянной форме ФП, так и при непродолжительном повышении предсердной частоты [54].

В последние годы широко исследуется состояние ВНС с помощью оценки линейных параметров ВРС. У многих пациентов ФП начинается на фоне повышенного парасимпатического или симпатического тонуса. Ph. Coumel в 1983 г. описал группы пациентов с пароксизмами ФП, которые он охарактеризовал терминами «вагусная» и «адренергическая» формы ФП [140].

N. S. Lok и C. P. Lau при проведении функциональных проб пациентам с пароксизмальной формой ФП обнаружили у некоторых из них преобладание тонуса вагусной регуляции [218]. M. van den Berg и соавт. исследовали также вариабельность желудочковых сокращений у 16 пациентов с постоянной формой ФП при проведении фармакологической вагосимпатической блокады. Была отмечена одинаковая динамика изменений временных показателей ВРС, что и в контрольной группе здоровых обследуемых. Авторы делают выводы о связи вариабельности желудоч-

ковых сокращений с тонусом вагуса у пациентов с постоянной формой ФП [183].

В. Herweg и соавт. [246] выполнили спектральный анализ ВРС по ХМ ЭКГ синусового ритма, предшествующего ФП у 29 пациентов – у 17 ночью и у 12 днем. Установлено, что увеличение парасимпатической активности (возрастание высокочастотной спектральной активности) предшествовало обычно ночным эпизодам ФП, главным образом у молодых пациентов без органического заболевания сердца.

С другой стороны, Z. C. Wen и соавт. [260] исследовали изменения вегетативного статуса прежде начала пароксизма ФП. Было проведено ХМ ЭКГ 12 пациентам с пароксизмальной формой ФП. Авторы сообщают об увеличении нормализованного значения показателей LF и LF/HF и об уменьшении нормализованного значения HF за 6 минут прежде начала эпизода пароксизма ФП. Таким образом, установлено увеличение симпатического влияния.

Внимания заслуживает тот факт, что у пациентов с ФП выявляют достоверные различия показателей ВРС и в зависимости от частоты пароксизмов [130].

Многие исследования ВРС стандартными методами основываются на линейности изменений сердечного ритма, их авторы считают, что ВРС свойственно нелинейное поведение. Анализ работ последних лет по разным аспектам изучения ВРС показывает, что, кроме классических методов анализа во временной и частотной области, всё больший интерес прикован к изучению ВРС с позиций нелинейного анализа [5, 40, 145].

На деятельность сердца оказывают влияние постоянно меняющиеся преходящие факторы, что обуславливает присутствие переходных (адаптационных) нестационарных процессов. Кроме того, хаотическое поведение в больном сердце может объяснить возникновение ФП на клеточном уровне [136, 206]. Электрофизиологическое ремоделирование предсердий во время данного вида аритмии также является процессом, далеким от линейного [224].

Процесс реагирования ССС на нагрузку можно условно разделить на 5 этапов:

1 этап – ареактивный, когда нагрузка настолько незначительна, что реагирование нецелесообразно;

2 этап – начальный нелинейный участок реагирования, когда с ростом нагрузки удельная реакция прирастает (может аппроксимироваться степенными или экспоненциальными функциями);

3 этап – зона линейного регулирования, когда прирост реакции пропорционален приросту нагрузки;

4 этап – конечный нелинейный участок, когда реагирующая система приближается к исчерпанию ресурсов адаптации;

5 этап – уровень исчерпания ресурсов реагирования [63].

Таким образом, в ответе ССС на нагрузку можно выделить как бы два нелинейных периода (2 и 4 этапы). Становится ясным, что нелинейные феномены, несомненно, являются одной из причин ВРС [6]. Вопросы динамического поведения комплексных систем (комплексной системой в данном случае выступает ССС) в настоящее время рассматриваются с позиции «детерминированного хаоса». Для такого сложного поведения полностью детерминированных (предсказуемых) систем применимы термины «фрактальность» (неинтегральная структура и размерность) и «фазовое пространство» (в нем расположены точки, отражающие расположение системы в многомерном пространстве при последовательных измерениях). Детерминированность хаотической системы заключается в высокой ее чувствительности по отношению к исходному состоянию и возможности описания ее поведения математическими методами нелинейной динамики. Среди последних используются методы фазового портрета, построения пространственных карт, вычисление размерности вложения или экспоненты Ляпунова, энтропии и др. [43]. В зарубежной литературе при описании нелинейных феноменов часто используется термин «теория хаоса» (chaos theory).

Нелинейные показатели обеспечили надежную оценку организации ФП, способной дать информацию о некоторых аспектах аритмии [143]. Путем проведения ряда исследований была описана клинически значимая информация, относящаяся к возникновению ФП и её прогрессированию после фармакологической и электрической кардиоверсии [231]. Доказано также, что нелинейный анализ играет важную роль в анализе желудочкового ответа, спровоцированного аритмией. Таким образом, он способен отражать изменения вегетативной регуляции до, во время и после пароксизмов ФП [164].

Для изучения эволюции сложности ВРС незадолго до непосредственного возникновения пароксизмов ФП изучались несколько видов энтропии, таких как простая энтропия (Sample entropy – SampEn) и аппроксимированная энтропия (Approximate entropy – ApEn), совместно с детрентным флуктуационным анализом (DFA – detrended fluctuation analysis).

ApEn служит количественной мерой хаоса сердечного ритма. Показатель энтропии применим для широкого класса нестационарных сигналов, в том числе и биомедицинских. Уменьшение разнообразия и сложности колебательного процесса соответствует снижению величины ApEn. Таким нарушениям сердечной деятельности, как атриовентрикулярная блокада, ишемия, кардиомиопатия, соответствует более регулярный и предсказуемый тип ритма, характеризуемый меньшим значением энтропии ApEn. Для здоровых лиц, наоборот, ритму характерны более случайные флуктуации и, соответственно, большие значения энтропии ApEn [206].

В целом в настоящее время в литературе достаточно узко представлены клинические исследования по нелинейному анализу ВРС с аргументированной и репрезентативной выборкой. Однако всё больший интерес к изучению ApEn направлен применительно к ФП. Так, Vikman и др. [96] изучали DFA и ApEn в 20-минутных интервалах перед 92 случаями возникновения пароксизмов ФП у 22 пациентов, не имеющих структурных заболеваний сердца. До эпизодов ФП наблюдалось прогрессивное снижение сложности обоих показателей. Кроме того, были также выявлены меньшие значения сложности перед возникновением ФП по сравнению со значениями показателей у здоровых пациентов в контрольной группе.

С другой стороны, из-за того, что существует разделение ФП на вагусный и симпатический типы регуляции, Shin и др. [247] проанализировали сложность ВРС при данных типах ФП. 44 исследования составили три подгруппы (вагусные, симпатические и «не связанные» типы). Отрезки 60-минутного регулярного синусового ритма, предшествующего проявлению ФП, были разделены на 6 периодов по 10 минут. DFA показал низкую склонность к снижению до наступления пароксизма ФП, изменение этого параметра менялось в зависимости от типа ФП. Однако ApEn и SampEn, напротив, показали линейное уменьшение сложности

независимо от типа ФП. Кроме того, на результат показателей $ApEn$ и $SampEn$ до начала ФП не повлияло наличие или отсутствие экстрасистол. По мнению авторов, смысл данного постепенного уменьшения энтропии до начала ФП состоял в том, что частота сердечных сокращений стала стабильнее перед началом ФП; то есть можно говорить об уменьшении нормальной «здоровой» сложности, что приводит к уязвимости среды и возникновению ФП.

В ряде исследований изучались нелинейные показатели ВРС до наступления пароксизма ФП после коронарного шунтирования. Так, С. W. Nogue и др. [263] установили, что у пациентов, у которых развилась ФП, наблюдалось снижение сложности ВРС через показатель $ApEn$, тогда как стандартные способы ВРС не выявили различий между пациентами двух групп: с ФП и без таковой. С помощью логистического регрессионного анализа было выявлено, что только снижение сложности $ApEn$ и высокая частота сердечных сокращений имеет связь с ФП. С другой стороны, D. Chamchad и др. в своей работе определили, что показатель $ApEn$ не может обеспечить достаточного уровня диагностирования ФП после операции аортокоронарного шунтирования [184, 233].

В исследовании А. Yamada и др. [253] проанализирована прогностическая значимость $ApEn$ путем измерения частоты повторения RR-интервалов и установлено уменьшение энтропии с каждым ударом. Таким образом, авторы могли предсказать исход вследствие развития ФП на фоне прогрессирования ХСН при ИБС.

В исследованиях предсердной активности различные способы определения беспорядочности, хаоса и сложности временных рядов обеспечили успех в изучении временной организации ФП, связанной с механизмами «re-entry», которые циркулируют в ткани предсердий [85], поддерживая и сохраняя аритмию [187]. Таким образом, нелинейные показатели раскрыли высокую прогностическую ценность в отношении ФП, включая самопроизвольное восстановление ритма при пароксизмальной ФП, успешную электрокардиоверсию (ЭКВ) у пациентов с персистирующей ФП, период ремоделирования предсердий, а также эффективность лечения различными антиаритмическими препаратами [215].

Характерен тот факт, что различные патофизиологические процессы контролируют состояние ССС при ФП в противопо-

ложных направлениях, затрудняют понимание принципа действия и механизмов запуска, персистенции и окончания данной аритмии [57].

По мнению S. Gerutti, несмотря на большую методологическую и вычислительную сложность в исследованиях, весьма полезно сравнивать результаты, основанные на линейной и нелинейной оценке ВРС [232]. Так, M. Mohebbi и H. Ghassemian объединили нелинейные показатели ВРС с линейными, используя определённые методы классификации. Предложенные две разные комбинации параметров позволили достичь точности в диагностике более чем на 95% [224].

Тем не менее, изучение особенностей ВНС при ФП особо актуально с позиции нелинейных методов ВРС, особенно применительно к клинической картине, которая может улучшить понимание механизмов предсердного ремоделирования и выявление дополнительных факторов риска, обогатив, тем самым, существующие способы диагностики и лечения.

1.5 Роль полиморфного маркера –С344/Т гена альдостеронсинтазы (СYP11В2) в генетической предрасположенности к фибрилляции предсердий

1.5.1 Особенности и взаимосвязь полиморфизма –С344/Т СYP11В2с биосинтезом альдостеронсинтазы

По меньшей мере у 1/3 пациентов этиологию ФП установить не удаётся. В этих случаях говорят об идиопатической, или первичной, ФП (lone atrial fibrillation). Предполагается наследственная обусловленность значительной части случаев идиопатической ФП [99].

Молекулярные исследования ФП сосредоточены в основном в двух направлениях: 1) выявление генов, мутации в которых приводят к возникновению аритмий (наследование таких аритмий осуществляется по классическому менделеевскому типу); 2) изучение полиморфизма различных генов, так называемых «генов подверженности», или генов-кандидатов. Скрининг и изучение полиморфизма этих генов – важнейшее направление современной генетики. Цель данных исследований – идентифицировать не только триггерные факторы, ответственные за

возникновение острых форм ФП, но и факторы, ответственные за ее хронизацию. Ограниченные успехи в терапии ФП частично обусловлены недостаточным пониманием её молекулярной патофизиологии [68].

Как было упомянуто выше, роль альдостерона в процессах структурных изменений сердца и сосудов бесспорна, что имеет особое значение при ремоделировании, связанном с ФП.

Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2), который принадлежит к семейству цитохрома P-450 и расположен в области q24 хромосомы 8, состоит из девяти экзонов и восьми интронов. Идентифицировано несколько мутаций гена. Наиболее полно исследован полиморфизм 5-го участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина на тимин в 344-м положении нуклеотидной последовательности. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции (SF-1), регулятора экспрессии гена альдостеронсинтазы.

Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП, англ. – single nucleotide polymorphism – SNP) заключается в отличиях последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в хромосомах, в которых хотя бы одна частота аллелей в популяции составляет не менее 1%. ОНП – точечные замены одного нуклеотида в цепи ДНК – являются наиболее распространенными наследуемыми вариациями человека [102]. В промоторной части гена ОНП может влиять на активность фермента и, соответственно, на уровень альдостерона плазмы.

Однако данные по влиянию –С344/Т полиморфизма гена альдостеронсинтазы на содержание альдостерона в плазме крови также противоречивы. Одни авторы выявили повышенный уровень гормона у носителей генотипа Т/Т [177], другие – у гомозигот по аллели С [175]. Исследователи третьей группы не обнаружили значимых различий в концентрации альдостерона плазмы в зависимости от генотипов [90].

А. Ж. Карабаева и др. [26] изучали ассоциацию полиморфизма гена альдостеронсинтазы с концентрацией альдостерона плазмы у пациентов с хронической болезнью почек. Распределение генотипов было следующее: у 25% пациентов определен С/С генотип, у 39,3% – С/Т генотип и у 35,7% – Т/Т генотип.

У всех пациентов, независимо от нуклеотидного полиморфизма, отмечено резкое повышение концентрации альдостерона плазмы, однако достоверных различий в концентрации данного показателя не выявлено.

В немногочисленных исследованиях последних лет сделана попытка объяснить возможное влияние эндогенных факторов на изменения активности фермента и их роли на генную транскрипцию [166]. Предполагают, что гены, кодирующие альдостеронсинтазу (CYP11B2) и 11В-гидроксилазу (CYP11B1), расположены на хромосоме 8q24 в непосредственной близости [154]. CYP11B1 катализирует последний шаг в синтезе кортизола. Близость указанных генов означает, что неравномерный кроссовер в этом локусе может привести к глюкокортикоид-индуцируемому альдостеронизму – редко наследуемой форме гипертензии [81].

Непосредственная близость CYP11B2 и CYP11B1 даёт возможное объяснение того, почему полиморфизм CYP11B2 связан с изменениями, которые могут быть результатом процессов, происходящих в CYP11B1. У пациентов, гомозиготных по Т-аллели, обнаруживали повышение экскреции тетра-гидро-18-деоксикортизола с мочой, которое, вероятно, возникло вследствие снижения активности 11В-гидроксилазы CYP11B1 [92, 296]. Эти данные привели к гипотезе, что полиморфизм CYP11B2 –С344/Т способен находиться в неравновесном сцеплении с вариантами гена CYP11B1 [204].

Connel и др. [171, 204] предположили, что полиморфизм CYP11B2- CYP11B1 может привести к синдрому, при котором снижение активности 11В-гидроксилазы является первичным дефектом, приводящим к компенсаторной гипертрофии коры надпочечников и, как следствие, – повышению уровня альдостерона. Эта гипотеза была подвергнута критике [297], но она может подтвердить признание сложности биосинтеза стероидов.

Таким образом, по-прежнему не ясно, как полиморфизм – С344/Т CYP11B2 влияет на биосинтез альдостерона на молекулярном уровне.

1.5.2 Ассоциации полиморфизма гена альдостеронситазы с развитием сердечно-сосудистых заболеваний

Зависимость частоты ССЗ от наличия в генотипе тех или иных аллелей гена альдостеронсинтазы активно изучается в настоящее время. Общий SNP в промоторной области –С344/Т гена СYP11B2 (rs1799998) обнаружен примерно у 30% афроамериканцев и 46% европейцев [159]. В 4 раза большее сродство к стероидогенному фактору транскрипции 1 (SF-1) и повышенной секреции альдостерона с мочой имела -344С аллель [297, 298]. В клинических исследованиях -344С аллель была также связана с увеличением размера ЛЖ при АГ у европейцев и при ишемическом инсульте у азиатов [89,103]. В другом исследовании -344Т аллель гена СYP11B2 ассоциирована с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [176].

Ряд работ были предприняты для анализа взаимосвязи полиморфизма гена СYP11B2 с АГ, течением почечной недостаточности и поражением органов-мишеней. Одними авторами обнаружена ассоциация носительства аллели С СYP11B2 со скоростью прогрессирования почечной недостаточности [2, 174, 207]. Другими авторами признается связь структурного полиморфизма данного гена с массой миокарда, объемом полости ЛЖ и диастолической дисфункцией у здоровых лиц [281], а в исследовании Н. Schunkert и соавт. не выявлено корреляции нуклеотидного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [208].

Изучение распределения полиморфного маркера –С344/Т среди здоровых и больных ССЗ жителей Карелии показало, что наличие в их генотипе аллели Т в гомозиготном состоянии почти в 2 раза повышает риск развития сердечно-сосудистых патологий [52].

Д. А. Яхонтов и др. изучали полиморфизм гена СYP11B2 у пациентов с АГ в сочетании с ИБС при разной массе миокарда ЛЖ и разным уровне альдостерона в крови. Изучение уровня альдостерона плазмы в зависимости от генотипа позволило выявить его значимое повышение при генотипе СYP11B2 Т/С, ($p < 0,05$), в то время как достоверных различий по уровню альдостерона между группами пациентов с генотипами СYP11B2 С/С и СYP11B2 Т/Т выявлено не было, к тому же данные взаимосвязи не зависели от ИММЛЖ [69].

1.5.3 Ген CYP11B2 и фибрилляция предсердий

Необходимо отметить, что результаты работ по изучению связи между полиморфизмом гена CYP11B2 –С344/Т и ФП, проведенные в разных странах, являются противоречивыми.

В исследовании D. M. McNamara и соавт. генотип -344СС был предиктором риска ФП, ремоделирования ЛЖ, а также более высокого риска госпитализации и смертности у афроамериканцев с ХСН [93]. В отличие от этого, исследование 67 афроамериканцев с хронической систолической дисфункцией ЛЖ выявило, что специфический полиморфизм, связанный с увеличением активности альдостеронсинтазы, предрасполагал к развитию ФП у этих пациентов [291], однако 344С–аллель была связана с меньшим ремоделированием.

Х. Sun и др. [256] установили, что полиморфизм гена CYP11B2 –С344/Т не связан с ФП, но может быть ассоциирован с предсердным ремоделированием вследствие АГ среди китайского населения. В отличие от этого, Z. F. Wang и соавт. [280] сообщили, что полиморфизм гена CYP11B2 –С/344Т может играть определенную роль в возникновении ФП у пациентов с АГ. В Израиле в 2008 г. O. Amir и др. [91] обнаружили, что полиморфизм гена CYP11B2 –С344/Т предрасполагает к возникновению ФП.

В исследовании Yan-Yan Li и др. [141] в результате мета-анализа, включавшего 1054 пациентов с ФП и 1704 пациентов группы контроля, была отмечена значимая взаимосвязь между полиморфизмом гена CYP11B2 –С344/Т и повышенным риском возникновения ФП у лиц с 344С–аллелью. Отрицательный результат наблюдался при гетерозиготной генетической модели, однако авторы объясняют это, возможно, пропорционально относительно меньшей разницей случаев между исследуемыми пациентами и группой контроля по Т/С-генотипу, чем по С/С-генотипу.

Таким образом, крупномасштабные исследования не раскрывают в полной мере взаимосвязь между ФП и полиморфизмом гена CYP11B2 –С344/Т. Однако в целом анализ литературных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность. С наибольшей очевидностью она проявляется у пациентов с первичной ФП. Несомненно, дальнейшие поиски генов-кандидатов

как первичной, так и вторичной ФП остаются актуальными, так как использование генетических маркеров у пациентов с ФП поможет выделить группу лиц, требующих более пристального последующего наблюдения. Результаты этих исследований могут внести важнейший вклад в профилактику возникновения ФП.

Выводы по главе 1

Несмотря на множество факторов, задействованных в патогенезе ФП, остаётся актуальным дальнейшее изучение их роли в процессах структурного и функционального ремоделирования. Следует также установить, останутся ли прежними градации отдельных факторов риска (BNP, Hcy). Не определена приоритетность генетического исследования и оценка риска возникновения ФП вследствие полиморфизма отдельных генов. Не дан еще и ответ на вопрос, какое сочетание параметров ВРС может обладать наибольшей диагностической и прогностической значимостью. Поэтому представляет интерес выявление патогенетической взаимосвязи этих факторов как между собой, так и с некоторыми особенностями клинического течения ФП.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе первой кафедры внутренних болезней, научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», третьего кардиологического отделения и клинко-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр», а также на базе учреждения здравоохранения «Поликлиника УВД г. Гродно».

2.1 Материалы исследования

Для решения поставленных задач в стационарных условиях учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследованы 94 пациента с ИБС и/или АГ. Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем. Когорта пациентов разделена на следующие группы:

Группа 1. Пациенты с ИБС и/или АГ и пароксизмальной формой ФП (n=48).

Группа 2. Пациенты с ИБС и/или АГ и персистирующей формой ФП (n=27).

Группа 3 (группа сравнения). Пациенты с ИБС и/или АГ без признаков ХСН и без эпизодов ФП в анамнезе (n=19).

При выполнении генетического анализа полиморфизма – С/344Т гена СYP11B2 и исследования уровня альдостеронсинтазы плазмы для сравнительной характеристики полученных результатов создана контрольная группа относительно здоровых лиц без анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой системы, отобранных на базе учреждения здравоохранения «Поликлиника УВД г. Гродно». Все пациенты были ознакомлены с протоколом исследования и дали свое согласие на участие в нем.

Группа 4 (контроль). Относительно здоровые лица без ИБС и АГ, без ФП (n=39).

Пациентам групп 1-3 диагноз был выставлен или подтвержден на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследований, включавших анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, регистрацию ЭКГ, эхокардиографию с дополнительной оценкой параметров левого предсердия, суточное мониторирование ЭКГ, общеклинические анализы, включающие биохимическое исследование крови, коагулограмму, анализ крови на гормоны щитовидной железы (ТТГ, Т₃, Т₄).

Критериями включения в исследование для пациентов группы 1 было наличие пароксизмальной формы ФП (как впервые возникшей, так и длительно существующей), купирующейся самостоятельно или с помощью медикаментозной кардиоверсии в течение нескольких дней. В группу 2 были включены пациенты с персистирующей (длительностью до года) ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС, госпитализированные для выполнения электрической кардиоверсии с предшествовавшей подготовкой варфаринотерапией (как минимум 3 недели) и отсутствием тромбов в ушке левого предсердия, по данным ЧПЭхоКГ. Пациенты были включены в исследование только при условии успешной кардиоверсии и без наличия признаков ХСН (ФК 0-1 по NYHA). Выделение форм ФП проводилось на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов 2010 г. [80].

Критериями включения в группу сравнения было наличие АГ и/или ИБС без признаков ХСН, а также отсутствие анамнеза ФП и других клинически значимых нарушений ритма.

Критериями исключения из исследования служили персистирующая форма ФП без успешной процедуры электрической кардиоверсии, постоянная форма фибрилляции предсердий, наличие острой коронарной или цереброваскулярной патологии на момент обследования и в предшествовавшие 6 месяцев, мультифокальный атеросклероз, значимая клапанная патология ревматической или другой этиологии, анамнез кардиохирургического вмешательства, ХСН выше I функционального класса по NYHA, сахарный диабет, ожирение 2-3 степени, некорригированная функция щитовидной железы, патология надпочечников, бронхолегочная патология, обострение заболеваний желудочно-

кишечного тракта, почечная недостаточность, нарушение функции печени, активный воспалительный процесс любой локализации. Из исследования были также исключены пациенты с заболеваниями, которые приводят к нарушению обмена гомоцистеина (Hcy) и повышению уровня общего плазменного Hcy (В₁₂-дефицитная анемия, злокачественные новообразования и лейкозы, системная красная волчанка, ревматоидный артрит). Обследованию не подлежали лица, принимавшие за 1 месяц до обследования лекарственные средства, снижающие уровень Hcy (витамины В₆, В₁₂, фолиевая кислота).

2.2 Методы исследования

2.2.1 Эхокардиографическое исследование. Определение параметров левого предсердия

Ультразвуковое исследование сердца проводилось всем пациентам на ультразвуковой системе «Philips», IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией Pure Wave Crystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц с использованием стандартных позиций (в М, В, и доплеровском режиме) одним специалистом ультразвуковой диагностики. При ЭхоКГ определяли следующие параметры: диаметр левого предсердия в конечно-систолическую фазу (далее – систолический размер) (ЛП, мм); конечный диастолический (КДО, мл) и конечный систолический объемы левого желудочка (КСО, мл); ударный объем левого желудочка (УО, мл); фракцию выброса левого желудочка (ФВ%), подсчитанную методом двухмерной ЭхоКГ по методу Simpson; конечный диастолический и систолический диаметры левого желудочка (КДД, КСД, мм); диастолический размер правого желудочка (ПЖ, мм); толщина задней стенки ЛЖ (ЗС ЛЖ, мм) и межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) в диастолу, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), локальная сократимость миокарда (ФВ). Допплерографическое исследование использовалось для оценки диастолической функции левого желудочка и выраженности регургитаций [67].

Изучались также показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП (таблица 2.1). Расчёт производился по формулам оценки параметров ЛП [100, 115, 210].

Таблица 2.1. – Протокол эхокардиографического исследования левого предсердия

Параметры	Обозначение	Пояснение
Ударный объём ЛП, мл	LA SV 4	в 4-камерной позиции
	LA SV 2	в 2-камерной позиции
	LA SV BP	для бипланового метода
	LASV(A-L)	для метода площадь-длина
Объём ЛП, мл	LA V BPs	для бипланового метода в систолу ЛЖ
	LA V BPd	для бипланового метода в диастолу ЛЖ
	LAVd(A-L)	для метода площадь-длина в диастолу ЛЖ
	LAVs(A-L)	для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	LAVsI2	в 2-камерной позиции в систолу ЛЖ
	LAVsI(A-L)	для метода площадь-длина в систолу ЛЖ
	LAVsI4	в 4-камерной позиции в систолу ЛЖ
	LAVdI4	в 4-камерной позиции в диастолу ЛЖ
	LAVdIBP	для бипланового метода в диастолу ЛЖ
	LAVsIBP	для бипланового метода в систолу ЛЖ
Фракция выброса ЛП, %	LAEF4	для 4-камерной позиции
	LAEF2	для 2-камерной позиции
	LAEFBP	для бипланового метода
	LAEF(A-L)	для метода площадь-длина
Передне-задний размер ЛП, см	LADimen2D	измеренный в 2D режиме
Длина ЛП, см	LAA4d1	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s1	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d1	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s1	2-камерная позиция в систолу ЛЖ
Площадь ЛП, см ²	LAA4d2	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s2	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d2	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s2	2-камерная позиция в систолу ЛЖ
Объём ЛП, мл	LAA4d3	4-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA4s3	4-камерная позиция в систолу ЛЖ
	LAA2d3	2-камерная позиция в диастолу ЛЖ
	LAA2s3	2-камерная позиция в систолу ЛЖ

Параметры	Обозначение	Пояснение
Размеры ЛП в 4-камер- ной пози- ции, см	M/L4max	медиально-латеральный размер в систолу ЛЖ
	A/I 4max	верхне-нижний размер в систолу ЛЖ
	M/L4min	медиально-латеральный размер в диастолу ЛЖ
	A/I 4min	верхне-нижний размер в диастолу ЛЖ

2.2.2 Определение уровня BNP

Определение уровня BNP в плазме крови проводилось с помощью тест-полосок на портативном приборе (Triage Meter Plus, Biosite Diagnostics, USA). Измерение построено по принципу иммунофлюоресцентного анализа. Забор венозной крови проводился в пробирки с этилендиамин-тетраацетиловой кислотой (ЭДТА). Собранные образцы центрифугировали не позднее чем через 20 минут после забора крови при скорости 2,5 тыс. оборотов в секунду в течение 20 минут. Оценка результатов определения пептида велась на основании параметров, представленных фирмой-производителем, где уровень BNP <100 пг/мл представляет отрицательный результат.

2.2.3 Определение уровня гомоцистеина и его метаболитов

Общий Hcy определялся в плазме венозной крови. Забор крови производили из кубитальной вены утром натощак с помощью одноразовых вакуумных пробирок, содержащих в качестве антикоагулянта ЭДТА в необходимой пропорции. Сдавление сосудов жгутом не превышало 1 минуты. После набора пробирку аккуратно, не допуская вспенивания, вращали 6-8 раз для перемешивания крови с антикоагулянтом [30]. Немедленно, не отставивая, центрифугировали при 2700 об/мин в течение 15 минут. Отбирали 1 мл надосадочной плазмы, которую замораживали и хранили при температуре -80°C для последующего одновременного анализа серии проб.

Определение общего Hcy проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе (HPLC Agilent 1100, Agilent Technologies, США), содержащем 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции.

Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T (БиоХимМак СТ, Россия), размером 3x250 мм, 7 мкм.

Подвижная фаза: 0,1 М натрия дигидрофосфата (NaH_2PO_4), 17 мМ уксусной кислоты (CH_3COOH), рН 3,65, 40 мг/л этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), 3% ацетонитрила (CH_3CN). Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30°C.

Детектирование осуществлялось по флуоресценции (длина волны возбуждения 379 нм, испускания – 510 нм).

Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (ТСЕР) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-дiazол-4-сульфонатом аммония (SBD-F).

В качестве внутреннего стандарта применяли N-ацетил цистеин (НАС). Использовались реактивы производства Sigma Chemical (США).

Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01.

Одновременно определялись уровни цистеина (Cys), глутатиона (GSH), цистеинилглицина (CysGly) [39, 230].

2.2.4 Определение уровня свободных аминокислот и их производных

В качестве метода-прототипа использовался метод анализа свободных аминокислот, в котором использовалась колонка Zorbax XDB C₈, 3,5 мкм, 3x150 мм. Подвижная фаза А: 0,1 М Na-ацетатный буфер, рН 6,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА; подвижная фаза В: ацетонитрил/вода 6/4 (об/об). Разделение проводили с градиентным элюированием от 5 до 100% В за 78 минут; температура колонки 37°C. В описанной системе последовательно элюировались и определены следующие соединения: цистеиновая кислота (CA), аспарагиновая кислота (Asp), глутаминовая кислота (Glu), аспарагин (Asn), серин (Ser), α-аминоадипиновая кислота (α-AAA), глутамин (Gln), гистидин (His), глицин (Gly), 3-метилгистидин (3MHis), фосфоэтаноламин (PEA), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), цитруллин (Ctr), аргинин (Arg), β-аланин (β-Ala), аланин (Ala), таурин (Tau), β-аминоизомасляная кислота (β-ABA), γ-аминомасляная кислота (GABA), тирозин (Tyr), α-аминомасляная кислота (α-ABA), этаноламин (EA), δ-аминовалериановая кислота (δ-AVA), валин (Val), метионин (Met), цистатионин (Ctn), цистин (Cys), триптофан (Trp), фенил-

аланин (Phe), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), ОН-пролин (H-Pro), орнитин (Orn), лизин (Lys), пролин (Pro). Недостатки метода – недостаточное разрешение пиков CA и Ctn, невозможность определения цистеинсульфиновой кислоты, глутатиона, саркозина и дипептидов, содержащих β-аланин (карнозина и ансерина).

Определение проводили с помощью метода ВЭЖХ с градиентным элюированием продуктов предколоночной дериватизации аминокислот с *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой [21].

Предколоночную дериватизацию проводили непосредственно перед вводом проб в хроматограф путем смешивания пробы (0,2-0,5 мкл) с 5-кратным объемом 0,4% *o*-фталевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4М Na-боратном буфере, рН 9,4, затем – с раствором флуоренилметилкарбомоилхлорида (FМОС–HCl), добавляемым в объеме 1,5 от исходного объема пробы, затем пробы нейтрализовали смешиванием с 0,2 М раствором HClO₄ до слабокислой среды и немедленно вводили в колонку.

Условия разделения в оптимизированном методе: колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 3x150 мм. Подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, рН 7,05, содержащий 20 мг/л ЭДТА (A); ацетонитрил/вода 7/3 (об/об) (B), метанол/вода 7/3 (об/об) (C), 0,1 М Na-ацетатный буфер, рН 5,85, содержащий 20 мг/л ЭДТА (D). Разделение проводили с градиентным элюированием оптимизированным профилем от 2 до 100% B, с изменением соотношения B/C и A/D в ходе анализа, за 74 минуты; температура колонки 35°C. Соотношение компонентов подвижной фазы приведено на рисунке 2.6.

Порядок элюирования определяемых соединений: цистеиновая кислота (CA), O-фосфосерин (PSer), цистеинсульфиновая кислота (CSA), аспарагиновая кислота (Asp), глутаминовая кислота (Glu), аспарагин (Asn), серин (Ser), α-аминоадипиновая кислота (α-AAA), глутамин (Gln), гистидин (His), глицин (Gly), 3-метилгистидин (3MHis), фосфоэтанолламин (PEA), треонин (Thr), 1-метилгистидин (1MHis), цитруллин (Ctn), аргинин (Arg), β-аланин (β-Ala), аланин (Ala), таурин (Tau), β-аминоизомасляная кислота (β-ABA), γ-аминомасляная кислота (GABA), тирозин (Tyr), α-аминомасляная кислота (α-ABA), этаноламин (EA), δ-аминовалериановая кислота (δ-AVA) – внутренний стандарт,

валин (Val), метионин (Met), цистатионин (Ctn), цистин (Cys), триптофан (Trp), фенилаланин (Phe), изолейцин (Ile), лейцин (Leu), OH-пролин (H-Pro), орнитин (Orn), лизин (Lys), саркозин (Sar), пролин (Pro).

Детектирование по флуоресценции (231/445 нм для первичных аминокислот и 265/313 нм – для содержащих вторичную аминогруппу) [20, 22].

Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой Agilent ChemStation B.04.02 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот. Последняя содержала равные количества определяемых соединений по 500 нмоль/мл каждого и обрабатывалась так же, как соответствующие пробы (плазмы или ткани). Использовался концентрат стандартной смеси физиологических аминокислот (кислых, нейтральных и основных) фирмы «Aldrich» (США), в которую дополнительно вносили компоненты, представляющие интерес и не содержащиеся в данной композиции: цистеиновая кислота (CA), цистеинсульфиновая кислота (CSA), L-глутамин, L-аспарагин, O-фосфоэтаноламин.

Весь цикл аналитического процесса (включая регенерацию колонки 70% раствором ацетонитрила) и ее стабилизацию стартовым составом подвижной фазы составил 91 мин. Воспроизводимость метода (ОСКО) \pm 2%, чувствительность – $5 \cdot 10^{-12}$ моль в пробе [19, 20, 21, 22, 167, 178, 288].

2.2.5 Методы исследования variability ритма сердца

Пациентам выполнялся анализ ВРС на основе 5-минутной регистрации электрокардиограммы с расчетом геометрических, временных, спектральных и нелинейных параметров (таблица 2.2) с использованием электрокардиографического комплекса «Интекард» («Интекард», Беларусь) и программного обеспечения к нему «Бриз ХР».

Соблюдались следующие условия при проведении анализа ВРС. Анализ ВРС выполняли пациентам на синусовом ритме с отменой антиаритмических препаратов за 2 дня до исследования. Исследование выполнялось натощак, в отсутствии посторонних шумов, при постоянной температуре 20-22°C, перед ис-

следованием отменялись физиопроцедуры. В течение 5-10 минут пациенты адаптировались в горизонтальном положении к окружающим условиям, затем регистрировалась ЭКГ.

Таблица 2.2. – Изучаемые параметры variability сердечного ритма

Параметр	Описание
Min, мс	минимальное значение RR интервала
Max, мс	максимальное значение RR интервала
Med, мс	медианное значение RR интервала
Mo, мс	мода
AMo, мс	амплитуда моды
TI	триангулярный индекс
SI	индекс напряжения
SDNN, мс	стандартное отклонение NN интервалов
pNN ₅₀ , мс	полученное за весь период записи число пар интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс
rMSSD, мс	квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN
VLF, %	удельный вклад очень низкочастотного компонента спектра
LF, %	удельный вклад низкочастотного компонента спектра
HF, %	удельный вклад высокочастотного компонента спектра
LF/HF	коэффициент симпато-вагусного взаимодействия
K (LF/HF)	нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия
ApEn	аппроксимированная энтропия
VLF, мс ²	очень низкочастотный компонент спектра
LF, мс ²	низкочастотный компонент спектра
HF, мс ²	высокочастотный компонент спектра
TP, мс ²	общая мощность спектра

Нелинейный анализ ВРС, включенный в программу-анализатор ВРС «Бриз-3М» (Интекард, Беларусь), состоит из геометрической и информационной частей исследования [34].

Геометрический подход реализуется с помощью построения хаосграмм сердечного ритма, которые отображают состояние системы в фазовом пространстве. По этим данным можно определить отношение нелинейных быстрых и медленных волн [4, 13, 49, 132].

Информационный анализ определяет показатель степени неравномерности или случайности в серии данных, что выражает приближительная энтропия (ApEn). Она является «мерой сложности и предсказуемости нестационарных процессов». ApEn присваивает к ряду последовательности или времени неотрицательные числа с большими значениями, соответствующими большей случайности процесса или последовательной неравномерности, и меньшими значениями, установленными для более идентифицируемых, предсказуемых признаков этих процессов или шаблонов [206].

2.2.6 Исследование однонуклеотидного полиморфизма – С344/Т гена альдостеронситазы (rs1799998)

Генетические методы исследования включали определение полиморфизма гена альдостеронсинтазы (–С344/Т СYP11B2) с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве исследуемого материала для выявления полиморфизма гена СYP11B2 использовали цельную венозную кровь. Забор материала проводился в стерильные одноразовые пробирки, содержащие антикоагулянт ЭДТА. Выделение геномной ДНК человека проводилось набором реагентов «Нуклеосорб» («Праймтех», РБ) в комплектации В, предназначенной для выделения геномной ДНК из лейкоцитов цельной крови.

Сущность метода заключалась в разрушении клеточных мембран и других биополимерных комплексов в исследуемых образцах лизирующим буфером, который содержит детергент и хаотропные соли. К образующемуся раствору белков, нуклеиновых кислот, фосфолипидов и других биополимеров добавляется сорбент на основе оксида кремния. Перешедшие в раствор нуклеиновые кислоты при наличии хаотропных солей связываются с частицами сорбента, затем отмываются специальными буферными растворами от остальных компонентов лизированного образца. При добавлении элюирующего буфера к сорбенту ДНК переходит в раствор, который отделяется от частичек сорбента центрифугированием.

В результате указанной процедуры получается высокоочищенный препарат ДНК, свободный от ингибиторов реакции амплификации, что обеспечивает высокую аналитическую чувствительность ПЦР-исследования.

Последующий анализ полиморфизма –С344/Т гена CYP11B2 (rs1799998) в выделенной ДНК вели методом ПЦР в режиме реального времени в формате TaqMan. Для проведения аллельной дискриминации указанного маркера применяли систему реагентов производства «Праймтех» (РБ), содержащую хлорид магния 50 мМ, смесь дезоксинуклеотидтрифосфатов 10х (2 мМ), буферный раствор А, термостабильную Taq ДНК-полимеразу, специфические олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно меченные зонды для аллельной дискриминации, концентрация каждого из которых в исходных растворах была равна 100 пмоль/мкл. Последовательности нуклеотидов праймеров следующие: 11B2_F TTTGATCAATTTTGCAATGA, 11B2_R AATGGATGGGGACTTTAT.

Для выявления аллели Т в указанном полиморфном маркере гена CYP11B2 использовали модифицированный олигонуклеотид, меченный флуорофором FAM: FAM-CAAGGC(+LNA_T)CCCTCT-BHQ1, а для обнаружения аллели С – ROX: ROX-CAAGGCCCTCT-BHQ2. Амплификацию ДНК в режиме реального времени проводили на амплификаторе RotorGene-Q («Qiagen», Германия). В качестве пороговой линии использовали значение флуоресценции соответствующее 10% от максимального для данной постановки. Положительным считали образец, кривая флуоресценции которого пересекла пороговый уровень в диапазоне 15-35 цикла.

2.2.7 Определение уровня альдостеронсинтазы

Уровень альдостеронсинтазы в плазме определяли с применением набора Human Cytochrome P450 11B2, mitochondrial (CYP11B2) (ELISA Kit – catalog Number CSB – EL006391HU) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови.

Данный ИФА основан на принципе многослойного «сэндвич-метода». Микро-титровальные лунки планшета покрыты иммобилизованными антителами к альдостеронсинтазе (CYP11B2). Сначала плазму крови, содержащую CYP11B2, инкубировали в данных лунках в термошейкере «Biosan» (инв. № 01352089) 2 часа при температуре 37°C. После удаления непрореагировавших компонентов в раствор добавляли 100 мкл ко-фермента биотина с образованием комплексов антиген-антитело-биотин, специфич-

ных для СУР11В2, и вновь инкубировали в термошейкере 1 час при температуре 37°C. После промывания лунок планшета на микропланшетном промывателе «Columbus Pro TECAN» (инв. № 01352091) 3 раза по 200 мкл в каждую лунку добавляли 100 мкл раствора НРР с авидином (avidin conjugated horseradish peroxidase) – гликопротеином яичного желтка, в результате чего конъюгат авидин-фермент прочно фиксировался на комплексе. Затем вновь инкубировали 1 час при температуре 37°C. Остаток конъюгата удалялся промыванием 5 раз по 200 мкл на каждую лунку. Потом добавлялось 90 мкл раствора хромоген/субстрата ТМБ (тетраметилбензидин гидрохлорид, где в качестве метки применялась пероксидаза хрена). Вновь инкубировали 15-30 минут в термошейкере при температуре 37°C, защищая от света. Если антитело специфическое к антигену, присутствовало в сыворотке пациента, развивалось синее окрашивание. Останавливали ферментативную реакцию добавлением 50 мкл стоп-раствора (Stop Solution), при этом окрашивание в лунках планшета менялось на желтое. Образцы плазмы крови обрабатывались на иммуноферментном анализаторе TECAN «Sunrise» (инв. № 01352090), при этом определялась оптическая плотность раствора и концентрация альдостеронсинтазы в каждой лунке планшета при длине волны 450 нм в течение 5 минут. Интенсивность окрашивания была прямопропорциональна концентрации СУР11В2 в плазме крови. Диапазон значений: 47-300 пг/мл.

2.2.8 Статистическая обработка данных

Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, категориальные данные – в виде абсолютной и относительной частот.

Данные обрабатывались непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0. Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данных результаты представлялись в виде среднего и стандартного отклонений. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводились в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных при-

знаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовались непараметрические методы. Для оценки различий между двумя независимыми группами применен непараметрический U-тест Манна-Уитни. Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При анализе категориальных данных использован точный двусторонний тест Фишера и χ^2 Пирсона. С помощью анализа «Обобщённые деревья классификации и регрессии» в качестве модели прогнозирования определяли, как изучаемые нами показатели влияют на другие переменные, их иерархию влияния, тем самым определяя прогностическое значение [134]. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

2.3 Клиническая характеристика пациентов

Пациенты всех групп были сопоставимы по возрасту. По половому составу и нозологической характеристике (формы ИБС – ФК ССН, степени АГ) группы 1-3 были также сопоставимы между собой. В группах с пароксизмальной и персистирующей формами ФП достоверно чаще преобладали лица мужского пола по отношению к группе контроля (таблица 2.3).

Таблица 2.3. – Характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры	Критерии	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (сравнения) (n=19)	4 группа (контроль) (n=39)
Возраст, лет		55,5 (50; 63,5)	52,5 (46;61)	56 (49; 61)	50 (39; 64)
Пол (м), n (%)		37 (77,1%)*	22 (81,5%)*	12 (63,2%)	21 (53,9%)
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	9 (18,8%)	5 (18,5%)	2 (10,5%)	-
	1 ст., n (%)	13 (27,1%)	6 (22,2%)	3 (15,8%)	-
	2 ст., n (%)	24 (50%)	16 (59,3%)	13 (68,4%)	-
	3 ст., n (%)	2 (4,2%)	-	1 (5,3%)	-
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	7 (14,6%)	6 (22,2%)	5 (26,3%)	-

Параметры	Критерии	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (сравнения) (n=19)	4 группа (контроль) (n=39)	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	24 (50%)	16 (59,3%)	1 (5,3%)	-	
	СН	ФК 1, n (%)	1 (2,1%)	3 (11,1%)	3 (15,8%)	-
		ФК 2, n (%)	16 (33,3%)	2 (7,4%)	10 (52,6%)	-
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)		5 (10,4%)	8 (29,6)	1 (5,3%)	-	

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы ($p < 0,05$)

Пациенты групп 1 и 2 были разделены на подгруппы в зависимости от давности ФП:

подгруппа А – впервые возникшая ФП;

подгруппа Б – ранее существовавшая ФП.

В группе 1 достоверно чаще встречались пациенты с ранее существовавшей ФП (85% против 48%), в то время как в группе 2 чаще встречались пациенты с впервые возникшей ФП (52% против 15%).

Подгруппы пациентов также были сопоставимы по возрасту и нозологической характеристике. В группе с персистирующей ФП в подгруппе А преобладали лица мужского пола.

Из анамнеза установлено, что ряд пациентов до включения в протокол исследования получали антигипертензивную (лизиноприл, эналаприл, бисопролол, метопролол и др.) и антиаритмическую терапию (амиодарон, соталол, этацизин) (таблица 2.4).

Таблица 2.4. – Лечение пациентов исследуемых групп на догоспитальном этапе

Препарат		Группа 1 (n=48)/средне- сут. доза, мг	Группа 2 (n=27)/средне- сут. доза, мг	Группа 3 (n=19)/средне- сут. доза, мг
ББ	Метопролол	50 (25-50)	50 (50-50)	50 (25-50)
	Бисопролол	2,5 (2,5-5)	2,5 (2,5-5)	2,5 (1,25-5)

Препарат		Группа 1 (n=48)/средне- сут. доза, мг	Группа 2 (n=27)/средне- сут. доза, мг	Группа 3 (n=19)/средне- сут. доза, мг
Амиодарон		200 (200-200)	200 (200-600)	-
Этацизин		50 (50-150)	50 (50-150)	-
иАПФ	Эналаприл	5 (5-10)	5 (5-10)	20 (10-20)
	Лизиноприл	5 (5-10)	5 (5-10)	10 (10-10)

Во время пребывания в стационаре (10 (8-14) дней) лечение пациентов групп 1 и 2 соответствовало стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов Ic (этацизин 50 (100-150) мг, II (метопролол 50 (50-100) или бисопролол 5 (2,5-7,5) мг), III (амиодарон 200 (200-600) мг или соталол 160 (80-160) мг) классов по V. Williams в модификации H. Singh и D. Harrison. Всем пациентам с персистирующей формой ФП (группа 2), кроме того, восстанавливали синусовый ритм путем проведения электрической кардиоверсии при помощи бифазного дефибриллятора Zoll M-Series под внутривенной анестезией пропофолом последовательными R-синхронизированными разрядами в 100, 150 и 200 Дж на 3-5 день пребывания в стационаре. При неэффективности интервал между последующими наносимыми разрядами составлял 1 минуту. Применялось апикостернальное положение электродов. Синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов в группе 2. В схему лечения пациентов группы 3 входили бета-адреноблокаторы (метопролол 50 (50-100) мг, бисопролол 5 (5-10) мг или карведилол 6,25 (6,25-12,5) мг) в 100%. Кроме того, пациенты всех трёх групп получали статины (аторвастатин 10 (10-20) мг, иАПФ (лизиноприл 10 (5-10) мг, рамиприл 5 (5-10), эналаприл 10 (5-10) мг), нитраты – по требованию (сиднофарм 2 мг). Блокаторы кальциевых каналов и сердечные гликозиды для снижения ЧСС не использовались.

Всем пациентам с ФП назначали антитромботический препарат в зависимости от риска развития инсульта согласно шкале CHADS₂: варфарин до достижения целевого значения МНО 2,5 (2,0-3,0) (за время пребывания в стационаре такое значение достигнуто у всех пациентов, получавших варфарин) или аспирин 75 мг (таблица 2.5).

Таблица 2.5. – Лечение исследуемых групп пациентов на стационарном этапе

Параметры	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)	p		
				1-3	2-3	1-2
ББ, n (%)	12 (25%)	13 (48,1%)	19 (100%)	0,000	0,0002	NS
Амиодарон, n (%)	20 (41,7%)	12 (44,4%)	-	-	-	NS
Соталол, n (%)	9 (18,8%)	1 (3,7%)	-	-	-	NS
Этацизин, n (%)	7 (14,6%)	1 (3,7%)	-	-	-	NS
Аспирин, n (%)	23 (47,9%)	-	18 (94,7%)	0,0003	-	-
Варфарин, n (%)	23 (47,9%)	27 (100%)	-	-	-	0,0000
Статины, n (%)	23 (47,9%)	14 (51,9%)	14 (73,7%)	NS	NS	NS
иАПФ, n (%)	39 (81,3%)	16 (59,3%)	16 (84,2%)	NS	NS	NS
Нитраты, n (%)	8 (16,7%)	5 (18,5%)	12 (63,2%)	0,0007	0,005	NS

У 23 (47,9%) пациентов с пароксизмальной формой ФП и у 27 (100%) пациентов с персистирующей формой ФП, принимающих варфарин регулярно, было достигнуто целевое значение МНО (2,0-3,0).

Различия в проводимой медикаментозной терапии между тремя группами пациентов можно объяснить отсутствием необходимости назначения антиаритмических препаратов 1а, 3 классов пациентам группы 3 без нарушения ритма в анамнезе, в то время как применение ББ оправдано как с антиишемической, так и с гипотензивной целью. В обеих группах с ФП лечение оказалось сопоставимым, кроме достоверно различного количества пациентов группы 2, принимающих варфарин. Различия в лечении нитратами можно также объяснить более выраженными проявлениями стенокардии напряжения у пациентов группы 3, однако, как правило, наблюдалось назначение нитратов короткого действия, которые принимались пациентами самостоятельно «по требованию». Различия в лечении пациентов отдельных групп

могут быть обусловлены клинической ситуацией, выбранной стратегией ведения пациента, риском развития инсульта.

В таблице 2.6 представлены анамнестические данные в группах с ФП. У пациентов группы 2 давность существования ФП включала и анамнез пароксизмальной формы ФП, если она предшествовала развитию персистирующей формы ФП.

Таблица 2.6. – Анализ частоты эпизодов и давности ФП у пациентов исследуемых групп

Критерий		Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Р, точный критерий Фишера
		n	%	n	%	
Частота эпизодов ФП	впервые возникшая ФП	7	14,58	14	51,85	0,001
	до 1 раза в год	9	18,75	5	18,52	NS
	1 раз в 3-6 месяцев	11	22,92	6	22,22	NS
	более 1 раза в месяц	21	43,75	2	7,4	0,008
Давность ФП	впервые возникшая ФП	7	14,58	14	51,85	0,001
	6 месяцев – 1 год	7	14,58	3	11,11	NS
	до 4 лет*	13	27,08	7	25,93	NS
	более 4 лет	21	43,75	3	11,11	0,02

Примечание – 4 года* – медиана продолжительности существования ФП у исследуемых пациентов

Как видно из таблицы, у пациентов группы 2 достоверно чаще встречалась впервые возникшая ФП, однако надо иметь в виду, что её длительность у абсолютного большинства была 3 недели и более, так как пациенты поступали для ЭКВ после соответствующей варфариноподготовки. Кроме того, необходимо помнить о случаях невыявленной ФП (так называемой «silent atrial fibrillation»), которая составляет 1,4% среди пациентов старше 65 лет и 13,5% среди пациентов с верифицированным диагнозом ФП [219]. У достоверно большего количества пациентов с пароксизмальной ФП её частота была более 1 раза в месяц. Давность ФП более 4-х лет у пациентов с пароксизмальной формой также наблюдалась достоверно чаще.

Исходно лабораторные исследования пациентам всех групп выполняли до назначения лечения в первые сутки пребывания в стационаре. Инструментальные исследования пациентам групп 1 и 3 также проводили в начале госпитализации, а лицам

с персистирующей формой ФП – на 5-7 день пребывания в стационаре, после восстановления синусового ритма с помощью ЭКВ. Таким образом, у пациентов всех групп обследование выполнялось на синусовом ритме.

В таблице 2.7 представлены результаты биохимического исследования крови в обследуемых группах исходно при госпитализации в стационар.

Таблица 2.7. – Результаты биохимического анализа крови у пациентов исследуемых групп

Параметры	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)
ОХС, ммоль/л	5,45 (5,0; 6,05)	5,73 (4,78; 6,42)	5,59 (4,81;7,06)
ТГ, ммоль/л	1,55 (1,3; 2,25)	1,7 (1,07; 2,4)	1,5 (1,09; 3,0)
Мочевина, ммоль/л	5,87(4,53; 7,41)	6,25 (5,06; 8,44)	6,28 (5,9; 7,9)
Креатинин, мкмоль/л	100,2 (89,0; 112,5)	108 (91; 117,1)*	92 (78; 101)
СКФ (мл/мин/ 1,73 м ²)	65 (51; 119)	65 (49; 90)	70 (51;117)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,9; 5,7)	5,5 (5,0; 6,3)	5,0 (4,8; 5,4)
АСТ, Ед/л	21 (19; 25)	24,9 (20,1; 28) #	22 (17; 37)
АЛТ, Ед/л	24,6(20,5; 33,5)	30 (22; 34,4)	25 (20; 35)
К, ммоль/л	4,6 (4,3; 4,85)	4,9 (4,5; 5,1)*#	4,4 (4,2; 4,7)
Na, ммоль/л	143 (140,5; 145)	141 (140; 143)#	142 (140; 144)
Фибриноген, г/л	2,84 (2,63; 3,56)	3,35 (2,7; 3,79)	3,25 (2,67; 3,92)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3; # – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП (p <0,05)

У пациентов группы 2 уровни креатинина и калия были достоверно выше, чем в группе сравнения, однако показатели СКФ значимо не различались между группами. Уровень калия и АЛТ был достоверно выше, а натрия – достоверно ниже, чем в группе 1.

У пациентов исследуемых групп не выявлено достоверных различий в показателях уровня BNP, причём медиана его значения была в пределах нормы у всех пациентов (N<100 пг/мл) (рисунок 2.1).

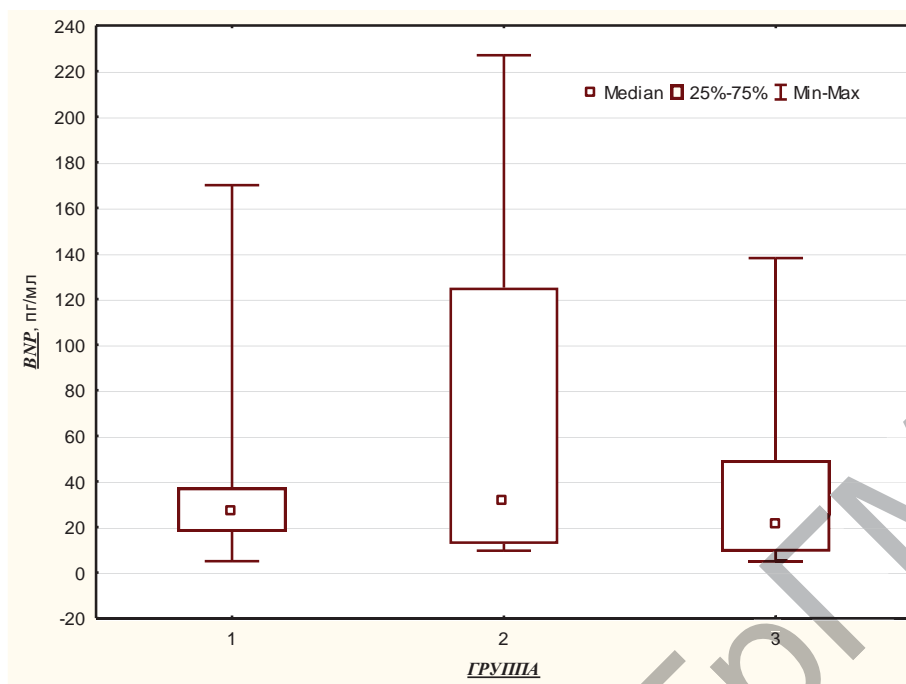


Рисунок 2.1. – Уровень BNP в исследуемых группах

Отсутствие достоверных различий между группами вполне закономерно и может быть объяснено критериями исключения из исследования пациентов с сердечной недостаточностью – ФК 2 стадии и выше (по NYHA).

При анализе уровня BNP в подгруппах оказалось, что данный показатель в подгруппе с существовавшей ранее ФП в группе 2 был значимо выше, чем в других подгруппах и в группе сравнения (таблица 2.8).

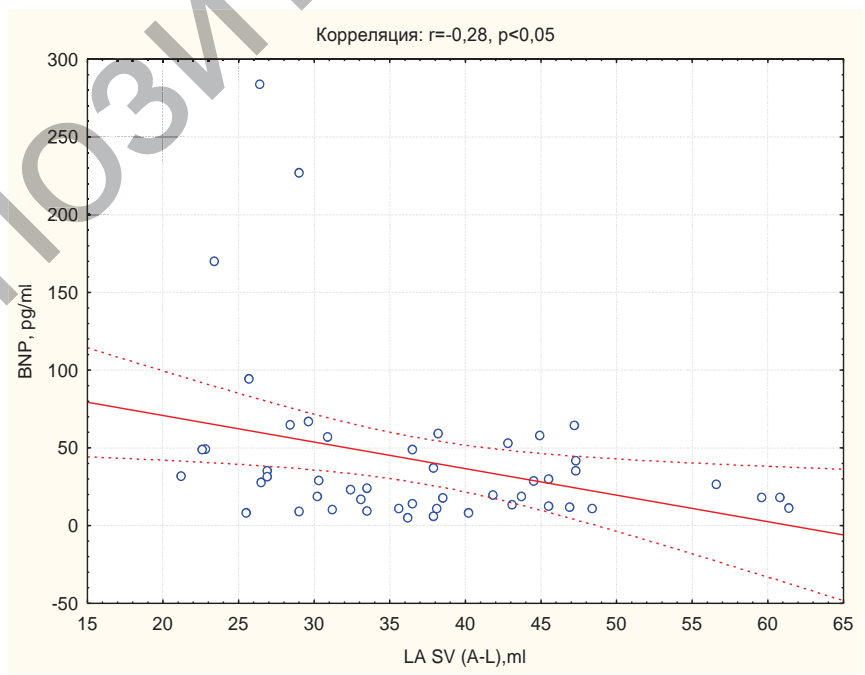
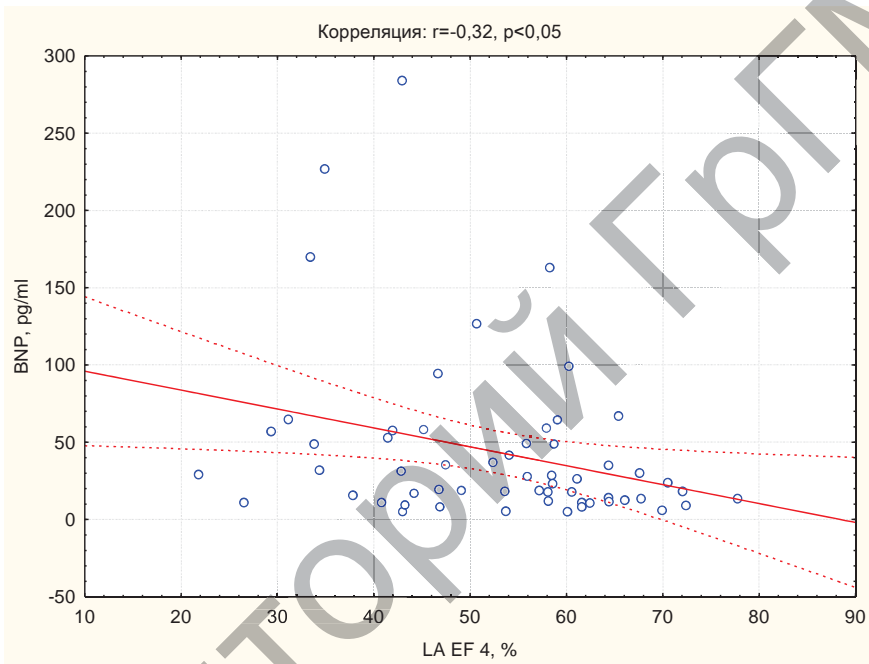
Таблица 2.8. – Уровень BNP в подгруппах

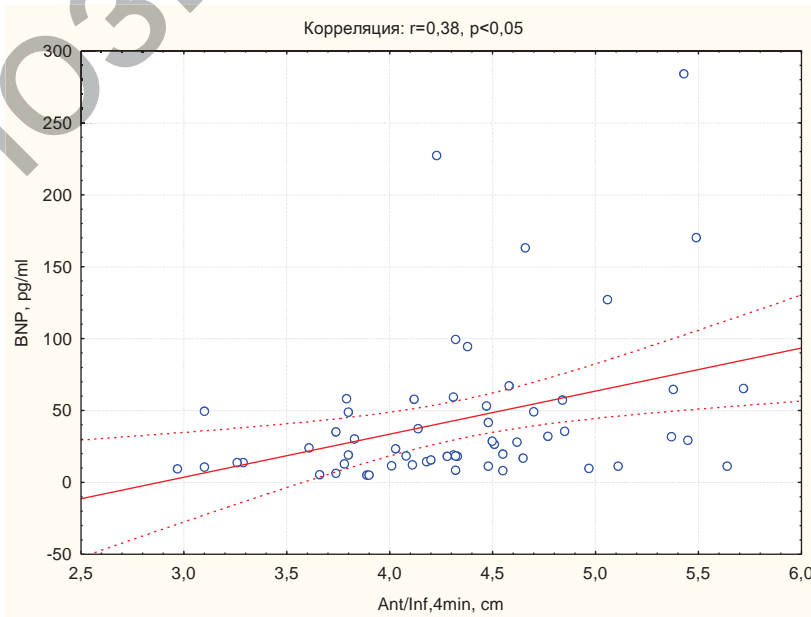
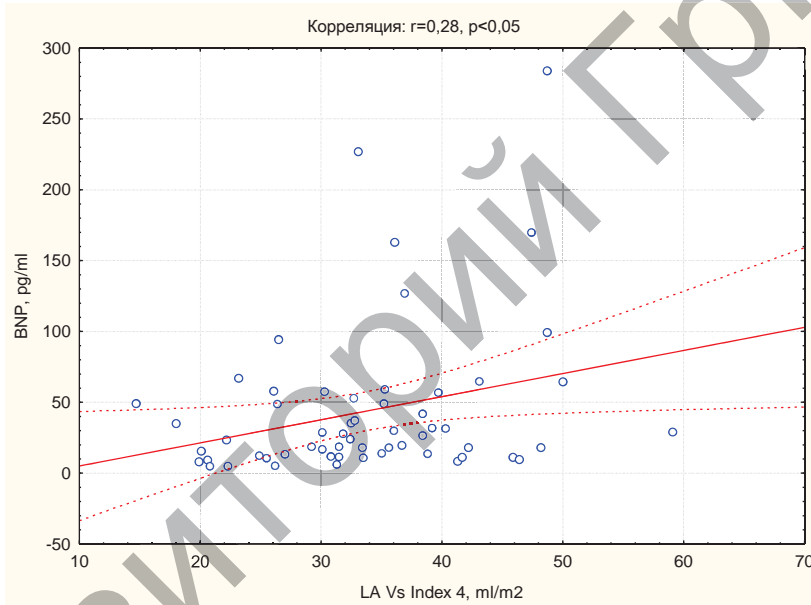
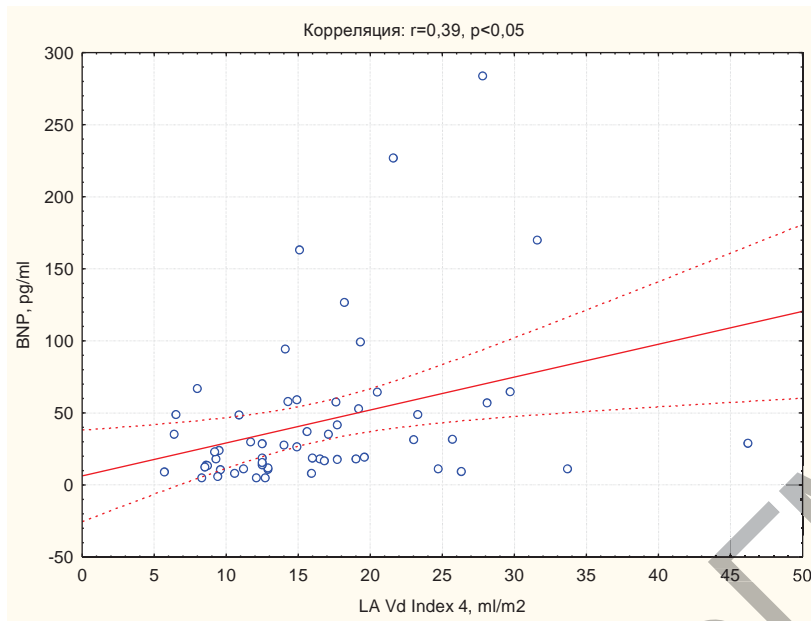
Показатель	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
BNP, пг/мл	26,5 (16,9; 35,2)	27,4 (18,0; 48,8)	12,6 (11,2; 29,2)	96 (56,2; 209)*&	20,9 (9,3; 49,2)

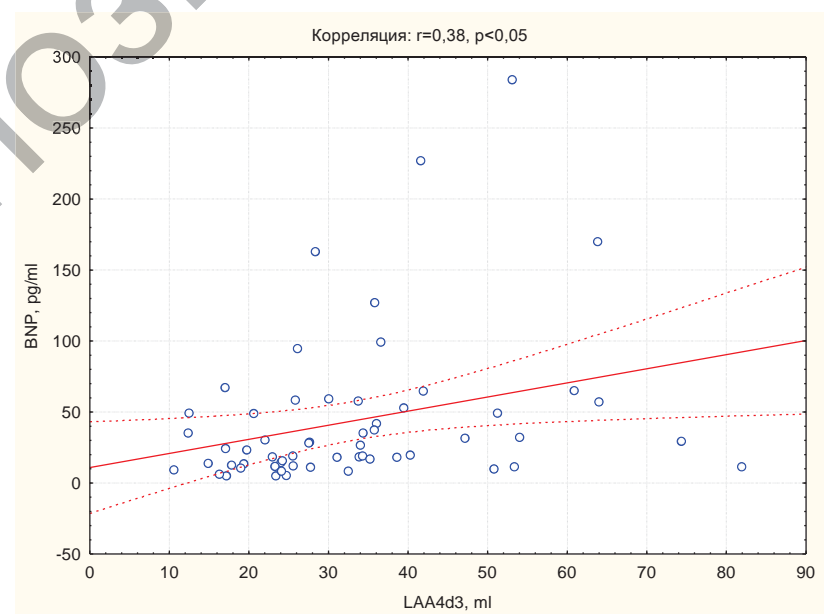
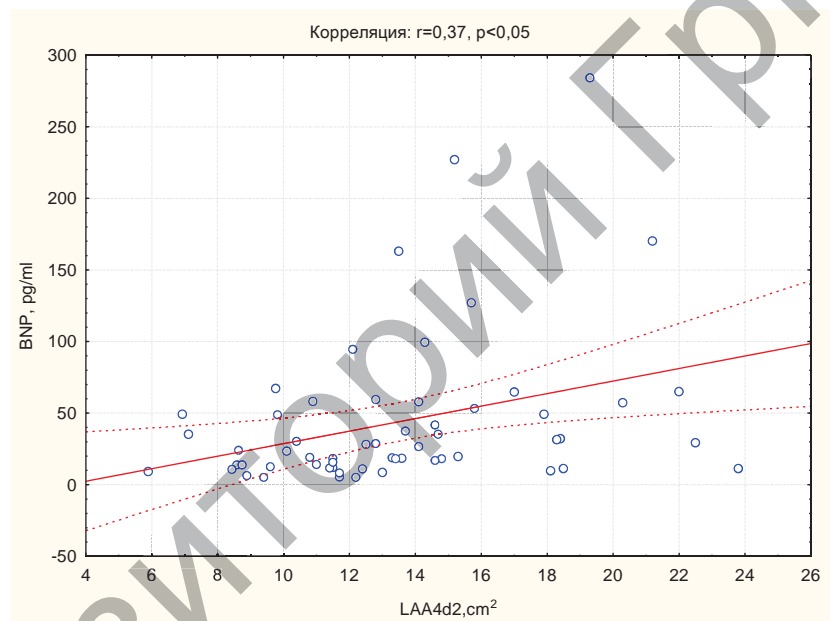
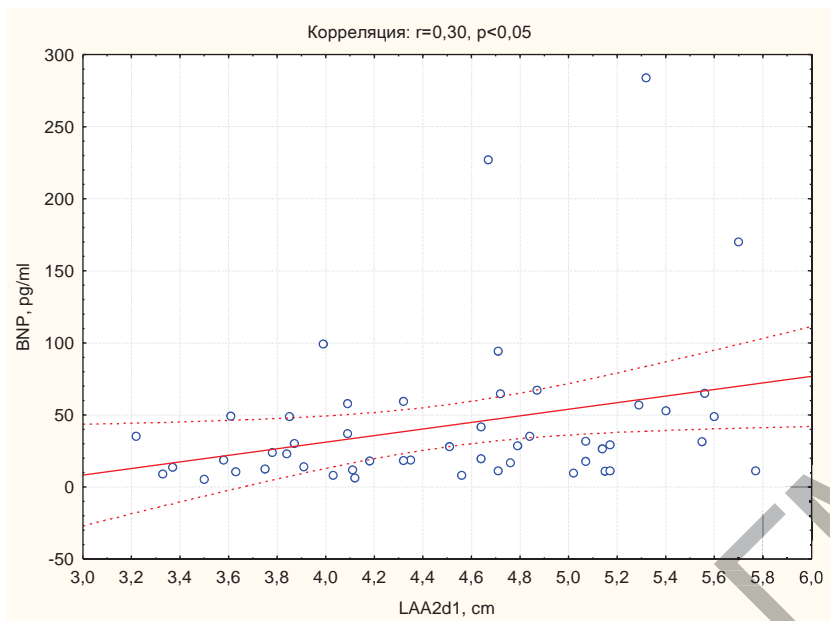
Примечание – & – разница показателей достоверна с таковыми у лиц группы 3; * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц других подгрупп ($p < 0,05$)

Установлены достоверные корреляции между уровнем BNP и ЭхоКГ-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, среди пациентов всех групп: индексами объёма ЛП

в систолу и диастолу ЛЖ и фракцией выброса ЛП в четырёхкамерной позиции (LAVsI4 (R=0,28), LAVdI4 (R=0,39), LAEF4 (R=-0,32)), ударным объёмом ЛП для метода «площадь-длина» LASV(A-L) (R=-0,28), площадью и объёмом ЛП в четырёхкамерной позиции (LAA4d2 (R=0,37) и LAA4d3 (R=0,38), соответственно), длиной ЛП в двухкамерной позиции LAA2d1 (R=0,30), а также медиально-латеральным и верхне-нижним размерами ЛП в диастолу ЛЖ (Med/Lat4min (R=0,31), Ant/Inf4min (R=0,38) ($p < 0,05$) (рисунок 2.2).







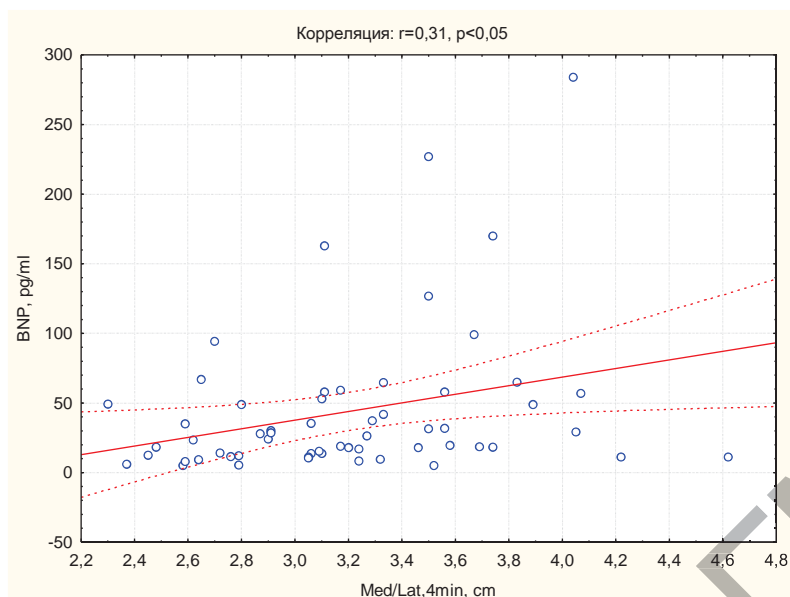


Рисунок 2.2. – Корреляция между уровнем BNP и ЭхоКГ-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию

Таким образом, у пациентов с ИБС и/или АГ и персистирующей формой ФП, ранее существовавшей в анамнезе, выявлено значимое повышение уровня BNP. Взаимосвязь уровня BNP с параметрами ЛП, характеризующими его структуру и функцию, может свидетельствовать не только о более быстрых процессах предсердного ремоделирования у пациентов группы 2, но и взаимосвязи ремоделирования с уровнем BNP.

Некоторые эхокардиографические показатели были сопряжены с повышенным уровнем BNP и в других исследованиях, что может доказывать прогностические свойства BNP при ФП [209]. Однако эти показатели в большей степени характеризовали взаимосвязь между степенью нарушения функции левого желудочка и риском тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и ХСН [160]. Нами выполнен анализ взаимосвязи между степенью нарушения функции ЛП и уровнем BNP у пациентов без ХСН. Помимо роли надежного маркера дисфункции левого желудочка у пациентов с ХСН [161], есть доводы утверждать, что BNP имеет предсердное происхождение при ФП в связи с миокардиальным стрессом в предсердиях, таким образом отражая их дисфункцию. Предлагаемая модель объяснима, так как дисфункция предсердий является признанным фактором риска тромбообразования при ФП, и тем самым представляет вполне

закономерный патофизиологический механизм связи между уровнем BNP и тромбоэмболическими событиями при ФП [109, 110]. Таким образом, возможность использования BNP может улучшить стратификацию факторов риска предсердного ремоделирования у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП без ХСН в клинической практике.

Результаты ультразвукового исследования сердца, включая сравнительную характеристику параметров левого предсердия представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9. – Сравнительная характеристика показателей ультразвукового исследования сердца в исследуемых группах пациентов

Параметр	Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)
ЛП, мм	38 (36; 40) *	41 (38; 43)*#	36 (35; 37)
МЖП, мм	12 (12; 13)	12 (12; 13)	12 (11; 13)
ЗСЛЖ, мм	11 (11; 12)	12 (11; 12)	11 (10; 12)
ИММЛЖ, г/м ²	113 (103;130)	115 (102;131)	107 (96;119)
КДД, мм	52 (49; 54)	51 (48; 55)	50 (47; 54)
КСД, мм	32 (30; 35)	33 (31; 37) *	31 (29; 32)
КДО, мл	126,5 (112; 143)	26 (110; 149)	119 (105; 139)
КСО, мл	41,5 (35; 51)	44,5 (38; 60)*	37 (31; 42)
УО, мл	84,5 (75; 94)	75,5 (70; 88)	76 (72; 96)
ФВ, %	67 (62; 69)	62 (58; 66) *#	68,4 (66; 70)
ПЖ, мм	23 (20; 25)	24 (23; 26)	22,5 (20; 24)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3; # – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП (p < 0,05)

Как видно из таблицы, достоверные различия выявлены в систолическом размере левого предсердия у пациентов с ФП, что подтверждается данными многочисленных исследований. Кроме того, у пациентов группы 2 размер ЛП и ФВ достоверно различались не только по отношению к группе сравнения, но и к группе 1, что говорит о более выраженном ремоделировании ЛП и дисфункции ЛЖ. Такая же тенденция наблюдалась и в подгруппах пациентов (таблица А.1).

При анализе эхокардиографических показателей левого предсердия у пациентов с персистирующей формой ФП такие параметры, как объём, индекс объёма, фракция выброса ЛП для

двух- и четырёхкамерной позиций, бипланового метода, метода площадь – длина, а также показатели ЛП (длина, площадь, объём) в двух- и четырёхкамерной позициях в систолу и диастолу ЛЖ, минимальные медиально-латеральный и верхне-нижний размеры ЛП для 2D-режима, достоверно отличались от таковых у пациентов с пароксизмальной ФП и группы сравнения без аритмии ($p < 0,05$), тогда как значимых различий между группами 1 и 3 практически не было (таблица 2.10). При анализе данных показателей в подгруппах выявлены такие же особенности (таблица А.2).

Таблица 2.10. – Сравнительная характеристика ЭхоКГ-параметров левого предсердия у пациентов исследуемых групп

Параметры		Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)
ЛП, систолический размер, мм		38 (36; 40)*	41 (38; 43)*#	36 (35; 37)
Ударный объём ЛП, мл	LA SV 4	35,1 (27,9; 43,1)	27,7 (17,7; 36,8)#	35,5 (22,9;44,6)
	LA SV 2	32 (26; 39)	30 (19; 35,5)	37,5 (27; 43)
	LA SV BP	34,7 (26,9; 39,8)	28,6 (24,3; 35,5)	35,4 (26,4; 44)
	LASV(A-L)	36,5 (29,6; 44,5)	30,1 (23,5; 36,9)#	43,1 (29; 46,9)
Объём ЛП, мл	LA V BPs	70,6 (54,7; 81)	75,2 (62,8; 91,9)*	58,8 (49,5;77,6)
	LA V BPd	33,6 (23,3; 39,2)	46,6 (37,6; 55,3)*#	25,4 (21,2;33,6)
	LAVd(A-L)	34,7 (24,7; 42,2)	50,1 (39,8; 58,6)*#	26,7 (23,2;36,2)
	LAVs(A-L)	74,8 (59,2; 84,8)	80,6 (66,1; 93,9)	66,3 (52; 76,8)
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	LAVsI2	32,8 (27; 39,5)	37,1 (28,8; 45)	31 (26,9; 37,4)
	LAVsI(A-L)	35,1 (28,8; 41)	40,6 (31,4; 47)*	29,9 (24,9;40,9)
	LAVsI4	32,5 (27,6; 39)	37,7 (30,3; 45,9)	27 (26,1; 38,4)
	LAVdI4	14,9 (11,2; 17,7)	23,9 (18,5; 28,7)*#	12,9 (8,6; 14,3)
	LAVdIBP	15,8 (11,5; 18,3)	24 (18,7; 28,3)*#	13,1 (9,5;16,7)
	LAVsIBP	33,5 (29; 38,8)	37,6 (31,4; 45,5)	29,7 (26,8; 38)

Параметры		Группа 1 (n=48)	Группа 2 (n=27)	Группа 3 (n=19)
Фракция вы- броса ЛП, %	LAEF4	57,2 (46,7; 62,4)	38,3 (25,8; 43,2)*#	58,1 (53,7;67,8)
	LAEF2	51,9 (42,2; 60,7)	39,2 (28,1; 52,5)*#	59,56 (54;65)
	LAEFBP	53,9 (46,5; 59,8)	37,3 (32,1; 45,8)*#	57,4 (53;64,2)
	LAEF(A-L)	54,6 (46,7; 60,6)*	35,1 (30,6; 46,1)*#	61,2 (56,6;65,5)
Передне-задний размер ЛП, см	LADimen2D	3,7 (3,5; 4)	3,9 (3,7; 4,1)*	3,6 (3,3; 3,9)
Длина ЛП, см	LAA4d1	4,5 (4,1; 4,8)*	5,2 (4,6; 5,5)*#	4,1 (3,1; 4,5)
	LAA4s1	5,8 (5,4; 6)*	6,2 (5,6; 6,4)*#	5,2 (4,8; 5,6)
	LAA2d1	4,5 (4,1; 4,8)	5 (4,7; 5,5)*#	4 (3,5; 4,6)
	LAA2s1	5,7 (5,5; 6,1)*	6 (5,7; 6,4)*	5,4 (5,1; 5,6)
Площадь ЛП, см ²	LAA4d2	13,3 (11; 14,8)*	17,7 (15; 20,7)*#	11,5 (8,6; 12,4)
	LAA4s2	22,3 (20; 24,9)	24,6 (21,2; 27)*	19,7 (17,2;23,5)
	LAA2d2	13,5 (10,5; 15)	16,7 (13,8; 19,4)*#	11,5 (9,4; 13,1)
	LAA2s2	22,1 (18,8; 24,5)	23,6 (20,6; 26)*	20,2 (18,5; 23)
Объём ЛП, мл	LAA4d3	31,1 (23,3; 37,3)	49 (35,8; 60,9)*#	25,6 (14,9;27,8)
	LAA4s3	66,3 (58; 82,2)	77,8 (59,5; 90,2)*	60,2 (47,2;72,3)
	LAA2d3	32,5 (23; 40)	42 (31,5; 58)*#	24 (21; 34)
	LAA2s3	67 (54; 80)	72,5(59,5; 88,5)	60 (50; 74)
Размеры ЛП в 4ёхкамерной позиции, см	M/L4max	4,3 (4; 4,5)	4,3 (3,9; 4,6)	4,2 (3,9; 4,2)
	A/I 4max	5,6 (5,3; 5,9)*	5,8 (5,3; 6,4)*	5,1 (4,6; 5,4)
	M/L4min	3,2 (2,9; 3,6)	3,5 (3,3; 4)*#	3,1 (2,7; 3,1)
	A/I 4min	4,3 (3,9; 4,6)*	5 (4,3; 5,4)*#	3,8 (3,3; 4,4)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с тако-
выми у лиц группы 3; # – разница показателей достоверна по сравнению с тако-
выми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП (p <0,05)

В дальнейшем выполнялось динамическое наблюдение за пациентами (длительность 11 (8-13) месяцев) путем телефонных собеседований, а при необходимости – повторных госпитализаций, с целью выявления количества рецидивов ФП спустя год после госпитализации, методов восстановления синусового ритма и принимаемой антиаритмической терапии, прогрессирования ХСН и связанных с ней повторных госпитализаций, выполнения КАГ с возможной реваскуляризацией, РЧА, сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), инсульта, транзиторных ишемических атак, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)). Данные отражены в таблице А.3.

В течение 1 года после госпитализации рецидивы ФП возникли у 33 (69%) пациентов с пароксизмальной ФП и у 12 (44%) пациентов с персистирующей ФП ($p=0,05$). Переход в постоянную форму ФП наблюдался у 2 (4%) пациентов с пароксизмальной ФП и у 3 (11%) пациентов с персистирующей ФП ($p>0,05$). Методы восстановления ритма были преимущественно медикаментозными (амиодарон – у 18 (37,5%) пациентов группы 1 и у 6 (22,2%) пациентов группы 2, $p>0,05$), при этом пациенты находились на разных схемах антиаритмической терапии, но лечение было сопоставимо. Разное количество госпитализаций по поводу рецидива ФП наблюдалось у 19 (40%) пациентов из группы 1 и у 10 (37%) – из группы 2 ($p>0,05$). Ни у кого из пациентов не было кардиоэмболических осложнений в течение года наблюдения.

Выводы по главе 2

На основании представленной в главе 2 информации по материалам и методам исследования необходимо отметить, что группы исследуемых пациентов соответствуют дизайну исследования, сопоставимы по возрасту и полу. Выбранные лабораторные и инструментальные методы исследования являются современными, актуальными, высокочувствительными при определении необходимых показателей.

Применение указанных методов статистической обработки данных также представляется нам логичным и обоснованным для решения поставленных задач и достижения цели исследования.

ГЛАВА 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛИНЕЙНЫХ И НЕЛИНЕЙНЫХ ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

3.1 Характеристика линейных и нелинейных параметров variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

Анализируя линейные и нелинейные показатели ВРС в исследуемых группах пациентов, получили, что уровень ArEn в группе сравнения составил 1,03 (0,94-1,10), и был значимо ($p < 0,05$) выше, чем в группах 1 и 2 – 0,09 (0,007-0,96) и 0,02 (0,003-0,88), соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами – с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – не выявлено. Кроме того, найдены достоверные различия в значении K (LF/HF) в группе 2 по отношению к группе сравнения (таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Показатели ВРС в исследуемых группах пациентов

Параметры	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (n=19)
Min, мс	754 (425; 944)	843,0 (632,5; 973,5)	749,5 (610; 819)
Max, мс	1085 (993; 1227)	1088,5 (1046,0; 1312,5)	1043,5(935,0; 1156,0)
Med, мс	988 (902; 1079)	1013,0 (933,5; 1044,5)	921,0 (841,0; 1041,0)
SDNN, мс	36,1 (25,6; 69,4)	41,3 (27,0; 51,3)	32,4 (26,4; 50,9)
rMSSD, мс	27,3 (16,6; 55,6)	29,75 (17,3; 53,8)	27,95 (20,7; 44,7)
NN50	3,0 (0,0; 13,0)	4,0 (0,5; 10,5)	2,5 (1,0; 5,0)
pNN50, %	1,0 (0,0; 4,6)	1,3 (0,15; 4,1)	0,75 (0,3; 1,3)
Mo, мс	980 (900; 1080)	1000 (925; 1045)	930 (820; 1040)
AMo, мс	51 (42; 64)	55,5 (44; 65)	59 (41; 70)
pAMo	16,5 (12,7; 19,3)	17,3 (13,6; 20,0)	15,9 (13,8; 20,2)

Параметры	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (n=19)
Mo50	980 (900; 1080)	1000 (925; 1045)	930 (820; 1040)
AMo50	173 (139; 216)	185,5 (141; 216)	185,5 (127; 227)
pAMo50	53,4 (43,4; 65,3)	54,75 (43,60; 68,20)	55,3 (44,2; 73,2)
TI	6 (5; 7)	5,5 (4,5; 7)	6 (4; 7)
SI	117,2 (41,2; 195,9)	86,1 (46,3; 194,6)	93,55 (53,7; 170,9)
HF, %	51,3 (41,4; 61,5)	50,1 (42,65; 55,85)	41,75 (38,1; 52)
LF, %	33,5 (28; 39,5)	34,35 (28,3; 38,95)	36,15 (31,6; 42,1)
VLF, %	15,2 (9,0; 19,3)	15,55 (11,35; 19,95)	17,1 (14,4; 22,2)
LF/HF	0,65 (0,64; 0,68)	0,69 (0,66; 0,70)	0,87 (0,83; 0,81)
ApEn	0,09 (0,007; 0,96)*	0,02 (0,003; 0,88)*	1,03 (0,94; 1,10)
K (LF/HF)	0,69 (0,355; 4,13)	1,25 (0,407; 3,92)*	0,44 (0,28; 0,77)
TP, мс ²	842,2 (634,7; 1394,6)	1597,4 (700,4; 2194,5)	981,7 (659,5; 1444,9)
HF, мс ²	328,1 (294,8; 590,9)	811,8 (246,4; 1026,3)	510,4 (321,1; 666,0)
LF, мс ²	303,6 (250,0; 420,7)	530,1 (245,9; 860,5)	299,7 (259,2; 480,2)
VLF, мс ²	149,3 (131,2; 176,1)	255,5 (107,3; 313,4)	160,7 (117,6; 268,1)
TP, мс ²	1210,5 (766,4; 2430,7)	1125,25 (788,0; 2018,55)	1021,15 (659,5; 1444,9)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3; # – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП (p < 0,05)

Уровень значений линейных и нелинейных параметров ВРС в подгруппах показал значимые различия ApEn в каждой подгруппе по отношению к контролю. Что касается линейных показателей, то значимые различия установлены в подгруппе с ранее существовавшей ФП группы 1 в отношении HF-компонента, который был достоверно выше, и LF-компонента, который был достоверно ниже, чем в группе сравнения. При этом коэффициент симпато-вагусного взаимодействия K(LF/HF) в подгруппах пациентов значимо не различался (таблица А.4).

3.2 Взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма с ЭхоКГ-показателями левого предсердия и левого желудочка у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

При проведении дальнейшего анализа установлена отрицательная корреляционная связь между уровнем ApEn и ЭхоКГ-показателями, характеризующими функцию ЛЖ, во всей выборке пациентов: систолическим размером ЛП ($R=-0,242$), ЗСЛЖ ($R=-0,267$), КДД ($R=-0,285$), КСД ($R=-0,370$), КДО ($R=-0,282$), КСО ($R=-0,353$) и положительная – с показателем ФВ ($R=0,236$) ($p<0,05$) (рисунки 3.1 – 3.2). С систолическим размером ЛП положительно коррелировал и нелинейный коэффициент симпато-вагусного взаимодействия K (HF/LF) ($R=0,259$, $p<0,05$).

Кроме того, была установлена достоверная взаимосвязь между значением ApEn и отдельными ЭхоКГ-показателями ЛП среди пациентов всех групп: объёмом ЛП LA VPd ($R=-0,298$), индексом объёма LAVdI4 ($R=-0,374$), фракцией выброса LAEF4 ($R=0,28$), LAEFBP ($R=0,355$) и LAEF(A-L) ($R=0,372$), а также площадью и объёмом ЛП в четырёхкамерной позиции в систолу и диастолу ЛЖ: LAA4d2 ($R=-0,413$), LAA4s2 ($R=-0,339$), LAA4d3 ($R=-0,399$), LAA4s3 ($R=-0,314$), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции: Med/Lat 4max ($R=-0,321$), Ant/Inf 4 min ($R=-0,377$) ($p<0,05$) (рисунок 3.3).

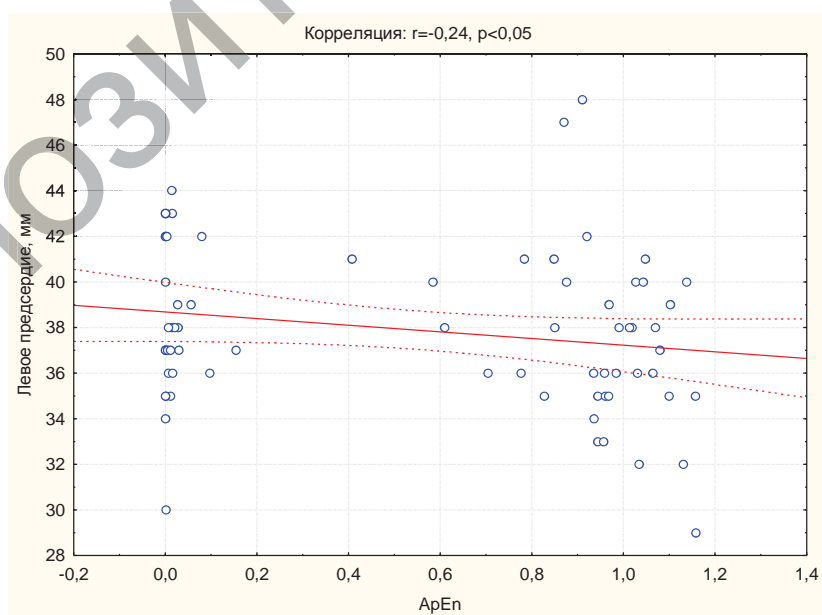
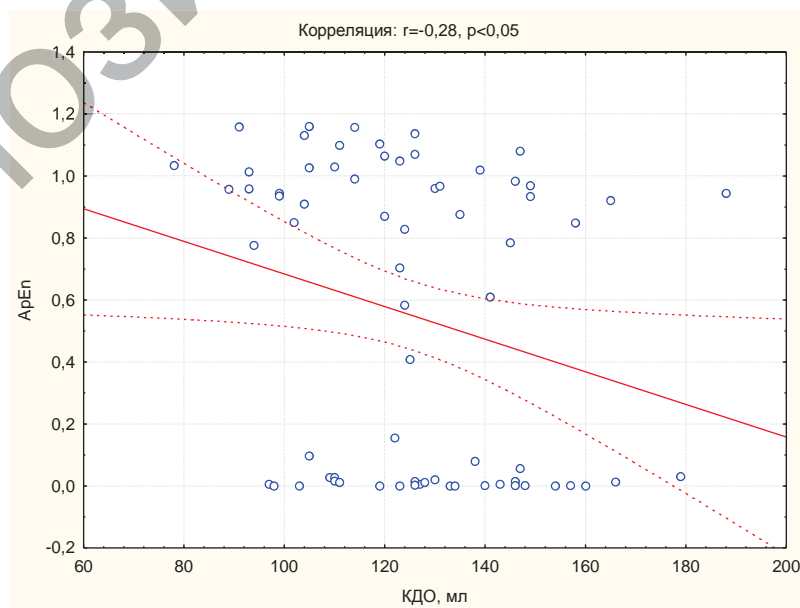
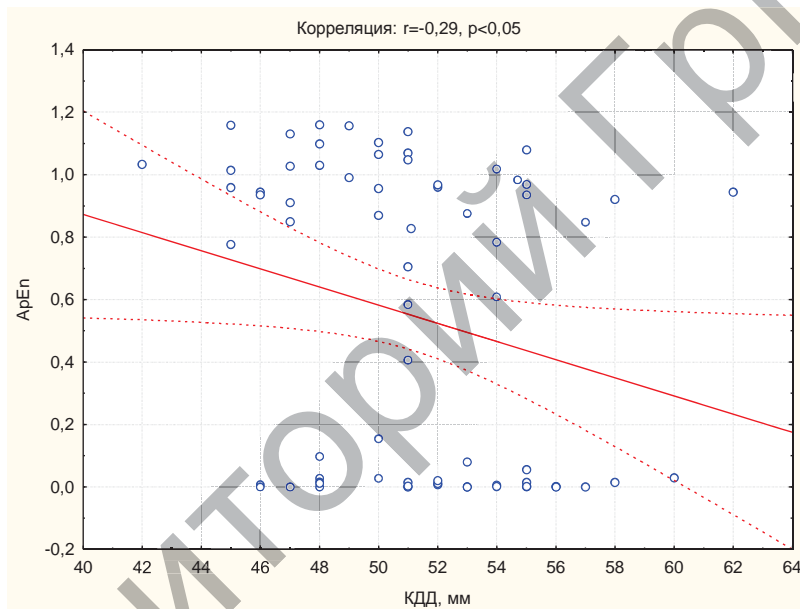
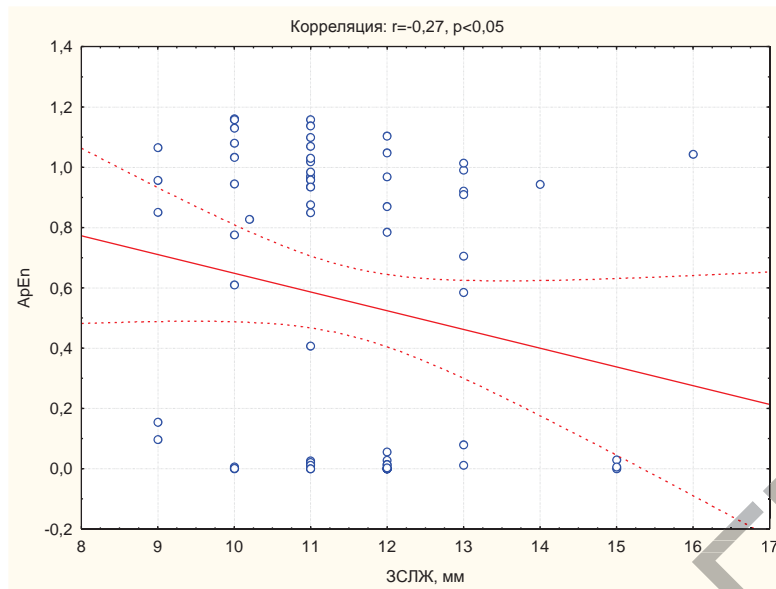


Рисунок 3.1. – Взаимосвязь между ApEn и систолическим размером ЛП



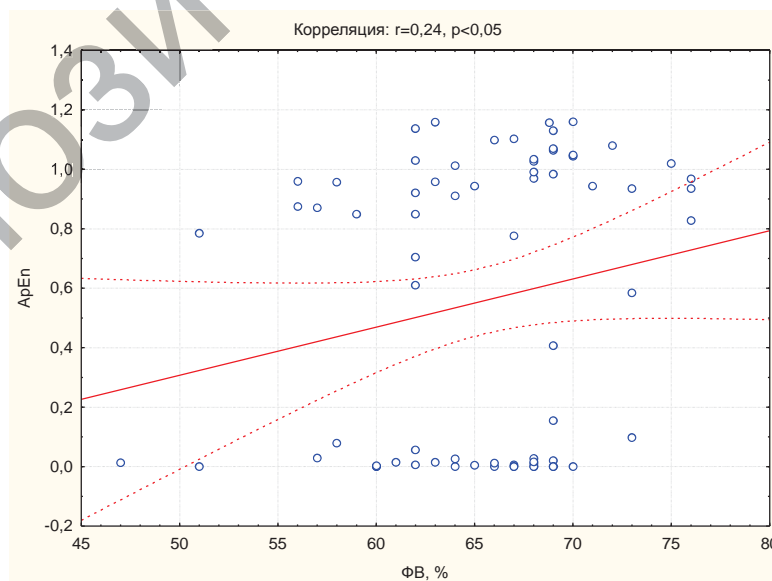
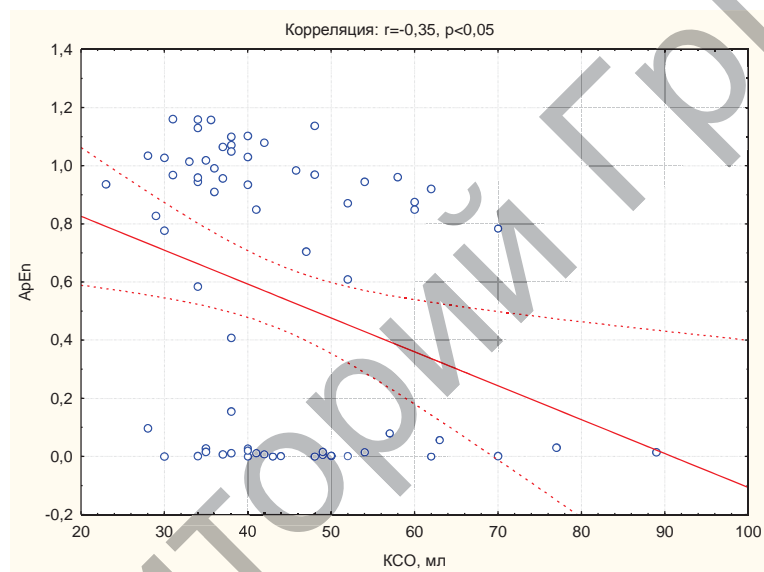
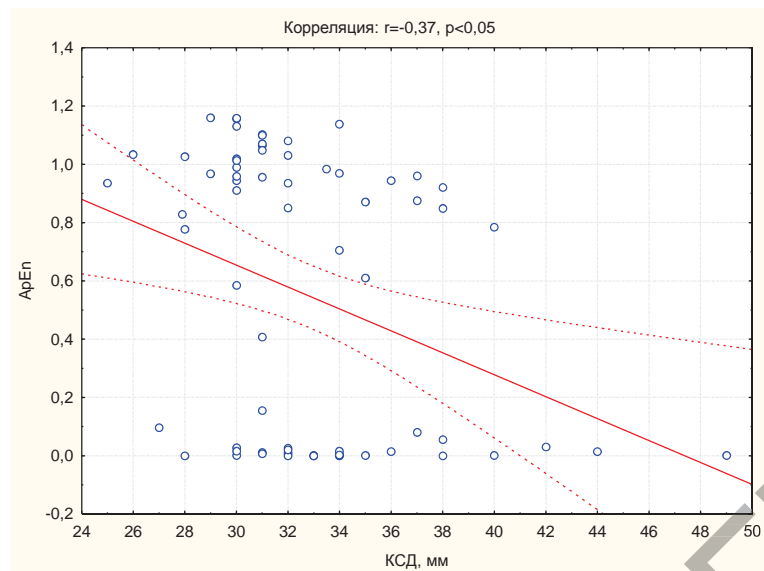
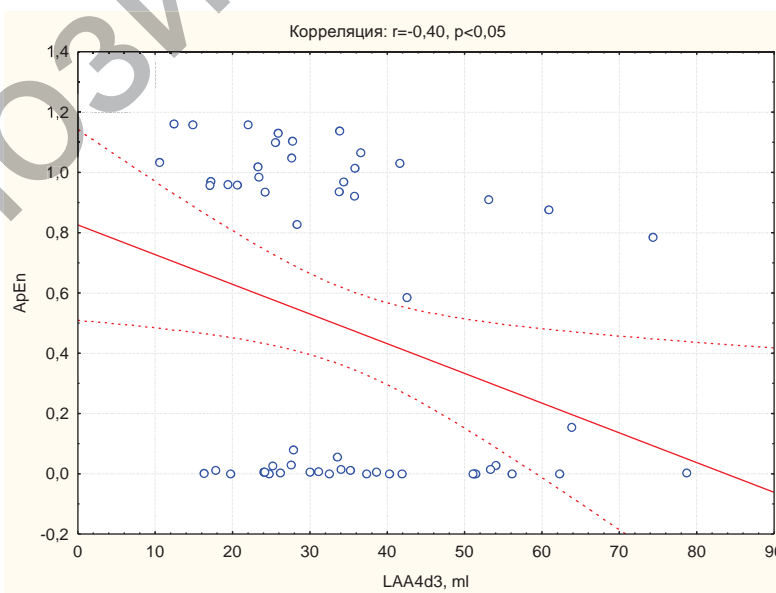
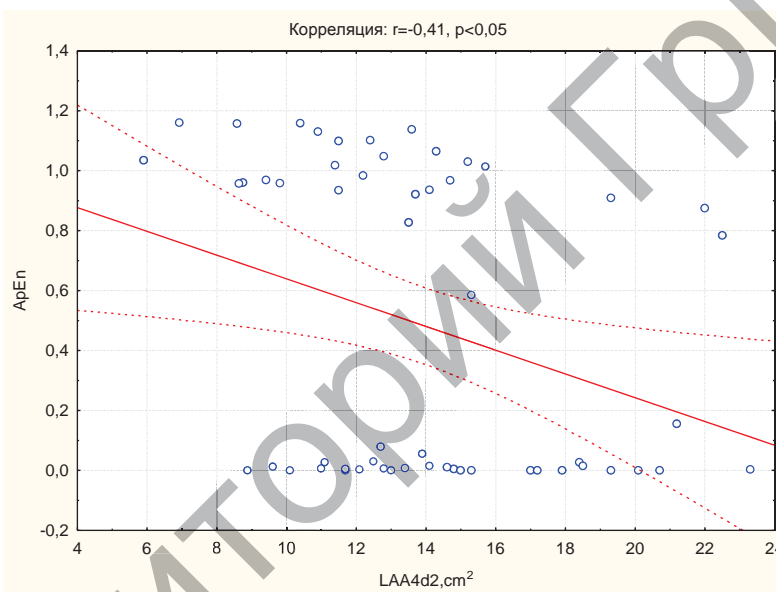
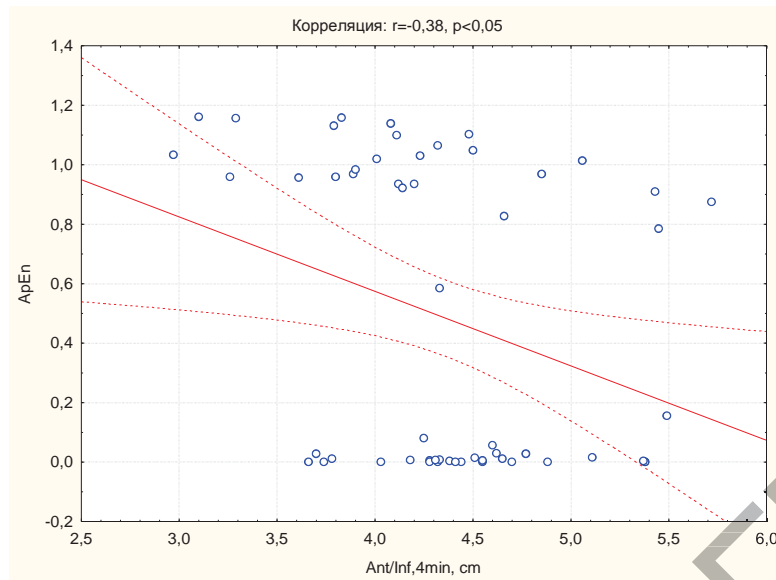
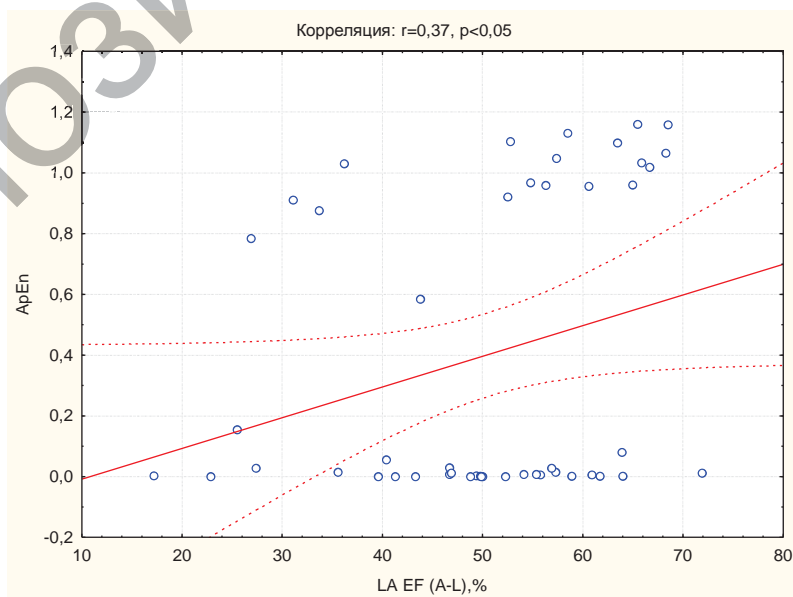
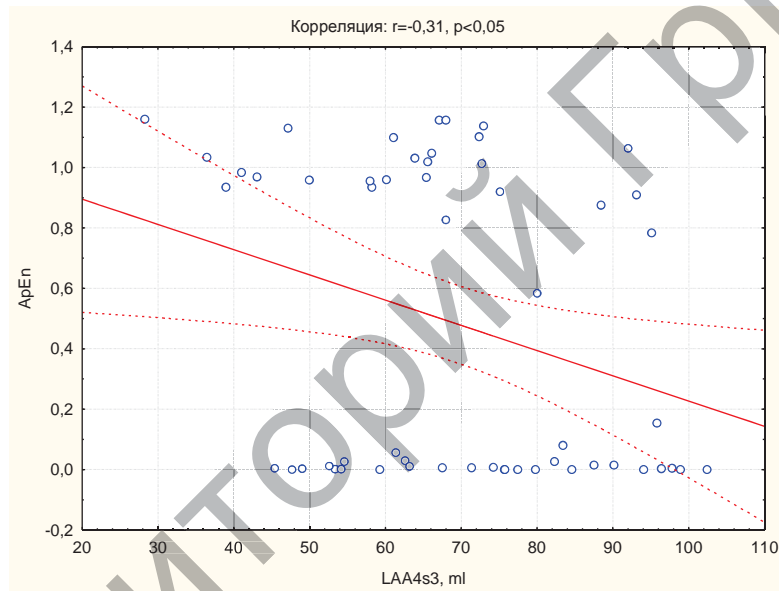
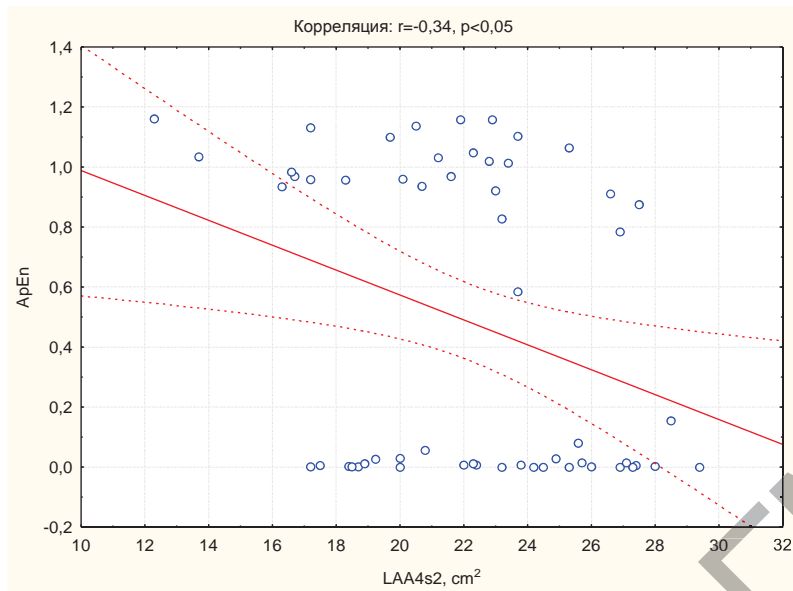
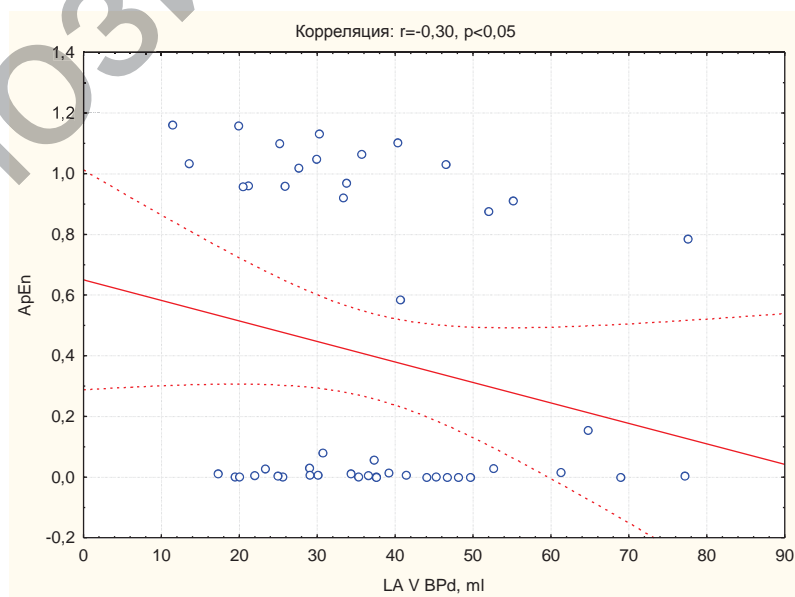
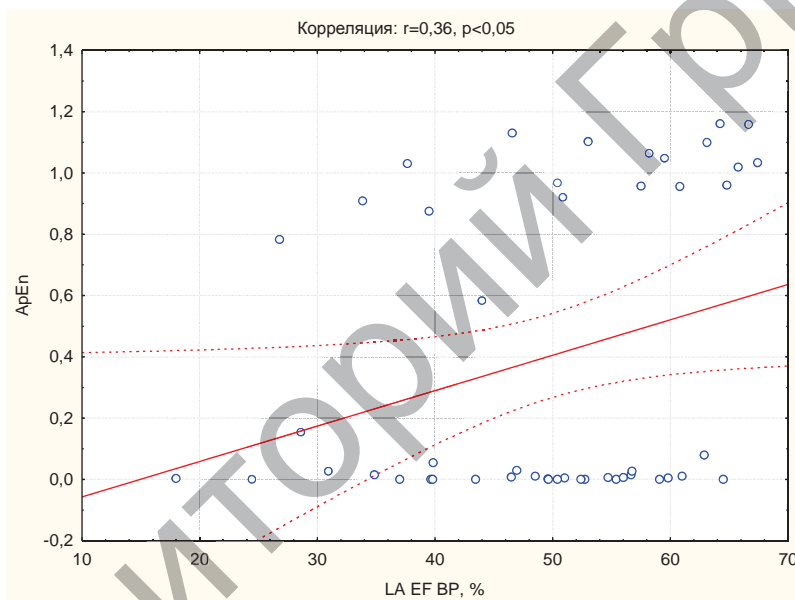
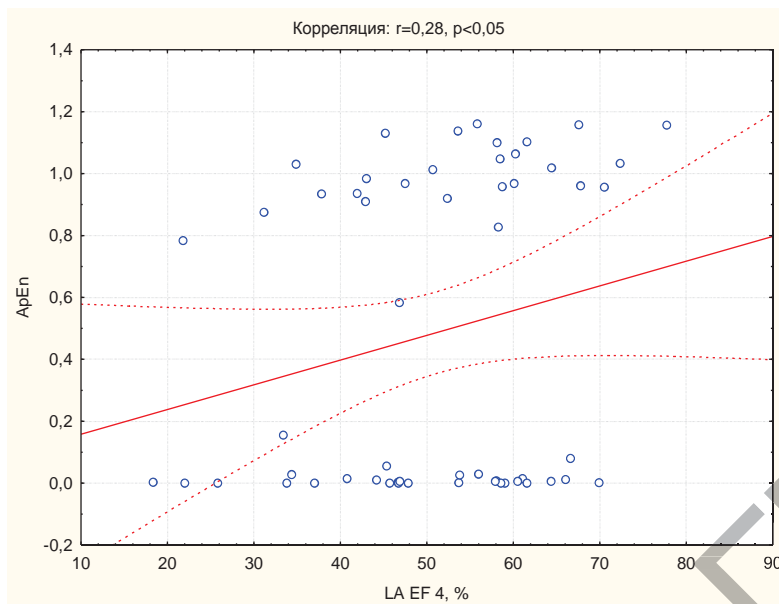


Рисунок 3.2. – Взаимосвязь ApEn и ЭхоКГ-показателями, характеризующими структуру и функцию ЛЖ







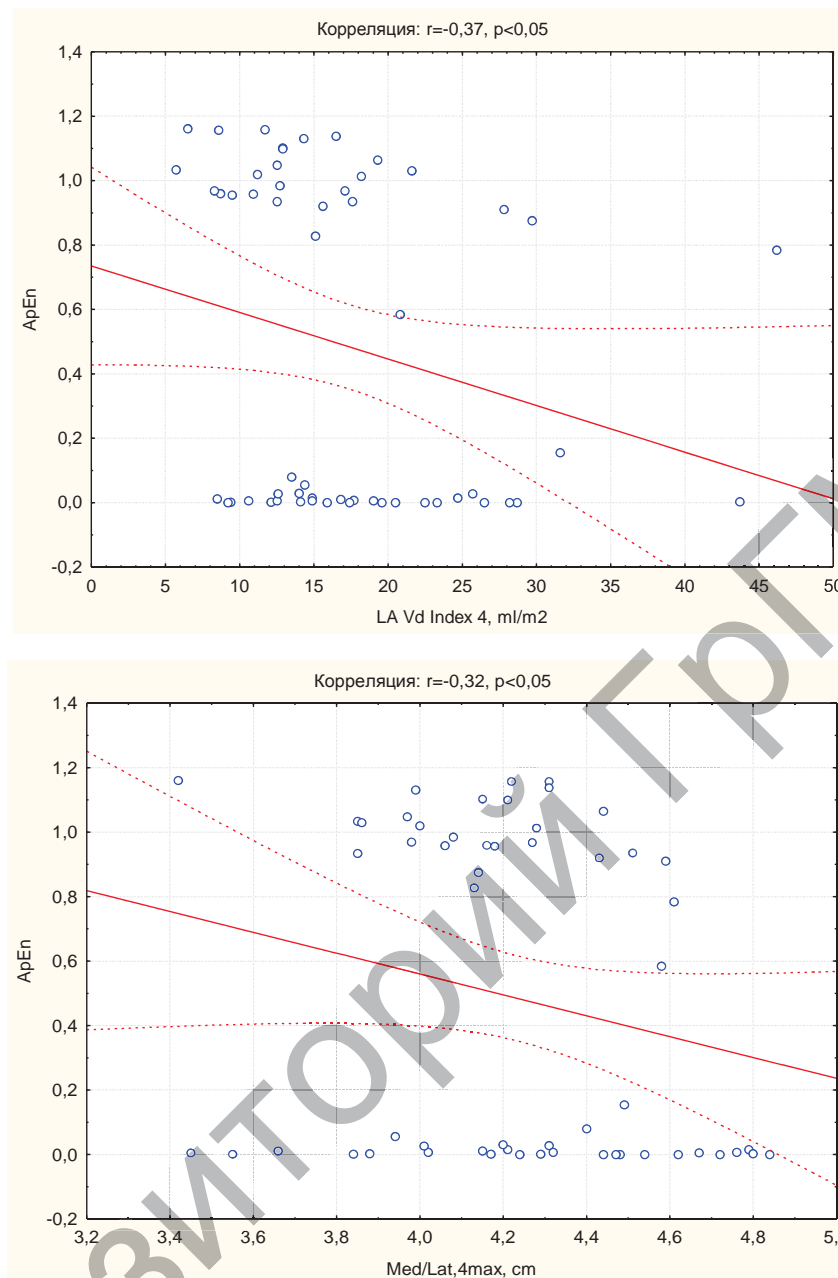


Рисунок 3.3. – Взаимосвязь ApEn с ЭхоКГ-параметрами ЛП

В группе с персистирующей формой ФП уровень ApEn отрицательно коррелировал с уровнем HPro ($R=-0,49$, $p<0,05$) (рисунок 3.4).

Полученные данные указывают на существование статистически значимой взаимосвязи между значением ApEn и структурно-функциональным состоянием миокарда, что позволяет рассматривать снижение ApEn как достаточно значимый маркер структурных изменений в сердце, связанных с его ремоделированием.

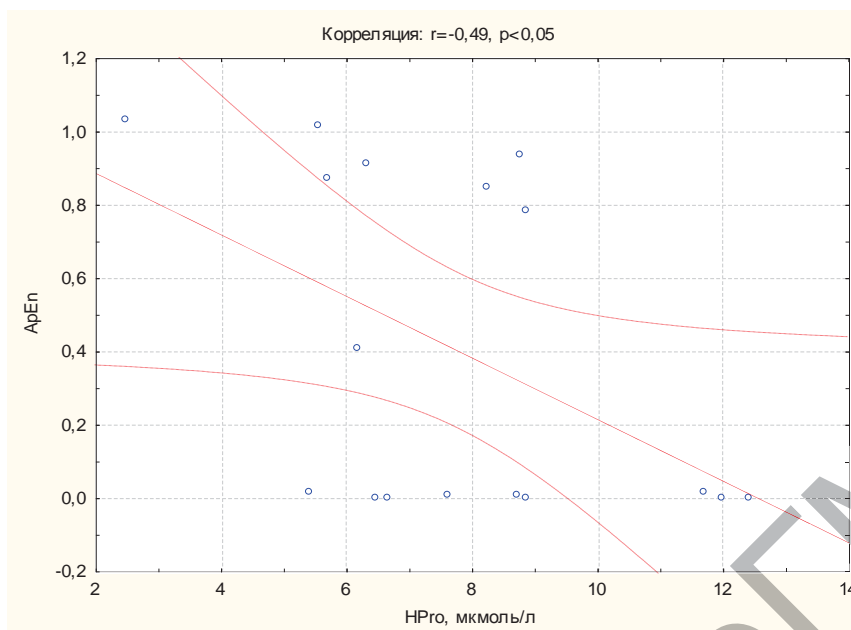


Рисунок 3.4. – Корреляция между ApEn и уровнем HRpro у пациентов с персистирующей формой ФП

3.3 Диагностические возможности и прогностическое значение аппроксимированной энтропии сердечного ритма в отношении клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий

С помощью логистической регрессии выявлена взаимосвязь между значением ApEn и давностью ФП ($Beta=-0,28$, $p=0,016$) (рисунок 3.5).

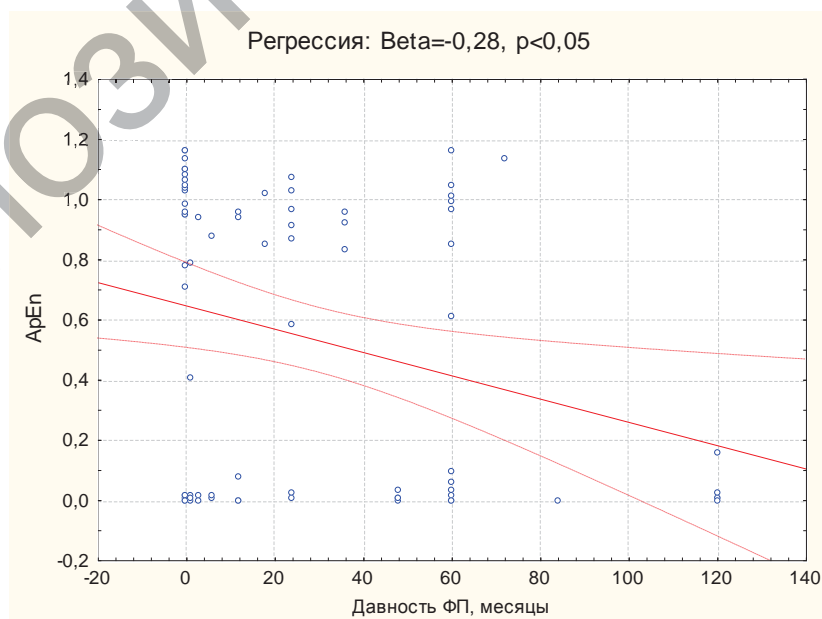
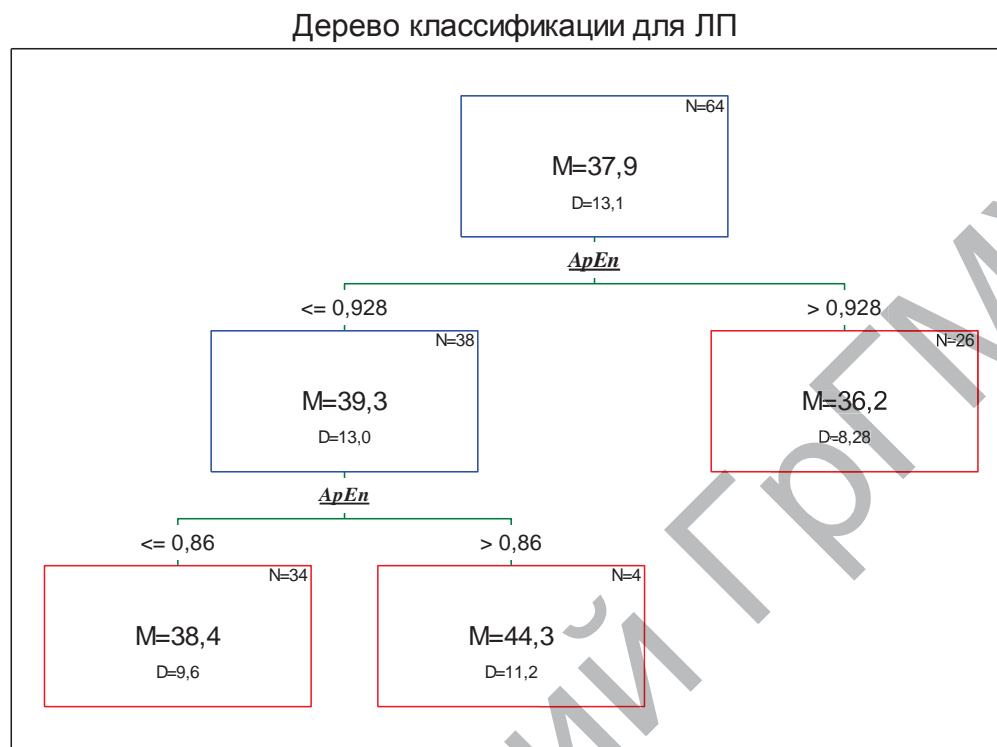


Рисунок 3.5. – Взаимосвязь ApEn с давностью ФП

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что значение $ArEn < 0,93$ ассоциируется с большим размером ЛП (>39 мм) (рисунок 3.6).



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Рисунок 3.6. – Классификация для ЛП в зависимости от значения $ArEn$

Для оценки взаимосвязи $ArEn$ с частотой ФП все исследуемые пациенты ($n=75$) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от уровня $ArEn$ 0,93. При значении $ArEn > 0,93$ достоверно чаще (в 4,8 раза) ($p=0,0008$) наблюдалось отсутствие ФП. Среди пациентов с впервые возникшей ФП достоверно чаще (в 4,6 раза) встречалось значение $ArEn < 0,93$ ($p=0,02$) (таблица 3.1).

Таблица 3.1. – Связь частоты эпизодов ФП с $ArEn$

Частота эпизодов ФП	$ArEn < 0,93$ (n=43)		$ArEn > 0,93$ (n=32)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Нет ФП	4	9	14	44	0,0008*
Впервые возникшая ФП	12	28	2	6	0,02*
До 1 раза в год	5	12	5	16	NS
1 раз в 3-6 месяцев	8	19	3	9	NS
Более 1 раза в месяц	14	32	8	25	NS

Через год после госпитализации все исследуемые пациенты были опрошены на предмет рецидивов ФП (см. главу 2.3, таблицу 2.11).

Количество рецидивов ФП имело отрицательную корреляционную связь с показателем АрЕп среди исследуемых пациентов ($R = -0,24$, $p < 0,05$) (рисунок 3.7).

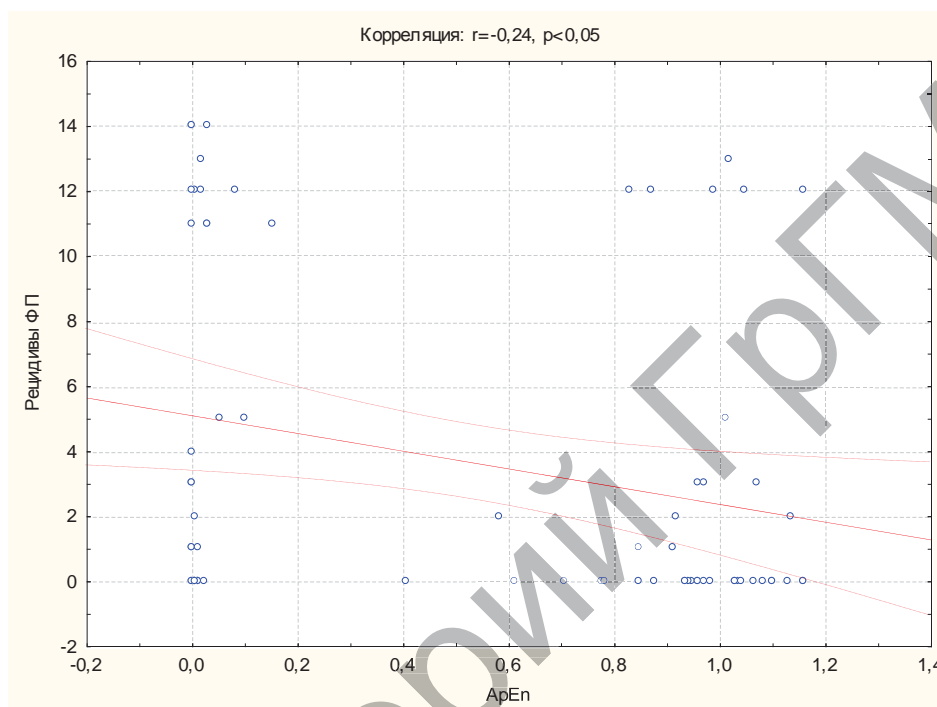


Рисунок 3.7. – Корреляция между показателем АрЕп и количеством рецидивов ФП

В результате разделения пациентов с ФП на те же подгруппы в зависимости от уровня АрЕп оказалось, что при значении АрЕп $< 0,93$ рецидивы ФП встречались достоверно чаще (в 2,3 раза) ($p = 0,0045$), в то время как её значение АрЕп $> 0,93$ ассоциировано с большей частотой отсутствия рецидивов ФП спустя год после госпитализации (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Связь частоты рецидивов ФП с АрЕп

Рецидивы ФП спустя год после госпитализации	АрЕп $< 0,93$ (n=43)		АрЕп $> 0,93$ (n=32)		P, точный критерий Фишера
	n	%	N	%	
Не было	13	30	21	66	0,0045*
Были	30	70	11	34	0,0045*

Как видно из таблицы, чувствительность метода составила 70%, специфичность – 66%.

Полученные нами результаты согласуются с данными по использованию нелинейных параметров ВРС. А. Voss и соавт. в своих работах отметили, что методы, основанные на принципах нелинейной динамики, лучше выявляют пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти [273] и изменения в показателях ВРС у пациентов перед началом фибрилляции желудочков [145].

Интерес представляет тот факт, что именно показатель АрЕп был взаимосвязан как со структурно-функциональными изменениями миокарда, так и особенностями клинического течения ФП, а значение АрЕп $< 0,93$ правомерно рассматривать как прогностический маркер и рецидивирования ФП, и предсердного ремоделирования. Можно предположить, что АрЕп способна лучше выявлять пациентов с высоким риском рецидивов ФП.

На основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 3, выделим следующие особенности.

Выводы по главе 3

1. У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, развившейся на фоне АГ и /или ИБС, значение АрЕп значимо ($p < 0,05$) ниже (0,09 (0,007-0,96) и 0,02 (0,003-0,88), соответственно), чем у пациентов с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но без данной аритмии, у которых значение АрЕп составило 1,03 (0,94–1,10).

2. Значение АрЕп достоверно ($p < 0,05$) ассоциировано как с ЭхоКГ-показателями, характеризующими функцию левого желудочка КДД ($R = -0,285$), КСД ($R = -0,370$), КДО ($R = -0,282$), КСО ($R = -0,353$), ЗСЛЖ ($R = -0,267$), ФВ ($R = 0,236$), так и с некоторыми показателями левого предсердия, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером ($R = -0,242$), объёмом ЛП LA VPd ($R = -0,298$), индексом объёма LAVdI4 ($R = -0,374$), фракцией выброса LAEF4 ($R = 0,28$), LAEFBP ($R = 0,355$) и LAEF(A-L) ($R = 0,372$), а также площадью и объёмом ЛП в 4-камерной позиции в систолу и диастолу ЛЖ (LAA4d2 ($R = -0,413$), LAA4s2 ($R = -0,339$), LAA4d3 ($R = -0,399$), LAA4s3 ($R = -0,314$)), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой

же позиции (Med/Lat 4max ($R=-0,321$), Ant/Inf 4 min ($R=-0,377$) ($p<0,05$)).

3. При персистирующей форме ФП величина ArEn отрицательно коррелирует с уровнем HPro ($R=-0,49$, $p<0,05$).

4. Уровень ArEn $<0,93$ достоверно связан с увеличенным размером ЛП (>39 мм) ($M=39,3$, $D=13$ для ArEn $<0,93$ и $M=36,2$, $D=8,28$ для ArEn $>0,93$) и достоверно чаще ($p<0,05$) встречается у пациентов с впервые возникшей ФП (у 28% при значении ArEn $<0,93$ против 6% при значении ArEn $>0,93$), тогда как при ArEn $>0,93$ достоверно чаще ($p<0,005$) наблюдалось отсутствие ФП (у 44% против 9%).

5. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП значение ArEn достоверно ($p<0,05$) ассоциировано с давностью ФП ($Beta=-0,28$) и количеством рецидивов ФП ($R=-0,24$), причём при ArEn $<0,93$ достоверно чаще ($p<0,005$) наблюдаются более частые рецидивы ФП (у 70% при значении ArEn $<0,93$ против 34% при значении ArEn $>0,93$).

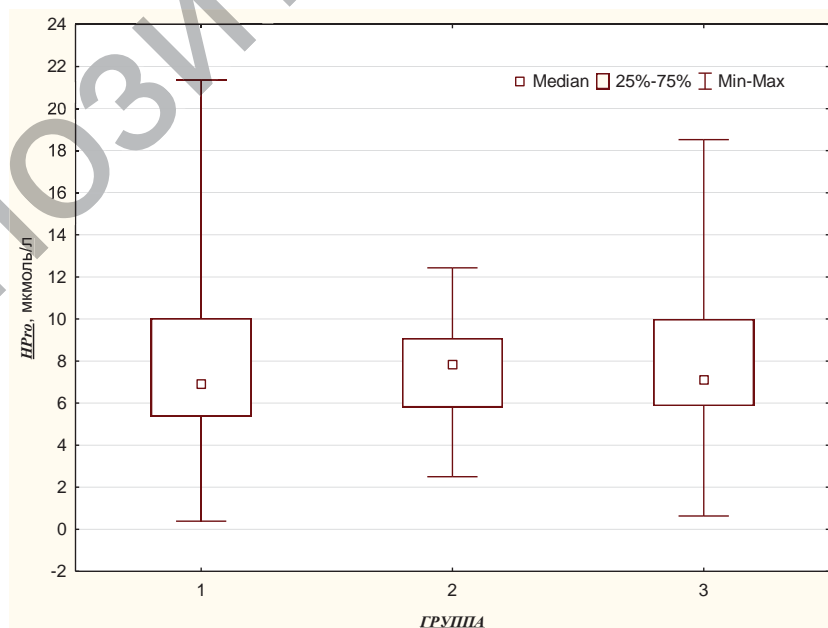
ГЛАВА 4

УРОВНИ ПРОЛИНА, ОКСИПРОЛИНА И ГЛИЦИНА И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

4.1 Уровни пролина и оксипролина и их взаимосвязь с ЭхоКГ-показателями левого предсердия и клиническим течением у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

4.1.1 Уровни пролина и оксипролина в плазме крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

При проведении анализа в отношении уровней пролина и оксипролина было выявлено, что у пациентов исследуемых групп указанные уровни достоверно не различались (рисунок 4.1).



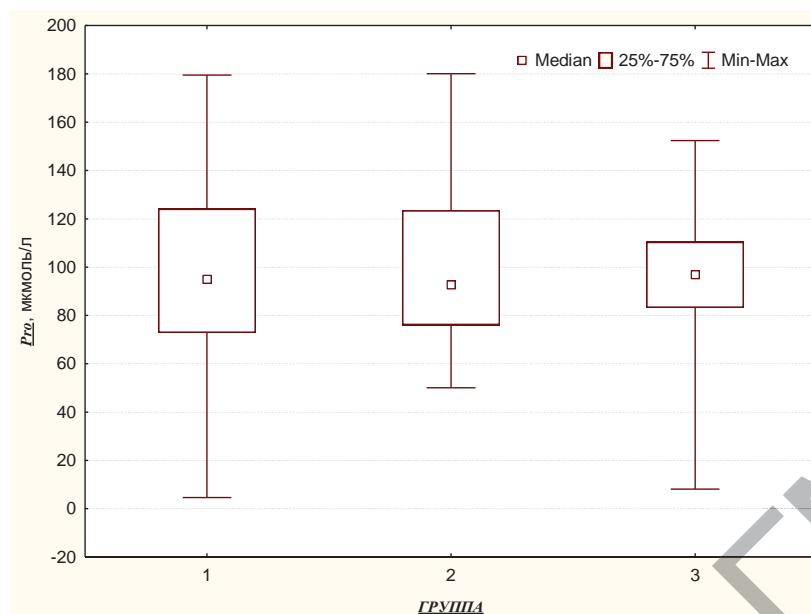


Рисунок 4.1. – Уровни гидроксипролина и пролина в исследуемых группах

При этом уровни Pro и HPro в подгруппах, представляющих разный период существования ФП, не различались как между собой, так и по отношению к группе пациентов без анамнеза аритмии ($p > 0,05$) (таблица 4.1).

Таблица 4.1. – Уровни Pro и HPro в подгруппах

	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
HPro, мкмоль/л	6,6 (5,37; 8,38)	7,8 (5,37; 10,22)	8,06 (6,43; 9,08)	6,46 (5,7; 8,87)	7,1 (5,87; 9,99)
Pro, мкмоль/л	116 (83; 124)	94,1 (70,35; 124)	94 (85,8; 136)	91,4 (62,5; 101,1)	97 (83,2; 110,5)

У пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в показателях Pro и HPro, что соотносится с данными литературы: повышение коллагенообразования и обмена коллагена в предсердиях не связано со значительными изменениями содержания общего коллагена, а в большей степени – с заметными изменениями и перестройкой коллагено-вых волокон в предсердном интерстиции, вместе с его осаждением [275].

4.1.2 Взаимосвязь уровня пролина с ЭхоКГ-показателями левого предсердия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

При проведении дальнейшего анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнями Pro и общего Hcy в группе 2 ($R=0,485$, ($p<0,05$)) (рисунок 4.2).

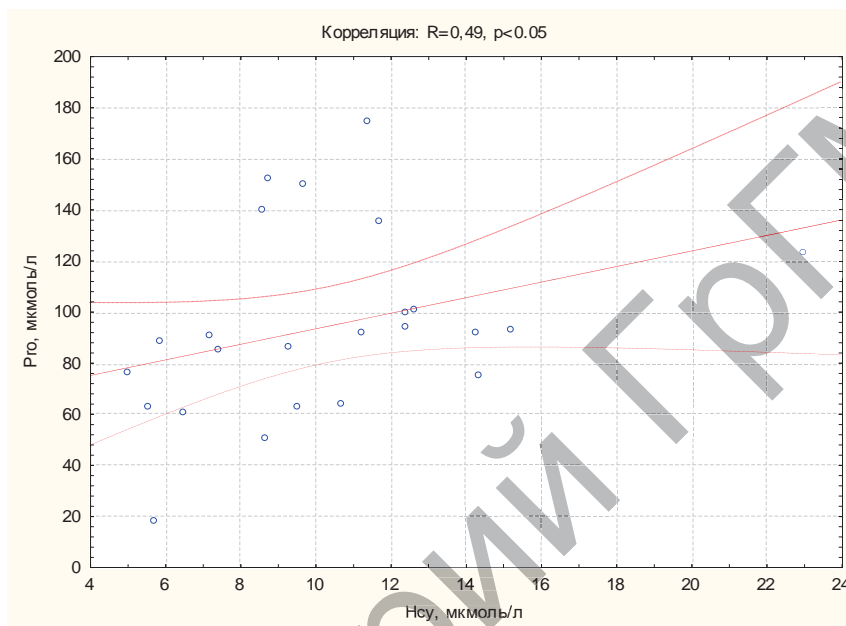
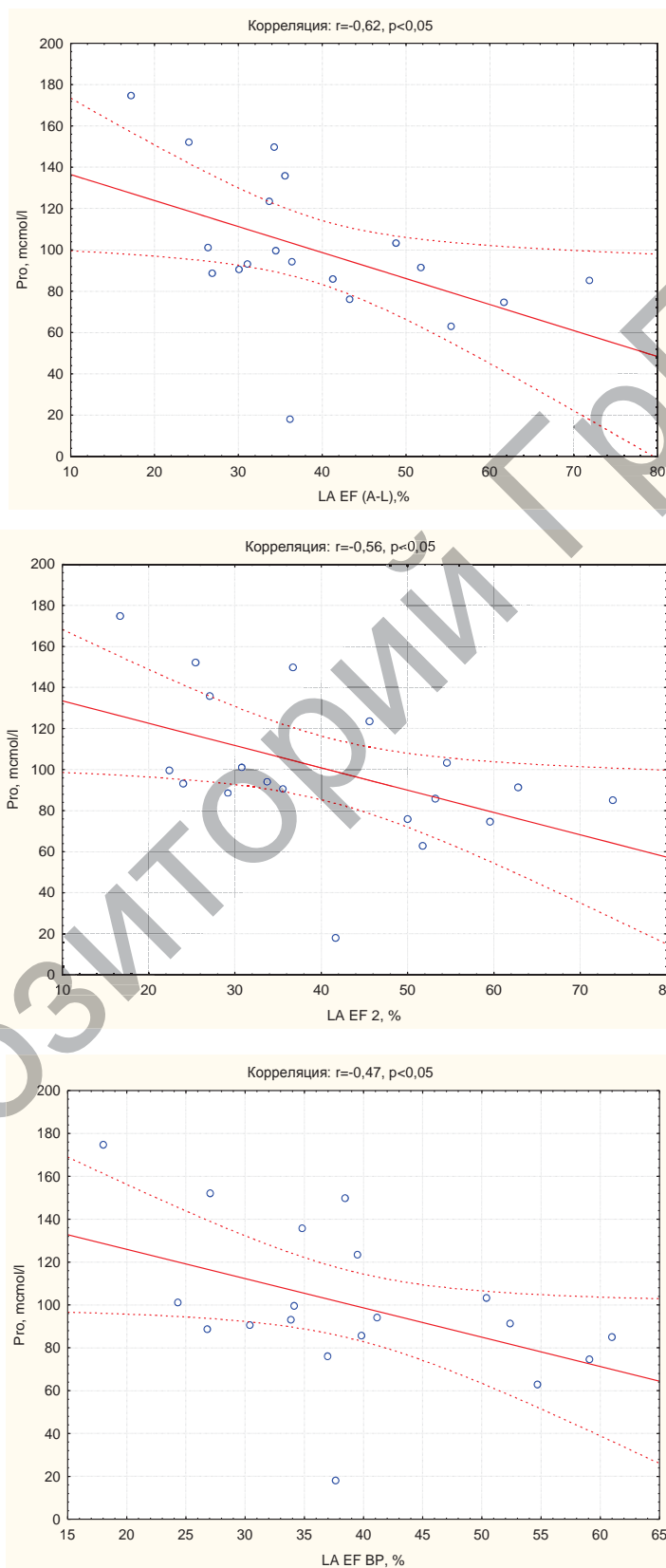


Рисунок 4.2. – Корреляция между уровнями общего Hcy и Pro в группе с персистирующей ФП

Кроме того, в группе пациентов с персистирующей формой ФП обнаружена средней силы обратная корреляционная связь между уровнем Pro и отдельными эхокардиографическими показателями ЛП: ударным объёмом в двухкамерной позиции и измеренной методом «площадь-длина» ($LA\ SV\ 2$ ($R=-0,47$), $LASV(A-L)$ ($R=-0,49$)), а также фракцией выброса в двухкамерной позиции, измеренной биплановым методом и методом «площадь-длина» ($LAEF2$ ($R=-0,56$), $LAEFBP$ ($R=-0,47$) и $LAEF(A-L)$ ($R=-0,62$) ($p<0,05$)) (рисунок 4.3).

Данные корреляции между уровнем Pro и отдельными эхокардиографическими показателями ЛП наблюдались и среди всех пациентов с ФП: ударным объёмом двухкамерной позиции, измеренной биплановым методом, а также методом «площадь-длина» ($LASV2$ ($R=-0,27$), $LASVBP$ ($R=-0,31$), $LASV(A-L)$ ($R=-0,37$), $LAEF(A-L)$ ($R=-0,38$)), фракцией выброса в четырёх- и двух-

камерной позиции, а также измеренной биплановым методом, LAEF4% ($R=-0,28$), LAEF2% ($R=-0,35$), LAEFBP ($R=-0,34$), систолическим объёмом ЛП, измеренным методом «площадь-длина» LAVd(A-L) ($R=0,27$) ($p<0,05$) (рисунок 4.4).



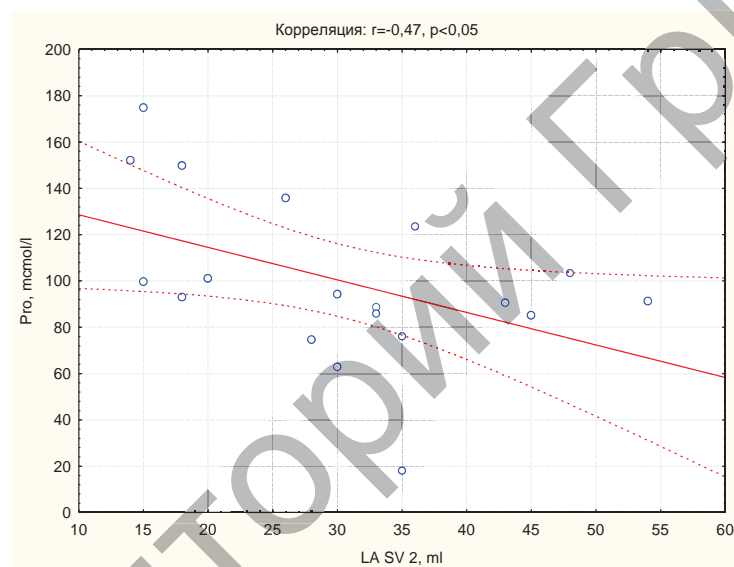
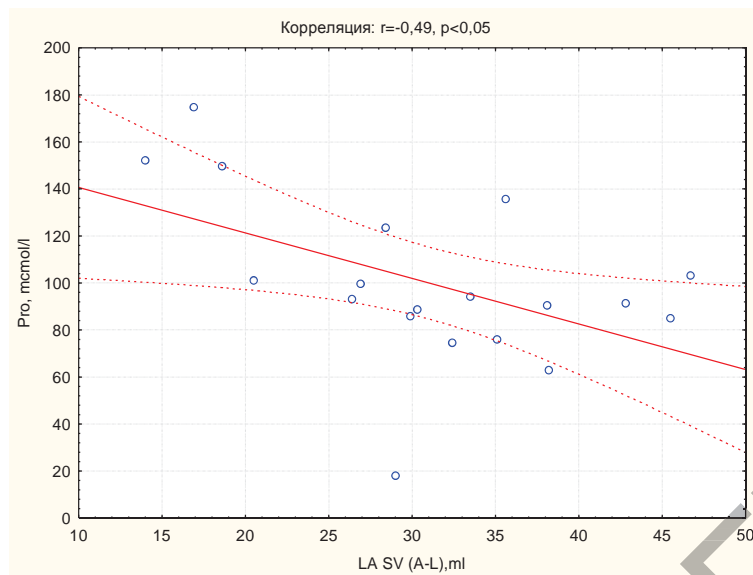
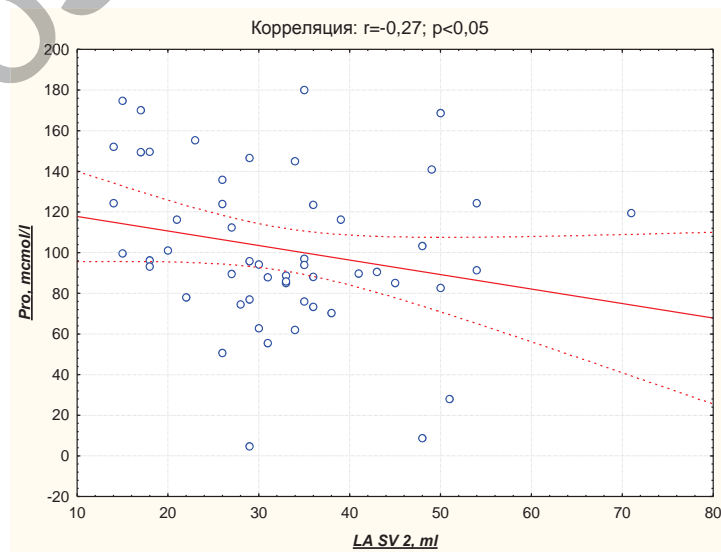
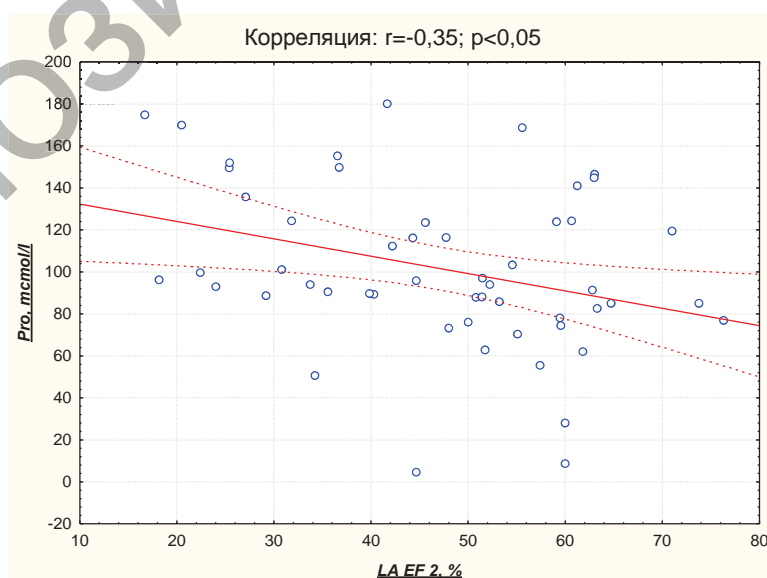
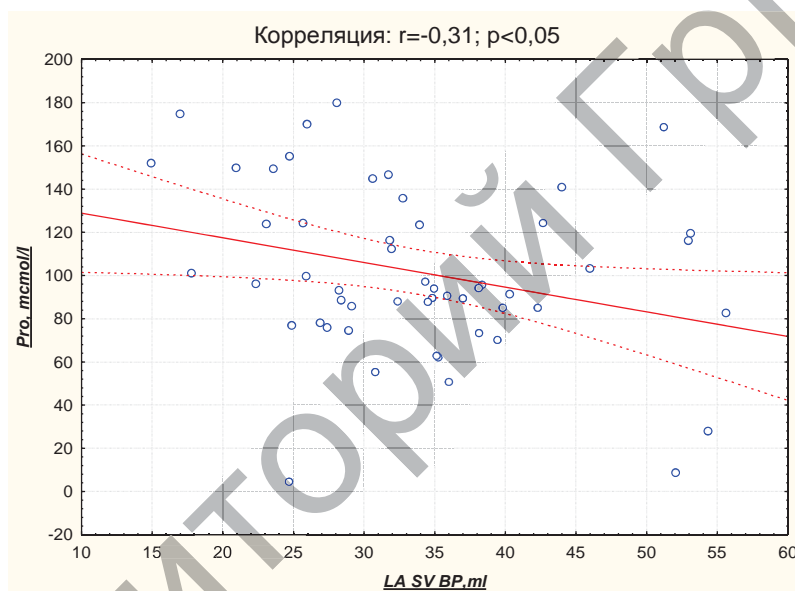
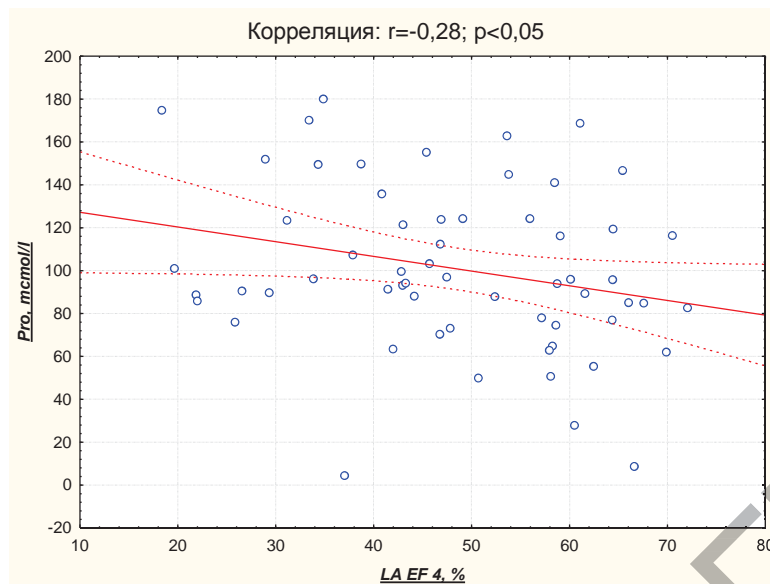
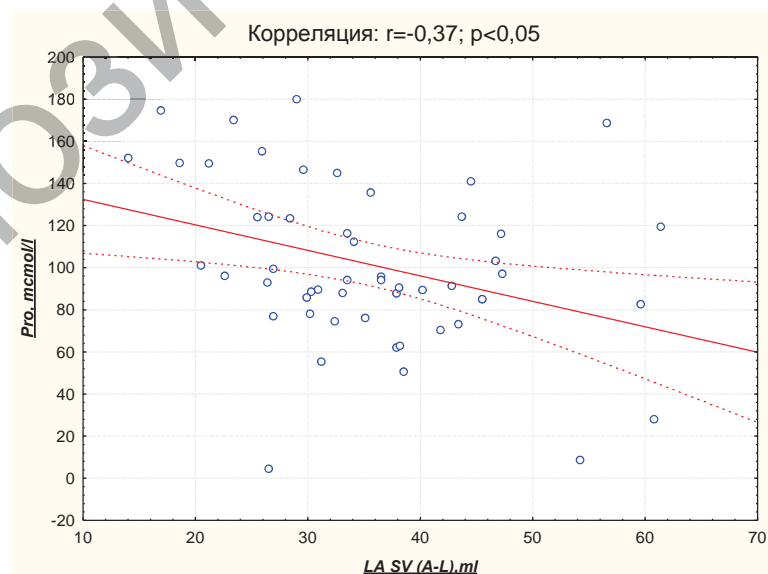
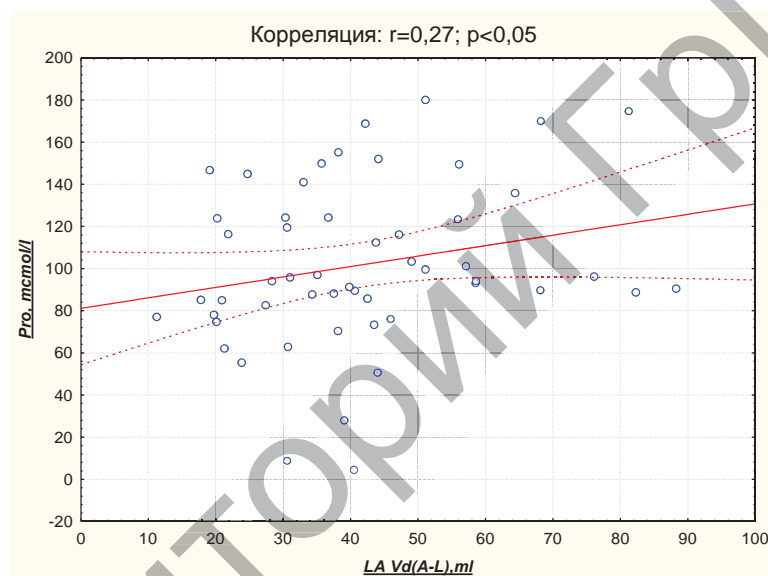
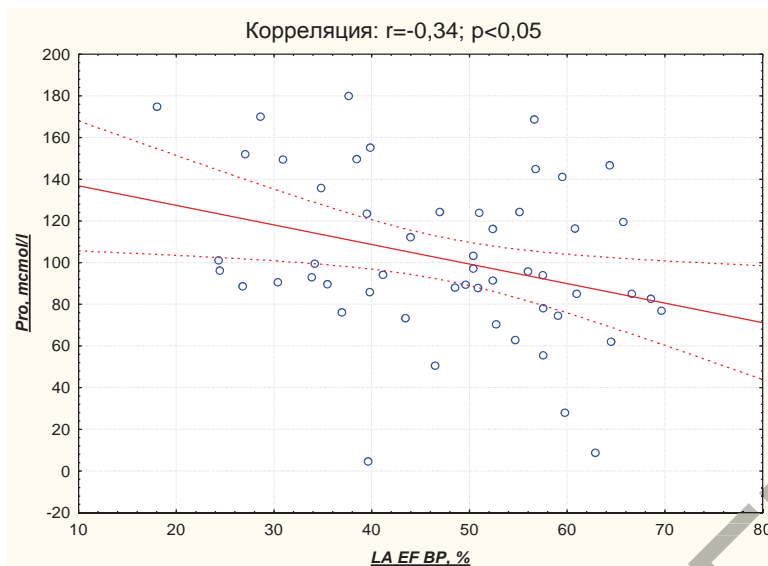


Рисунок 4.3. – Корреляция между уровнем пролина и ЭхоКГ-параметрами ЛП в группе 2







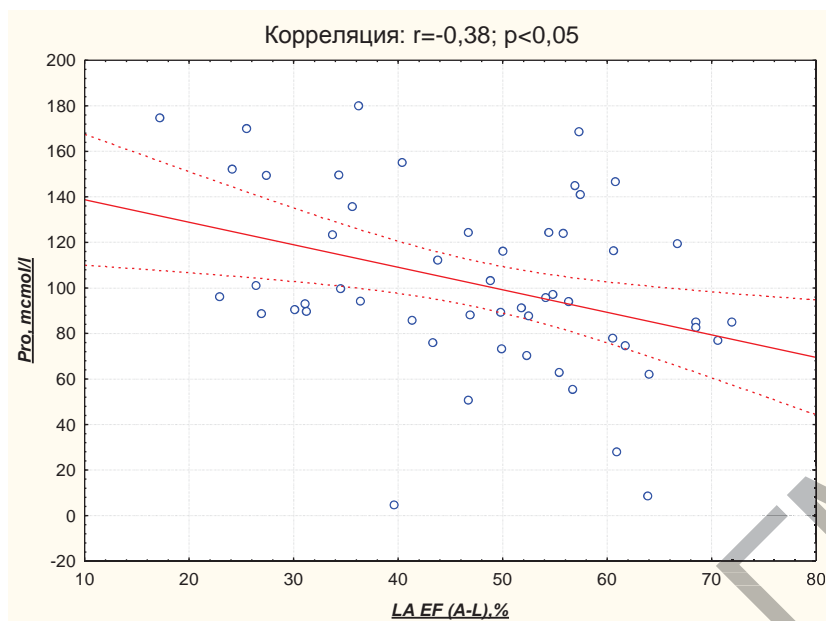


Рисунок 4.4. – Корреляция между уровнем пролина и параметрами ЛП у пациентов с ФП

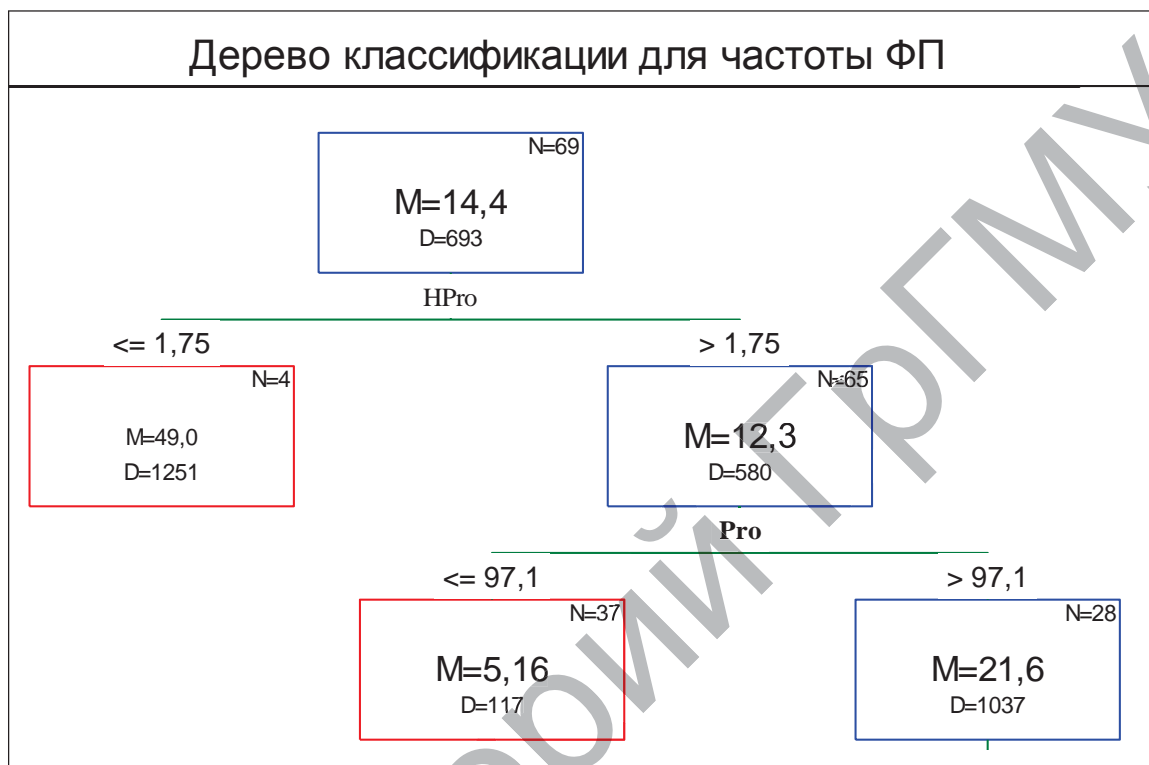
У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ установленные достоверные корреляции между уровнем Pro и показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, могут свидетельствовать о взаимосвязи обмена Pro со структурно-функциональным ремоделированием. Взаимосвязь Pro, показателей ЛП и Hcy у пациентов с персистирующей формой ФП позволяет предполагать повышенные процессы коллагенообразования и фиброза в миокарде, что приводит к более быстрому процессу как структурного, так и функционального ремоделирования предсердий.

4.1.3 Взаимосвязь уровня пролина с особенностями клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что значение уровня Pro >97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой ФП (рисунок 4.5).

Для анализа взаимосвязи Pro с частотой ФП все пациенты с ФП ($n=75$) были разделены на подгруппы в зависимости от его уровня 97 мкмоль/л. У пациентов с уровнем Pro >97 мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ($p=0,04$) встречалась высокая частота

эпизодов ФП – более 1 раза в месяц (таблица 4.2), в то время как достоверной взаимосвязи между уровнем Pro по данному значению (97 мкмоль/л) у пациентов с ФП (n=75) ни с давностью ФП, ни с частотой рецидивов ФП спустя год после госпитализации не выявлено (таблицы 4.3-4.4).



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

**Рисунок 4.5. – Классификация частоты ФП
в зависимости от уровня пролина**

Таблица 4.2. – Связь частоты эпизодов ФП с уровнем Pro

Частота эпизодов ФП	Pro <97 мкмоль/л (n=43)		Pro >97 мкмоль/л (n=32)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Впервые возникшая ФП	11	26	10	31	0,61
До 1 раза в год	11	26	3	9	0,13
1 раз в 3-6 месяцев	12	28	5	16	0,26
Более 1 раза в месяц	9	21	14	44	0,04*

Таблица 4.3. – Связь давности ФП с уровнем Pro

Давность ФП	Pro <97 мкмоль/л (n=43)		Pro >97 мкмоль/л (n=32)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Впервые возникшая ФП	11	26	9	28	NS
6 месяцев – 1 год	6	14	5	16	NS
До 4-х лет	13	30	7	22	NS
Более 4-х лет	13	30	11	34	NS

Таблица 4.4. – Связь частоты рецидивов ФП с уровнем Pro

Рецидивы ФП спустя год после госпитализации	Pro <97 мкмоль/л (n=43)		Pro >97 мкмоль/л (n=32)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Не было	17	40	13	40	NS
Были	26	60	19	60	NS

Взаимосвязь уровня Pro >97 мкмоль/л с более высокой частотой ФП может свидетельствовать о его взаимосвязи с предсердным ремоделированием, имея важное значение в определении прогноза клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм ФП.

4.2 Уровень глицина и его взаимосвязь с ЭхоКГ-показателями левого предсердия и клиническим течением у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

4.2.1 Уровень глицина в плазме крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

В результате анализа исходных данных нами получено, что у пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в показателях уровня Gly, однако имелась тенденция к его увеличению в группах пациентов с ФП ($p>0,05$) (рисунок 4.6).

Различий в уровне Gly не было и между подгруппами, представляющими разный период существования ФП, а также по отношению к группе пациентов без анамнеза аритмии ($p>0,05$) (таблица 4.5).

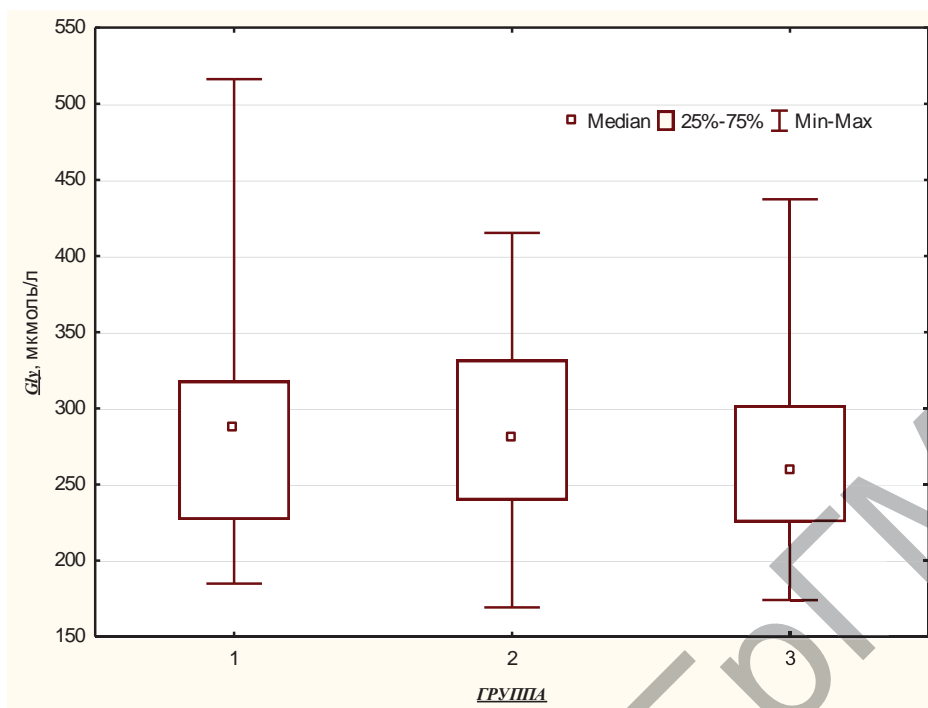


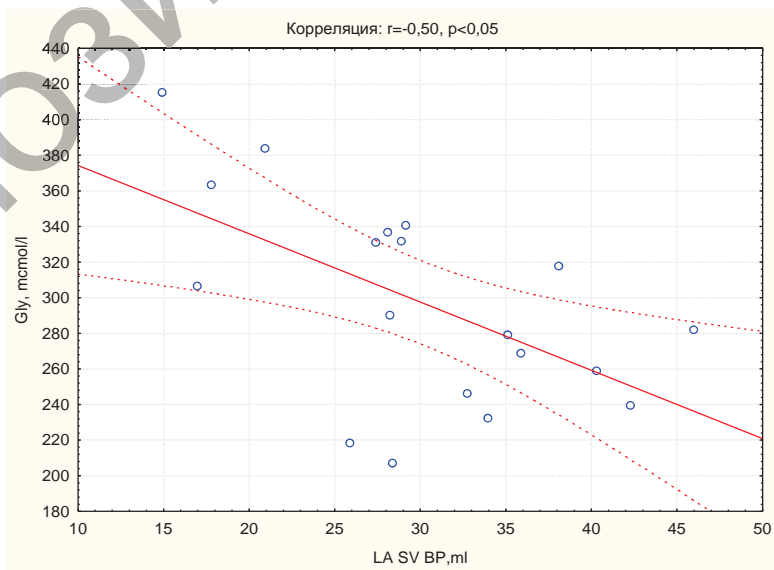
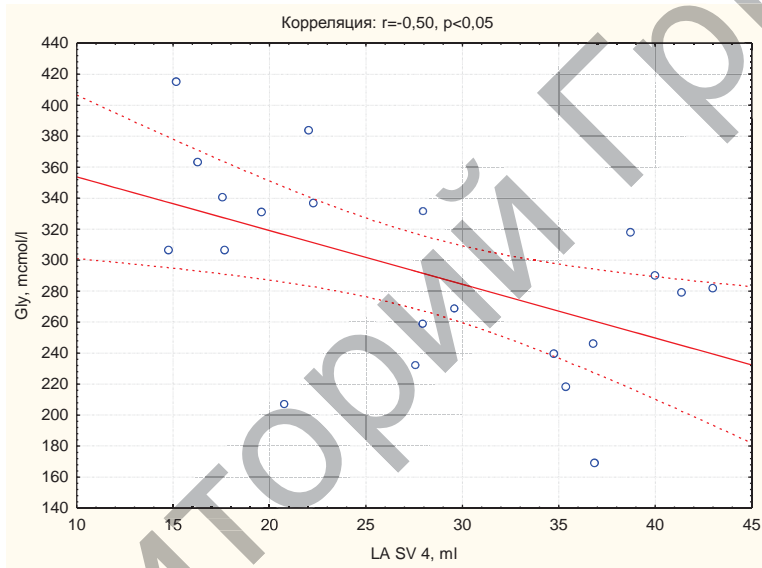
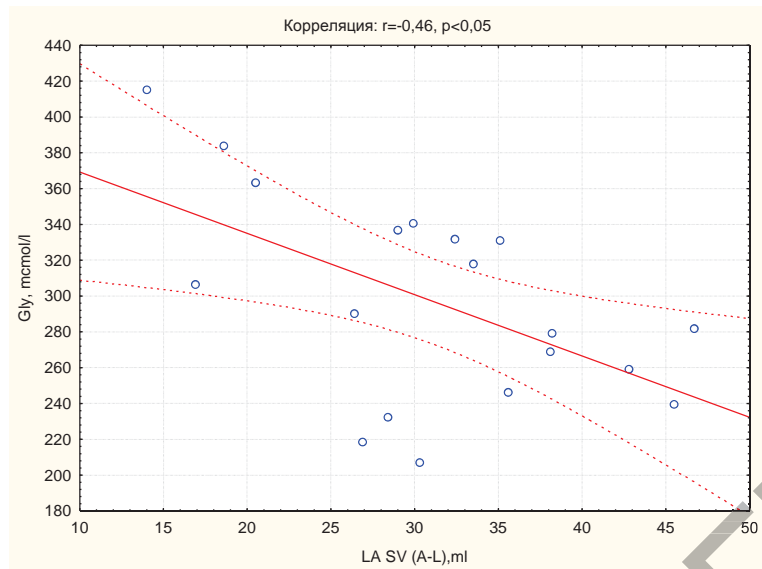
Рисунок 4.6. – Уровень глицина в исследуемых группах

Таблица 4.5. – Уровень Gly у пациентов в подгруппах исследуемых групп

Показатель	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Gly, мкмоль/л	281 (227; 303)	291 (229; 320)	269 (240; 318)	282 (259; 337)	258 (225; 302)

4.2.2 Взаимосвязь уровня глицина с ЭхоКГ-показателями левого предсердия у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий

У пациентов с персистирующей формой ФП установлены корреляционные связи между Gly и некоторыми ЭхоКГ-показателями ЛП, а именно: ударным объемом ЛП в четырехкамерной позиции, измеренной биплановым методом, а также методом «площадь-длина» – LA SV 4 ($R=-0,50$), LA SV BP ($R=-0,50$), LASV(A-L) ($R=-0,46$), показателями объема ЛП, измеренными биплановым методом, а также методом «площадь-длина» – LA V BPs ($R=0,55$), LAVs (A-L) ($R=0,52$), диастолическим индексом объема ЛП – LAVsIndex2 ($R=0,48$) ($p<0,05$) (рисунок 4.7).



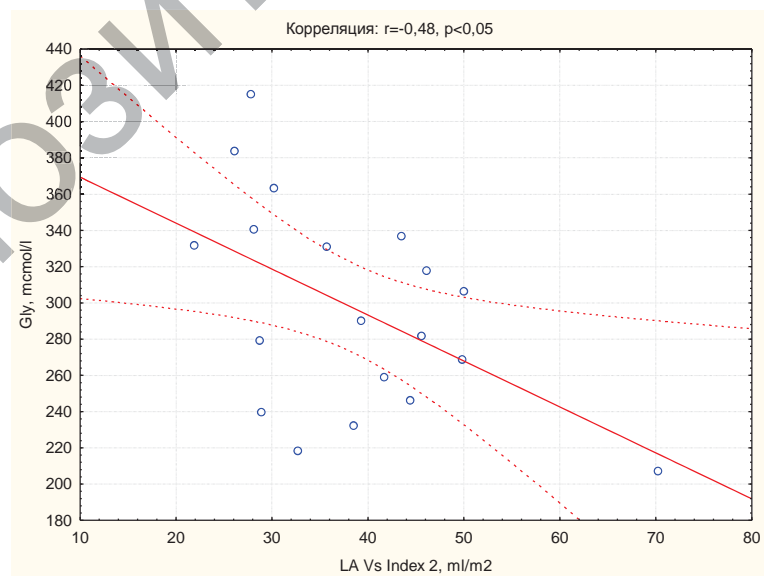
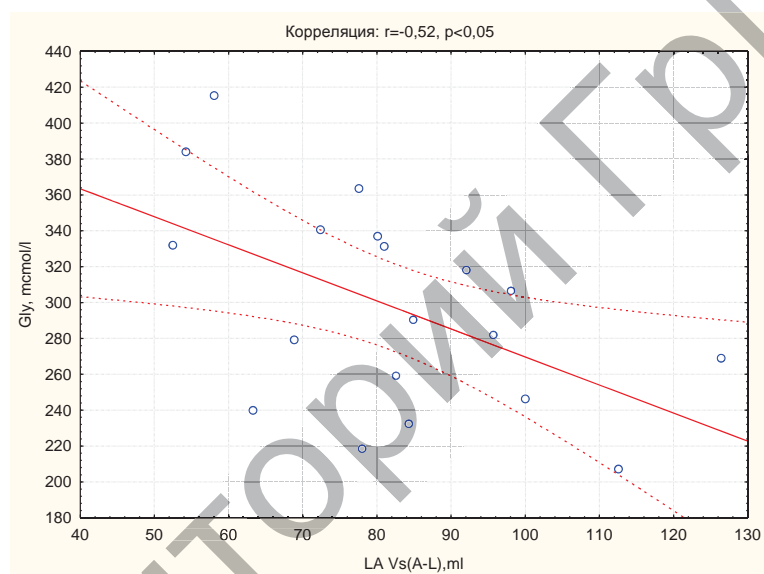
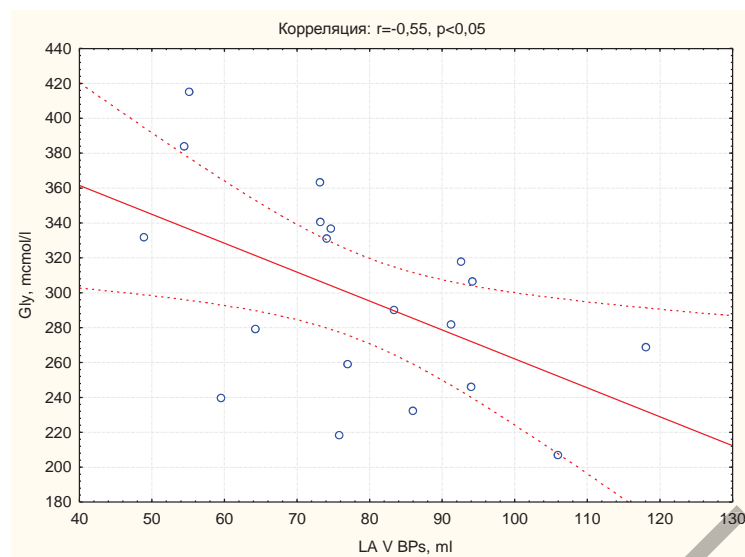


Рисунок 4.7. – Взаимосвязь между уровнями Gly и ЭхоКГ-параметрами ЛП в группе 2

Кроме того, наблюдалась достоверная корреляция между уровнем пролина и глицина в группе 2 ($R=0,41$, $p<0,05$) (рисунок 4.8).

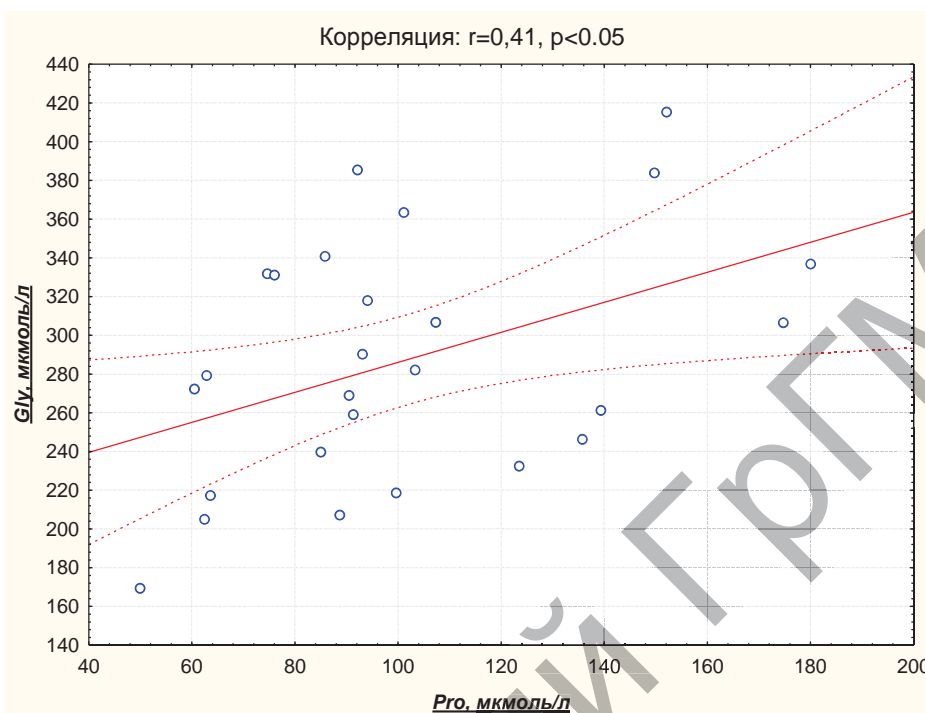


Рисунок 4.8. – Взаимосвязь между уровнем Gly и Pro в группе 2

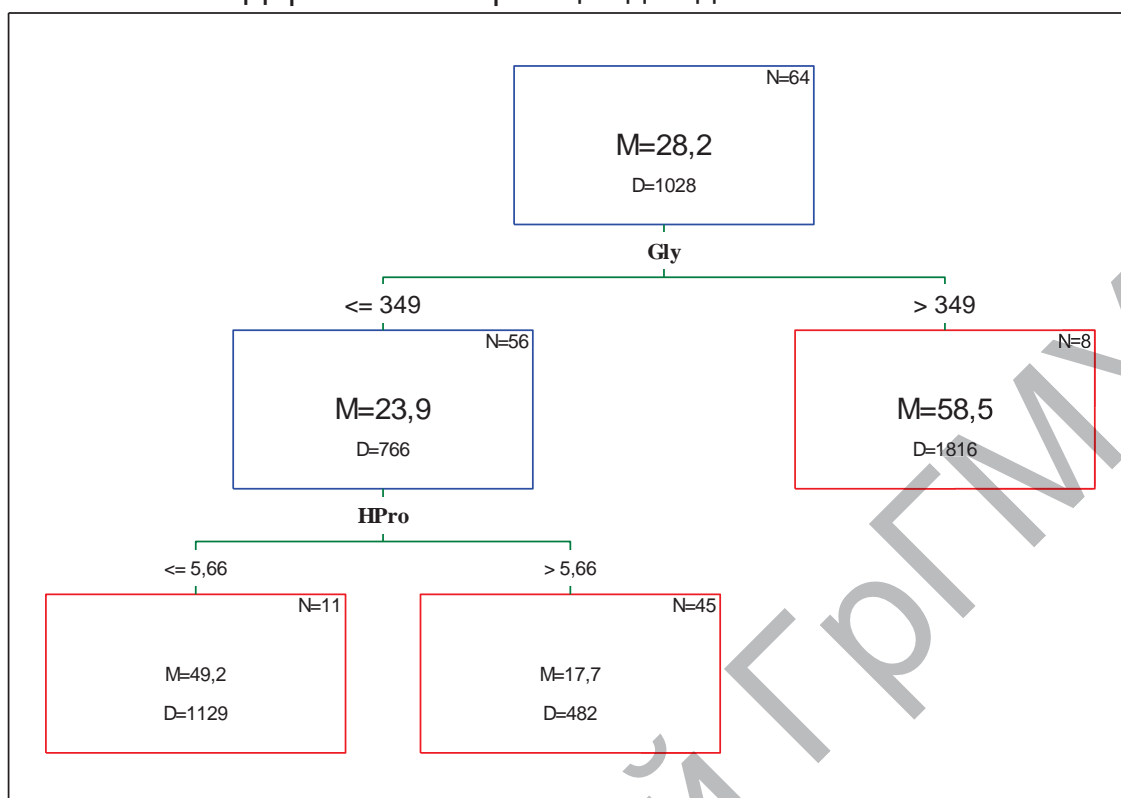
У пациентов с персистирующей формой ФП с ИБС и/или АГ взаимосвязь между уровнем Gly и ЭхоКГ-показателями ЛП, а также Gly с уровнем Pro позволяет предполагать некоторые особенности обмена этих аминокислот, связанных со структурно-функциональным ремоделированием предсердий.

4.2.3 Взаимосвязь уровня глицина с особенностями клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

Применение анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» позволило установить, что уровень Gly >349 мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП (рисунок 4.9).

Для анализа взаимосвязи уровня Gly с давностью ФП пациенты всех групп ($n=94$) были разделены на подгруппы в зависимости от его уровня 349 мкмоль/л. Было выявлено, что уровень Gly >349 мкмоль/л достоверно чаще (в 2 раза) ($p=0,05$) ассоциируется с ФП, существующей более четырех лет (таблица 4.6).

Дерево классификации для давности ФП



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Рисунок 4.9. – Классификация давности ФП в зависимости от уровня глицина

Таблица 4.6. – Связь давности ФП с уровнем Gly

Давность ФП	Gly ≤349 мкмоль/л (n=63)		Gly >349 мкмоль/л (n=12)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Впервые возникшая ФП	18	23	2	13	NS
6 месяцев – 1 год	10	13	1	7	NS
До 4-х лет	18	23	2	13	NS
Более 4-х лет	17	22	7	46	0,05*

Нами также установлено, что уровень значений Gly >349 мкмоль/л при уровне Hcy >11,02 мкмоль/л ассоциирован со значительным увеличением частоты ФП (рисунок 4.10).

Наши данные подтверждаются некоторыми исследованиями в отношении изучения особенностей взаимосвязи Gly и Hcy. Так, Rosenquist и др. изучали взаимосвязь Hcy и цереброваскулярных расстройств. Они установили, что Hcy является частичным

агонистом глутаматного сайта NMDA-рецепторов, активизируя которые, можно запускать многие клеточные патобиохимические механизмы, в том числе и накопление Ca^{2+} в клетках и митохондриях, что приводит к гибели кардиомиоцитов [262]. Установлено также, что высокий уровень Hcy посредством действия на NMDA-рецепторы индуцирует развитие аритмий и сердечной недостаточности. В то же время агонистом этих рецепторов является Gly на глициновом сайте. Hcy, конкурентно ингибируя данные рецепторы, приводит к развитию дефектов, в то время как Gly может снижать эффекты Hcy [38].



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Рисунок 4.10. – Классификация частоты ФП в зависимости от уровней гомоцистеина и глицина

Нами же впервые установлена взаимосвязь между Gly и Hcy в условиях процессов предсердного ремоделирования. Можно предположить, что в условиях более высокого уровня Hcy (>11 мкмоль/л) уровень Gly может служить предиктором более выраженных структурно-функциональных изменений в предсердиях, однако эффект повышения уровня Gly в этом случае будет проявлением защитного механизма от Hcy при пароксизмаль-

ной и персистирующей формах ФП. Этот факт объясняет и взаимосвязь повышенного уровня Gly с большей давностью и частотой ФП.

На основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 4, выделим некоторые особенности уровней Pro и Gly у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ.

Выводы по главе 4

1. У пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий ($p > 0,05$) в показателях уровня Hpro и Pro (6,90 (5,37; 10,03), 7,84 (5,79; 9,08), 7,11 (5,87; 9,99) мкмоль/л в группах 1-3 для Hpro, соответственно, и 94,94 (72,79; 124,14), 91,74 (74,63; 107,37), 97,01 (83,21; 110,48) мкмоль/л для Pro).

2. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень общего гомоцистеина ассоциирован с содержанием пролина в плазме ($R=0,485$, ($p < 0,05$) и с ЭхоКГ-параметрами, характеризующими структуру и функцию ЛП: ударным объемом (LASV 2 ($R=-0,47$), LASV(A-L) ($R=-0,49$)), а также фракцией выброса (LAEF2 ($R=-0,56$), LAEFBP ($R=-0,47$) и LAEF(A-L) ($R=-0,62$) ($p < 0,05$)).

3. У пациентов с ФП, как с пароксизмальной, так и с персистирующей формами, уровень Pro коррелирует с ударным объемом ЛП, измеренным разными методами (LASV2 ($R=-0,27$), LASVBP ($R=-0,31$), LASV(A-L) ($R=-0,37$), LAEF (A-L) ($R=-0,38$)), фракцией выброса ЛП LAEF4% ($R=-0,28$), LAEF2% ($R=-0,35$), LAEFBP ($R=-0,34$), а также систолическим объемом ЛП, измеренным методом «площадь-длина» LAVd(A-L) ($R=0,27$) ($p < 0,05$). Значение Pro > 97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой эпизодов ФП ($M=5,16$, $D=117$ для Pro ≥ 97 мкмоль/л, $M=21,6$, $D=1037$ для Pro < 97 мкмоль/л).

4. У пациентов исследуемых групп не установлено достоверных различий ($p > 0,05$) в показателях уровня Gly, однако имелась тенденция к его повышению в группах с пароксизмальной и персистирующей формами ФП (287 (227; 318) и 281 (240; 332) мкмоль/л против 258 (225; 302) мкмоль/л в группе сравнения). У пациентов с персистирующей формой ФП уровень Gly ассоциирован с такими ЭхоКГ-показателями ЛП, как ударный объем

(LA SV 4 (R=-0,50), LA SV BP (R=-0,50), LASV(A-L) (R=-0,46)), объём ЛП (LA V BPs (R=0,55), LAVs(A-L) (R=0,52)) и диастолический индекс объёма – LAVsIndex2 (R=0,48) ($p<0,05$), а также достоверная взаимосвязь ($p<0,05$) с уровнем Pro (R=0,41).

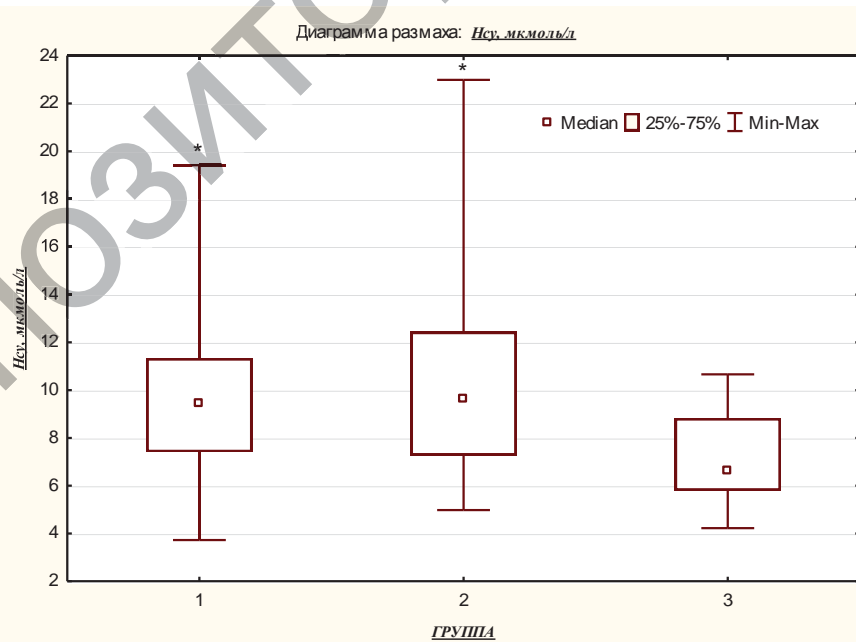
5. Уровень глицина >349 мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП (M=23,9, D=766 для Gly ≥ 349 мкмоль/л, M=58,5, D=1816 для Gly <349 мкмоль/л), причём при уровне Gly >349 давность ФП наблюдалась у 46% пациентов, тогда как при его уровне <349 – у 22% ($p<0,05$). При уровне Hcy >11 мкмоль/л уровень Gly >309 мкмоль/л также ассоциирован со значительным увеличением частоты эпизодов ФП (M=11,9, D=336 для Gly ≥ 309 мкмоль/л, M=52,4, D=1892 для Gly <309 мкмоль/л).

ГЛАВА 5

УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ И КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

5.1 Уровень гомоцистеина в плазме крови у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

При оценке исходного уровня общего Нсу в крови получили, что его уровень в группе сравнения составил 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л, что значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группах 1 и 2 – 9,42 (7,41; 11,32) и 9,59 (7,27; 12,4) мкмоль/л, соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами – с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – не было выявлено (рисунок 5.1).



Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3 ($p < 0,05$)

Рисунок 5.1. – Уровень Нсу в исследуемых группах

При анализе данных в подгруппах оказалось, что уровень Нсу у пациентов с впервые возникшим пароксизмом ФП (подгруппа А) группы 1 хоть и был выше, но достоверно не отличался ($p=0,14$) от показателей в группе сравнения, в то время как его уровень в остальных подгруппах был значимо выше (таблица 5.1).

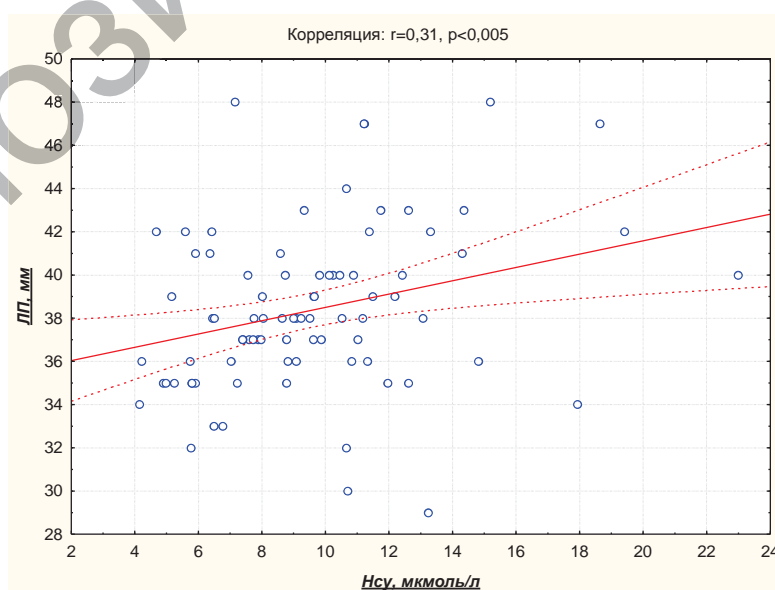
Таблица 5.1. – Уровень гомоцистеина в подгруппах

	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Нсу, мкмоль/л	9,08 (7,89; 11,96)	9,64 (7,225; 11,33)*	9,04 (7,28; 11,56)*	10,4 (7,57; 14,3)*	6,61 (5,8; 8,82)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3 ($p < 0,05$)

5.2 Взаимосвязь уровня гомоцистеина с ЭхоКГ-показателями левого предсердия у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

При проведении дальнейшего анализа у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП установлена положительная корреляционная связь между уровнем Нсу и систолическим размером ЛП ($R=0,31$, ($p < 0,005$)), а также ударным объемом ЛП, измеренным по методу «площадь-длина» (LASV(A-L)) ($R=-0,27$, $p < 0,05$) (рисунок 5.2).



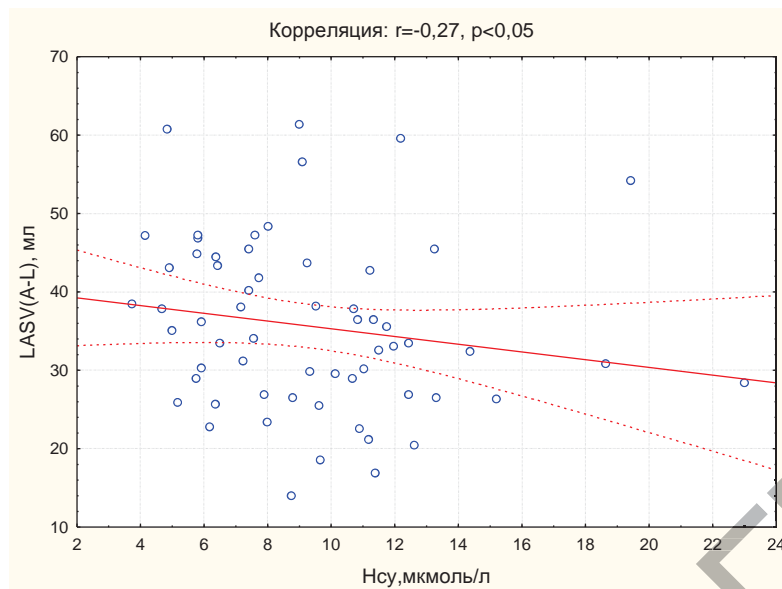


Рисунок 5.2. – Корреляция между уровнем общего Нсу и ЭхоКГ-параметрами левого предсердия

Анализ линейной регрессии выявил также взаимосвязь Нсу и размера ЛП (Beta=0,29; p<0,05) (рисунок 5.3) (таблица 5.2).



Рисунок 5.3. – Взаимосвязь уровня гомоцистеина и систолического размера ЛП

Таблица 5.2. – Данные линейной регрессии программы Statistica

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(81)	p-level
Intercept			35,42003	1,158858	30,56459	0,000000
Нсу, МКМОЛЬ/Л	0,287784	0,106411	0,30802	0,113892	2,70447	0,008336

На основании этих данных нами выведено регрессионное уравнение для левого предсердия:

$$\text{ЛП} = 35,42 + 0,31 * \text{Нсу}, \quad (1)$$

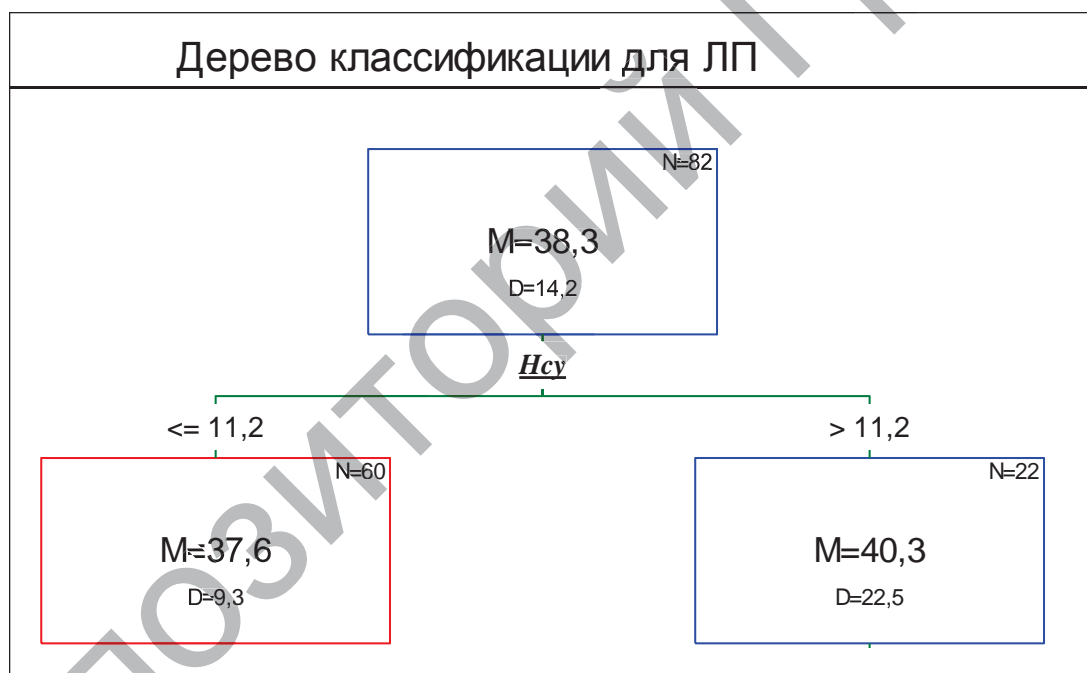
где ЛП – диаметр (систолический размер) левого предсердия, мм;

35,42 – свободный член;

Нсу – уровень общего гомоцистеина в плазме крови, мкмоль/л;

0,31 – В – стандартизованный коэффициент регрессии для ЛП.

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что уровень $\text{Нсу} > 11,2$ мкмоль/л был взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (> 40 мм) (рисунок 5.4).



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Рисунок 5.4. – Классификация размера ЛП в зависимости от уровня гомоцистеина

Определена и обратная взаимосвязь, при которой размер ЛП $> 39,5$ мм ассоциирован с достоверно большим значением Нсу (рисунок 5.5).



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

Рисунок 5.5. – Классификация уровня гомоцистеина в зависимости от размера ЛП

Однако клинических данных, отражающих взаимосвязь уровня Нсу с ФП, немного. Нами установлены не только ассоциации Нсу с параметрами ЛП, характеризующими его структуру и функцию, у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ без ХСН, но и выявлена взаимосвязь Нсу с предсердным ремоделированием при его уровне >11 мкмоль/л, что может иметь важное прогностическое значение.

5.3 Взаимосвязь и прогностическое значение уровня гомоцистеина в отношении клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

С помощью анализа линейной регрессии установлено, что уровень общего Нсу ассоциирован как с частотой, так и с давностью возникновения ФП (Beta=0,24, p=0,02 и Beta=0,24, p=0,03, соответственно) (рисунок 5.6).

Дальнейший анализ выявил взаимосвязь уровня Нсу (>11 мкмоль/л) с частотой ФП (рисунок 5.7).

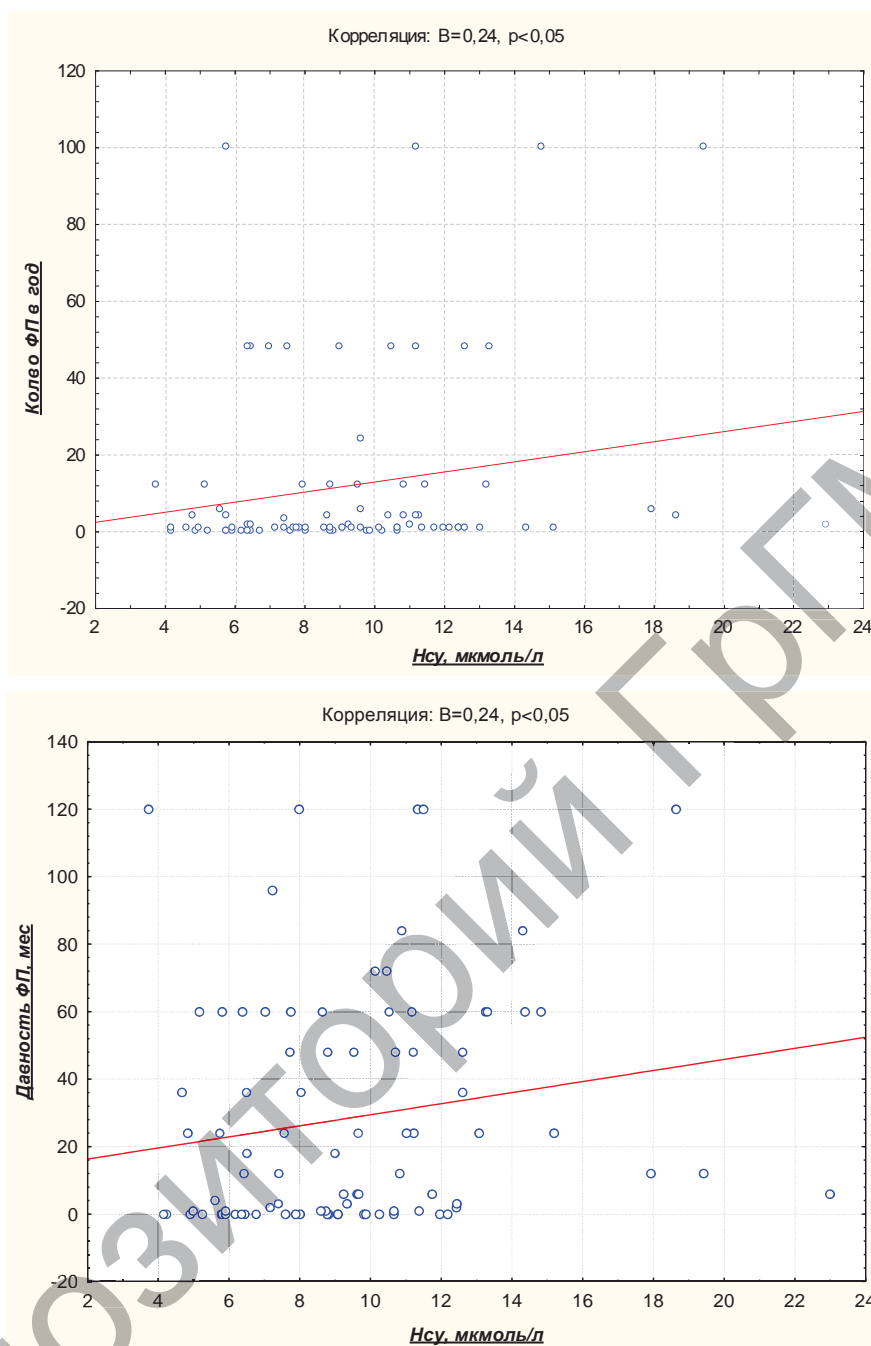
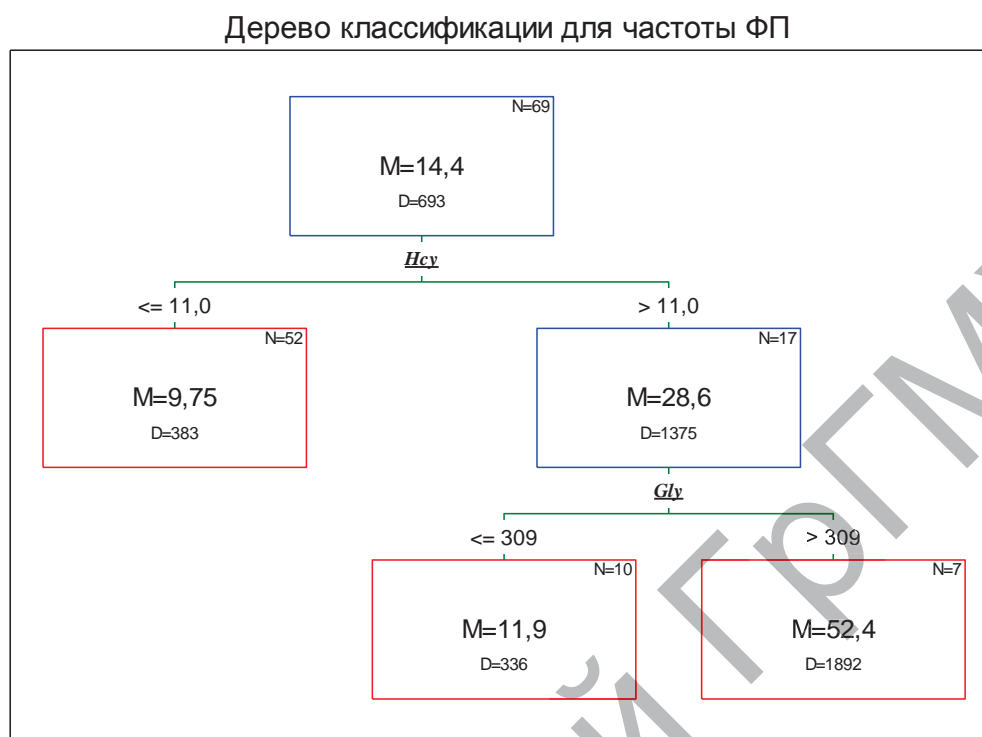


Рисунок 5.6. – Взаимосвязь уровня гомоцистеина с частотой и давностью ФП

Характерно, что уровень $Hcy > 11$ мкмоль/л наблюдался у 29 пациентов с ФП (38,7%), причём в группе 1 доля пациентов с $Hcy > 11$ мкмоль/л составила 13 (33,3%), а в группе 2 – 16 (48,1%) ($p=0,23$).

В соответствии с данным значением уровня Hcy (11 мкмоль/л), пациенты исследуемых групп как с ФП, так и без таковой ($n=94$), были разделены на 2 подгруппы. У абсолютного

числа пациентов без ФП уровень Hcy был <11 мкмоль/л (p=0,005) (таблица 5.3).



Примечание – М – среднее значение, D – дисперсия показателей в выборке

**Рисунок 5.7. – Классификация частоты ФП
в зависимости от уровней гомоцистеина и глицина**

Таблица 5.3. – Связь частоты эпизодов ФП с уровнем Hcy

Частота эпизодов ФП	Hcy <11 мкмоль/л (n=65)		Hcy >11 мкмоль/л (n=29)		P, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Нет ФП	19	29	0	-	0,0005
Впервые возникшая ФП	13	20	8	28	NS
До 1 раза в год	7	10	7	24	NS
1 раз в 3-6 месяцев	12	18	5	17	NS
Более 1 раза в месяц	14	21	9	31	NS

В условиях более высокого уровня Hcy частота эпизодов и давность возникновения эпизодов ФП также являются факторами, влияющими на процесс ремоделирования сердца.

В течение 1 года после госпитализации рецидивы ФП наблюдались у 33 (69%) пациентов с пароксизмальной ФП и у 12 (44%) пациентов с персистирующей ФП (p=0,05).

ФП перешла в постоянную форму у 2 (4%) пациентов с пароксизмальной формой и у 3 (11%) пациентов с персистирующей формой ($p=0,34$) (глава 2.3, таблица 2.12.).

Оказалось, что количество рецидивов ФП через год после госпитализации также было ассоциировано с уровнем H_{cu} , при условии, что ФП возникала не чаще 1 раза в неделю ($Beta=0,223$, $p=0,046$) (рисунок 5.8).

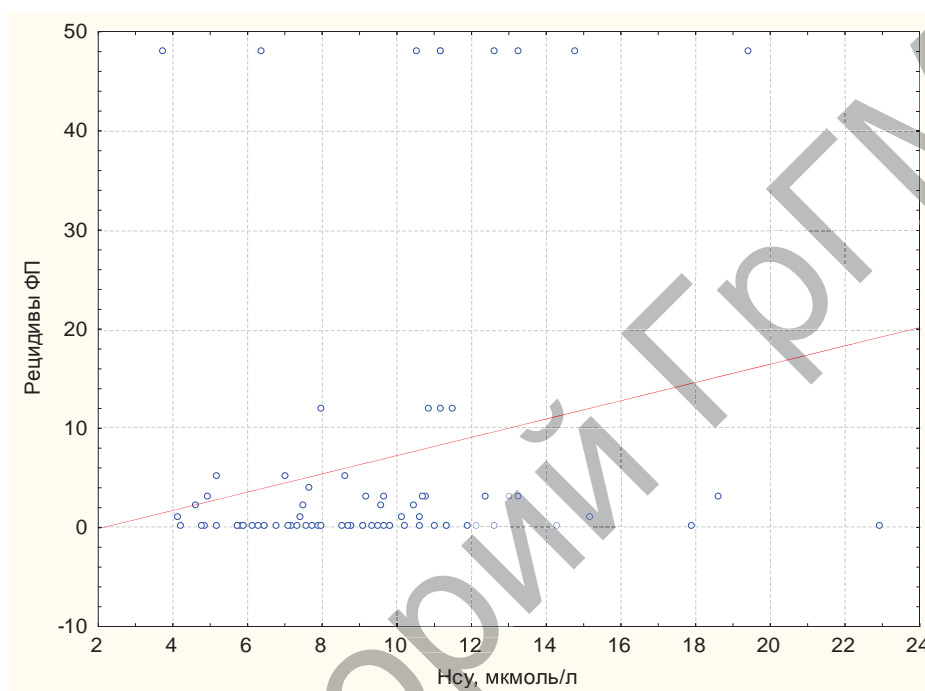


Рисунок 5.8. – Корреляция между уровнем общего H_{cu} и частотой рецидивов ФП

Для оценки прогноза уровня $H_{cu} > 11$ мкмоль/л на частоту рецидивов ФП спустя год после госпитализации пациенты с ФП ($n=75$) были также разделены на подгруппы. Более высокая частота рецидивов ФП (1 раз в неделю и более) достоверно чаще (в 3 раза) ($p=0,03$) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем плазменного $H_{cu} > 11$ мкмоль/л (таблица 5.4).

Для оценки прогноза частоты рецидивов ФП спустя год после госпитализации в зависимости от размера ЛП (40 мм), все пациенты с ФП ($n=75$) были разделены на подгруппы. У пациентов с ЛП > 40 мм достоверно чаще (в 4,4 раза) ($p=0,03$) встречалась частота рецидивов ФП 1 раз в неделю и более, в то время как размер ЛП < 40 мм ассоциировался с более редкой частотой рецидивов ФП (таблица 5.5).

Таблица 5.4. – Связь частоты рецидивов ФП с уровнем H_{cu}

Частота рецидивов ФП	Нсу <11 мкмоль/л (n=46)		Нсу >11 мкмоль/л (n=29)		Р, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Не было	20	43	10	34	0,48
До 1 раза в месяц	19	42	7	28	0,14
1 раз в неделю и более	5	11	9	31	0,037*
Переход в постоянную форму	7	4	3	10	0,37

Таблица 5.5. – Связь частоты рецидивов ФП с размером ЛП

Частота рецидивов ФП	ЛП <40 мм (n=44)		ЛП >=40 мм (n=29)		Р, точный критерий Фишера
	n	%	n	%	
Не было	21	48	10	34	0,48
До 1 раза в месяц	18	40	7	28	0,14
1 раз в неделю и более	3	7	9	31	0,01*
Переход в постоянную форму	2	5	3	10	0,36

При корреляционном анализе также выявлена достоверная взаимосвязь между количеством рецидивов ФП и размером ЛП ($R=0,29$, $p=0,006$).

В отношении установленной взаимосвязи между увеличенным размером ЛП и частотой рецидивов ФП имеется закономерное объяснение. Интерес представляет тот факт, что у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ имеет место не только достоверное повышение уровня Нсу, но и взаимосвязь его уровня >11 мкмоль/л как с увеличением левого предсердия, так и с особенностями клинического течения ФП.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, уровень Нсу в плазме 10 мкмоль/л следует считать пограничным у лиц при наличии факторов риска, способствующих развитию гипергомоцистеинемии (синдромы нарушенного пищеварения, почечная недостаточность, прием определенных лекарственных препаратов) [294]. Разработана шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации Нсу. У лиц с концентрацией Нсу свыше 10,2 мкмоль/л риск развития сосудистых нарушений удваивается [28]. Нами впервые доказано, что у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП уровень Нсу >11 мкмоль/л явля-

ется фактором риска увеличения ЛП и рецидивирования ФП и может быть использован с диагностической целью для прогнозирования клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм ФП, в том числе частого рецидивирования ФП.

По результатам наших исследований можно предположить, что уровень $\text{Hcy} > 11$ мкмоль/л, ассоциированный с увеличенным размером ЛП, а также с частотой эпизодов, давностью и количеством рецидивов ФП, связан с процессами структурно-функционального ремоделирования предсердий. Это позволяет рассматривать повышение уровня Hcy у пациентов с ФП > 11 мкмоль/л как фактор риска увеличения ЛП и рецидивирования ФП.

На основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 5, правомерно выделить некоторые особенности обмена гомоцистеина у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ.

Выводы по главе 5

1. У пациентов с АГ и/или ИБС и пароксизмальной или персистирующей формами ФП уровень общего Hcy был значимо выше 9,42 (7,41; 11,32) и 9,59 (7,27; 12,4) мкмоль/л, соответственно, чем у пациентов группы сравнения 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л ($p < 0,05$).

2. У пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами ФП выявлены значимые ($p < 0,05$) корреляции между уровнем общего Hcy и параметрами ЛП, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером ($R = 0,31$) и ударным объёмом ($R = -0,27$). На основании данных линейной регрессии ($\text{Beta} = 0,29$; $p < 0,05$) выведено регрессионное уравнение для левого предсердия: $\text{ЛП} = 35,42 + 0,31 * \text{Hcy}$.

3. Уровень $\text{Hcy} > 11,2$ мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (> 40 мм) ($M = 37,6$, $D = 9,3$ – для $\text{Hcy} \leq 11,2$ мкмоль/л; $M = 40,3$, $D = 22,5$ – для $\text{Hcy} > 11,2$ мкмоль/л), Установлена и обратная взаимосвязь, при которой размер ЛП $> 39,5$ мм ассоциирован с достоверно большим значением $\text{Hcy} > 11$ мкмоль/л ($M = 8,77$, $D = 7,91$ – для ЛП $\leq 39,5$ мм; $M = 11,4$, $D = 20,6$ – для ЛП $> 39,5$ мм).

4. Установлены достоверные ($p < 0,05$) ассоциации как с частотой, так и с давностью возникновения ФП ($\text{Beta} = 0,24$ и $\text{Beta} = 0,24$, соответственно). Значение $\text{Hcy} > 11$ мкмоль/л ассоции-

ровано с втрое большей частотой ФП. ($M=9,75$, $D=383$ – для $H_{cy} \leq 11$ мкмоль/л; $M=28,6$, $D=1375$ – для $H_{cy} > 11$ мкмоль/л.

5. Количество рецидивов ФП через год после госпитализации имеет положительную корреляционную связь с уровнем H_{cy} , при условии, что частота ФП не более 1 раза в неделю ($Beta=0,223$, $p<0,05$). Более высокая частота рецидивов (1 раз в неделю и более) достоверно чаще ($p<0,05$) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем плазменного $H_{cy} > 11$ мкмоль/л – 9 (31%) против 5 (11%) с его уровнем < 11 мкмоль/л.

ГЛАВА 6

ХАРАКТЕРИСТИКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЧАСТОТ И АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНОГО –С344/Т ГЕНА АЛЬДОСТЕРОНСИНТАЗЫ (СYP11B2) И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

6.1 Общая характеристика распределения частот и аллелей полиморфного –С344/Т гена альдостеронсинтазы (СYP11B2) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и относительно здоровых лиц

В этой части нашей работы проанализированы 84 пациента, средний возраст которых составил 53 (35; 74) года, процент мужчин – 70%. Среди обследуемых в группе 1 оказалось 28 пациентов, в группе 2 – 17 пациентов. Группу контроля (группа 4) составили 39 относительно здоровых лиц без анамнеза сердечно-сосудистого заболевания и нарушений ритма (таблица 6.1).

Таблица 6.1. – Половозрастная характеристика пациентов по группам

	Группа 1 Пароксизмальная ФП (n=28)	Группа 2 Персистирующая ФП (n=17)	Группа 4 Относительно здоровые лица (n=39)
Возраст, лет	55 (48; 63,5)*	52 (46; 57)	50 (46; 54)
Пол, м (%)	23 (82,1%)*	14 (82,3%)*	21 (53,8%)

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы ($p < 0,05$)

Пациенты группы 4 были несколько моложе, в группах 1 и 2 достоверно преобладал мужской пол. Анализ распределения частот генотипов по полиморфизму –С344/Т гена СYP11B2 показал, что из общей выборки 84 пациентов 36,9% имели гено-

тип С/С, 35,7% – генотип Т/С, 27,4% – генотип Т/Т. Аллель Т встречалась в 45,2%, аллель С – в 54,8% случаев (таблица 6.2).

Таблица 6.2. – Распределение генотипов и аллелей –С344/Т полиморфного гена СYP11B2

Аллели, n (%)		Генотип, n (%)		
Т	С	СС	ТС	ТТ
76 (45,2%)	92 (54,8%)	31 (36,9%)	30 (35,7%)	23 (27,4%)

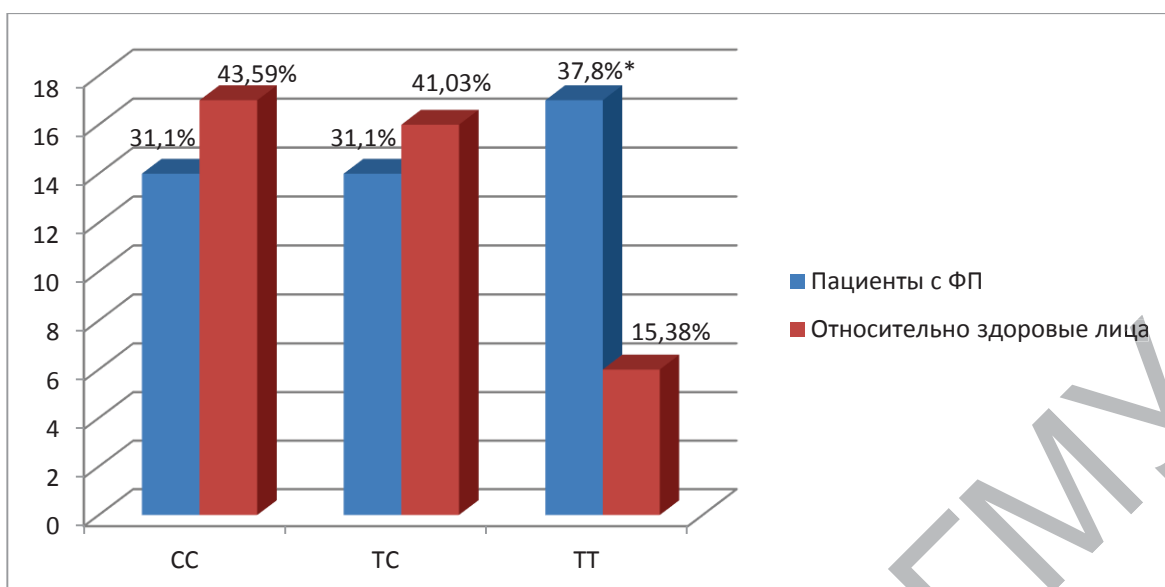
6.2 Взаимосвязь полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы с риском развития неклапанной фибрилляции предсердий

Для анализа взаимосвязи полиморфизма –С344/Т гена СYP11B2 с наличием неклапанной ФП пациенты групп 1 и 2 были объединены в одну группу.

Сравнительная оценка распределения генотипов и аллелей –С344/Т гена альдостеронсинтазы среди пациентов с ФП на фоне сердечно-сосудистой патологии и относительно здоровых лиц выявила, что в первой группе у большинства пациентов имелся генотип СYP11B2 Т/Т – в 37,8% случаев, частота встречаемости которого в 2,5 раза выше, чем у пациентов группы 2 – 15,38% (ОШ=3,44, ДИ 1,07-11,07, $p=0,038$). Частота обнаружения генотипов СYP11B2 С/Т и СYP11B2 С/С существенно не различалась в сравниваемых группах. В группе с ФП достоверно чаще (в 1,5 раза) встречалась аллель Т (53,3% против 36%; $p<0,05$), в то время как частота встречаемости аллели С была значимо выше в группе относительно здоровых пациентов (64% против 46,7%; $p<0,05$) (таблица 6.3) (рисунок 6.1).

Таблица 6.3. – Частота встречаемости аллелей –С344/Т полиморфного гена СYP11B2 у пациентов с ФП и относительно здоровых лиц

		Пациенты с ФП (n=45)		Относительно здоровые лица (n=39)		Р, точный критерий Фишера
		n	%	n	%	
Аллель	Т	48	53,3	28	36	0,03
	С	42	46,7	50	64	0,03



Примечание – * – разница в распределении частот генотипов достоверна по сравнению с таковыми у относительно здоровых лиц ($p < 0,05$)

Рисунок 6.1. – Частота встречаемости генотипов –С344/Т полиморфного гена СУР11В2 среди пациентов с ФП и относительно здоровых лиц того же возраста

6.3 Особенности полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы (СУР11В2) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

В зависимости от генотипа все пациенты с ФП ($n=45$) были разделены на 3 подгруппы, характеристика которых представлена в таблице 6.4. Как видно, значимых различий между группами по полу, возрасту, АГ, ИБС и недостаточности кровообращения (по NYHA) не имеется.

Таблица 6.4. – Характеристика пациентов с ФП в зависимости от генотипа

Параметры	Критерии	Генотип С/С (n=14)	Генотип Т/С (n=14)	Генотип Т/Т (n=17)	p
Возраст, лет		52 (41; 70)	54 (38; 70)	55 (34; 68)	NS
Возраст начала ФП, лет		51 (41; 69)	52 (34; 70)	52 (34; 68)	NS
Пол (м), n (%)		11 (78,6 %)	12 (85,7 %)	14 (82,4%)	NS

Параметры	Критерии	Генотип С/С (n=14)	Генотип Т/С (n=14)	Генотип Т/Т (n=17)	p	
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	2 (14,3%)	5 (35,7 %)	5 (29,4%)	NS	
	1 ст., n (%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	1 (5,9%)	NS	
	2 ст., n (%)	9 (64,3%)	5 (35,7%)	10 (58,8 %)	NS	
	3 ст., n (%)	-	-	1 (5,9%)	NS	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	4 (23,5%)	NS	
	ИБС: атеросклеротический кардиосклероз, n (%)	8 (57,1%)	10 (71,4%)	8 (47,1%)	NS	
	СН	ФК 1, n (%)	1 (7,1%)	-	-	NS
		ФК 2, n (%)	2 (14,2%)	1 (7,2%)	5 (29,4%)	NS
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)		1 (7,1%)	4 (28,5%)	3 (17,6%)	NS	

Анализ полиморфизма –С344/Т гена СУР11В2 в зависимости от основных эхокардиографических параметров, в том числе и от размера ЛП, не выявил значимых различий между подгруппами пациентов с ФП, что можно объяснить разной частотой и давностью возникновения ФП (таблица 6.5).

Таблица 6.5. – Анализ данных ЭхоКГ исследования в группах пациентов с разными генотипами СУР11В2

	Генотип С/С (n=14)	Генотип С/Т (n=14)	Генотип Т/Т (n=17)	p
ЛП, мм	39,1 (34,0; 47,0)	37,9 (30,0; 44,0)	39,5 (35,0; 47,0)	NS
МЖП, мм	12,9 (12,0; 16,0)	12,2 (10,0; 16,0)	12,4 (9,0; 16,0)	NS
ЗСЛЖ, мм	11,6 (10,0; 15,0)	11,1 (9,0; 15,0)	11,4 (9,0; 15,0)	NS
ИММЛЖ, г/м ²	113,3 (93,0; 142,0)	123,2 (87,0; 223,0)	115,2 (81,0; 144,0)	NS
КДД, мм	50,4 (46,0; 56,0)	53,0 (45,0; 60,0)	52,5 (48,0; 57,0)	NS
КСД, мм	32,6 (25,0; 49,0)	34,8 (30,0; 44,0)	34,1 (28,0; 40,0)	NS

	Генотип С/С (n=14)	Генотип С/Т (n=14)	Генотип Т/Т (n=17)	p
КДО, мл	122,6 (97,0; 164,0)	136,5 (93,0; 179,0)	132,8 (110,0; 158,0)	NS
КСО, мл	40,4 (23,0; 55,0)	51,1 (34,0; 89,0)	48,4 (29,0; 70,0)	NS
УО, мл	82,2 (60,0; 112,0)	85,5 (58,0; 109,0)	82,1 (60,0; 101,0)	NS
ФВ, %	66,7 (58,0; 76,0)	62,8 (47,0; 73,0)	63,8 (51,0; 77,0)	NS
ПЖ, мм	24,1 (20,0; 30,0)	22,8 (16,0; 26,0)	23,7 (14,0; 28,0)	NS

Регрессионный анализ выявил значимые ассоциации между частотой встречаемости аллели Т и общим количеством эпизодов рецидивов ФП ($B=0,30$, $p=0,04$).

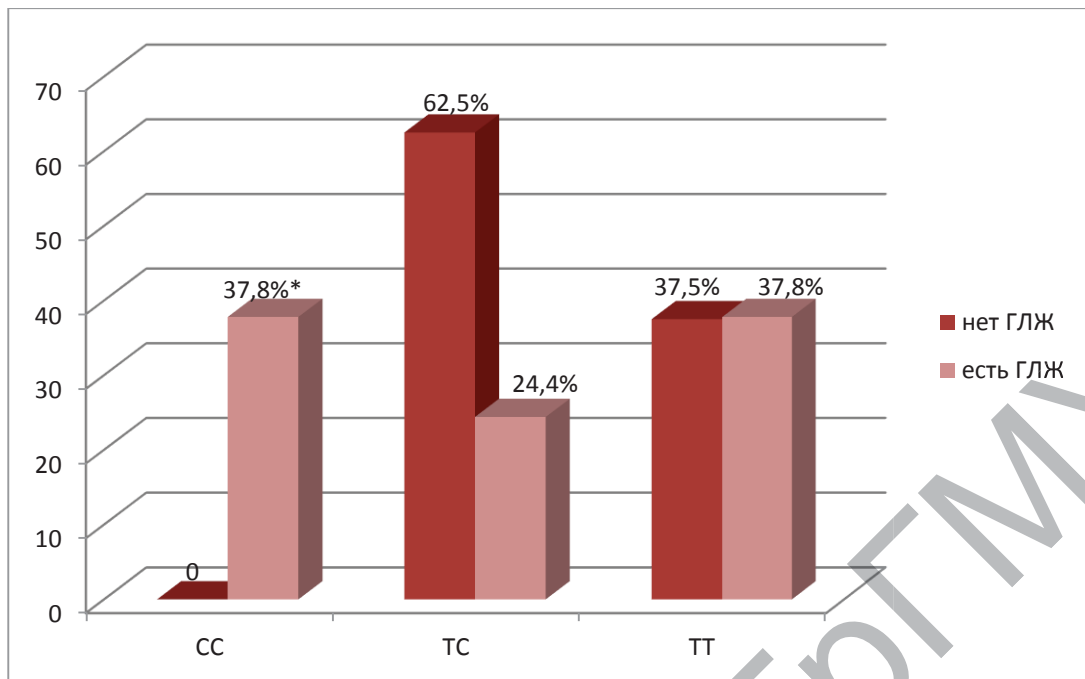
По нашим данным, полиморфизм –С344/Т гена альдостеронсинтазы взаимосвязан с наличием неклапанной ФП. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа Т/Т и аллели Т гена –С344/Т СYP11В2 у пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы. Пациенты с генотипом Т/Т имеют больший риск развития ФП на фоне АГ и/или ИБС.

6.4 Ассоциация полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы (СYP11В2) с гипертрофией левого желудочка у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Пациенты с ФП (n=45) были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия ЭхоКГ-признаков гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (таблица 6.6). В анализируемой выборке пациентов с ФП при наличии генотипа С/С у всех пациентов выявлена ГЛЖ, при генотипе Т/Т – ГЛЖ встречалась с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т чаще преобладали пациенты без ГЛЖ (62% против 24%) (рисунок 6.2).

Таблица 6.6. – Частота встречаемости аллелей –С344/Т полиморфного гена СYP11В2 у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП с ГЛЖ и без таковой

		МЖП ≤11мм (n=8)		МЖП >12мм (n=37)		P, точный критерий Фишера
		n	%	N	%	
Аллель	Т	11	68,8	37	50	0,27
	С	5	31,2	37	50	0,27



Примечание – * – разница в распределении частот генотипов достоверна по сравнению с таковыми у пациентов без ГЛЖ ($p < 0,05$)

Рисунок 6.2. – Частота встречаемости генотипов –С344/Т полиморфного гена СYP11В2 у пациентов с ФП сочетании с ГЛЖ или без таковой

Таким образом, частота ГЛЖ у пациентов с ФП зависит от генотипа: при наличии генотипа С/С у всех пациентов имеется ГЛЖ, при генотипе Т/Т – отсутствие и наличие ГЛЖ встречаются с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т преобладают пациенты без ГЛЖ (62% против 24%).

В целом анализ литературных и приведенных нами собственных данных показывает, что возникновению ФП во многих случаях могут способствовать генотипические особенности [91, 99, 290].

Изученные генетические маркеры могут быть применимы для выявления предрасположенности к ФП, а у пациентов с ФП могут выделить группу лиц, требующих более пристального последующего наблюдения, и, таким образом, внести важный вклад в профилактику возникновения ФП.

Несомненно, что дальнейшие поиски генов-кандидатов как первичной, так и вторичной ФП остаются актуальными.

6.5 Уровень альдостеронситазы в плазме крови в зависимости от полиморфизма –С344/Т гена СYP11В2 у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и относительно здоровых лиц

При определении концентрации альдостеронситазы в плазме крови оказалось, что её уровень значимо не различался между пациентами с ФП на фоне различной патологии и относительно здоровыми лицами без заболевания сердечно-сосудистой системы (таблица 6.7).

Таблица 6.7. – Уровень альдостеронситазы у пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1 Пароксизмальная ФП (n=28)	Группа 2 Персистирующая ФП (n=17)	Группа 4 Относительно здоровые лица (n=39)	p
Альдостеронситаза, пг/мл	337,6 (82,9; 443,4)	364,9 (95,3; 435,6)	315,7 (117,2; 421,75)	NS

Не выявлено достоверных различий в уровне альдостеронситазы плазмы в зависимости от пола как во всей выборке пациентов, так и в каждой группе отдельно (таблицы 6.8-6.9).

Таблица 6.8. – Уровень альдостеронситазы плазмы во всей выборке пациентов (n=84) в зависимости от пола

Показатель	Мужчины (n=58)	Женщины (n=26)	p
Альдостеронситаза, пг/мл	330,6 (89,5; 414,4)	346 (117,2; 469,5)	NS

Таблица 6.9. – Уровень альдостеронситазы плазмы в группах пациентов (n=84) в зависимости от пола

Показатель	Группа 1 Пароксизмальная ФП (n=28)		Группа 2 Персистирующая ФП (n=17)		Группа 4 Относительно здоровые лица (n=39)		p
	М (n=23)	Ж (n=5)	М (n=14)	Ж (n=3)	М (n=21)	Ж (n=18)	
Альдостеронситаза, пг/мл	330,6 (89,6; 414,4)	346,5 (117,2; 469,5)	380,9 (95,3; 440,1)	346,5 (38,3; 364,9)	345,6 (150,3; 369,3)	313,1 (117,2; 497,3)	NS

Уровень альдостеронсинтазы в зависимости от генотипа – С344/Т полиморфного гена СYP11В2 среди всей выборки пациентов (n=84) значимо не различался (таблица 6.10).

Таблица 6.10. – Уровень альдостеронсинтазы в зависимости от генотипов –С344/Т полиморфного гена СYP11В2

Показатель	Генотип С/С (n=31)	Генотип Т/С (n=30)	Генотип Т/Т (n=23)	p
Альдостерон-синтаза, пг/мл	279,7 (45,09; 438,89)	330,6 (150,37; 412,77)	385 (85,86; 442,16)	NS

Не установлено достоверных различий в уровне альдостеронсинтазы между пациентами с ФП и группой контроля в зависимости от генотипа (таблица 6.11).

Таблица 6.11. – Сравнительная характеристика уровня альдостеронсинтазы в зависимости от генотипа у пациентов с ФП и относительно здоровых лиц того же возраста

		Альдостеронсинтаза, пг/мл		p
		Пациенты с ФП (n=45)	Относительно здоровые пациенты (n=39)	
Генотип	С/С	174,8 (38,6; 435,6)	315,7 (57,9; 479,3)	NS
	Т/С	337,6 (124,5; 412,8)	328 (169; 400,4)	NS
	Т/Т	385,8 (85,9; 447,5)	264,8 (181,5; 421,8)	NS

У пациентов группы 2 с генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы крови оказался значимо выше по сравнению с носителями генотипов Т/С- и С/С- в данной группе, а также со всеми пациентами разных генотипов группы контроля (таблица 6.12).

Таблица 6.12. – Сравнительная характеристика уровня альдостеронсинтазы в зависимости от генотипа в исследуемых группах пациентов

		Альдостеронсинтаза, пг/мл		
		Группа 1 Пароксизмальная ФП (n=28)	Группа 2 Персистирующая ФП (n=17)	Группа 4 Относительно здоровые лица (n=39)
Ге- но- тип	С/С	252 (44,7; 454,2)*	174,8 (38,6; 364,9)*	315,7 (57,9; 479,3)*
	Т/С	337,6 (277,5; 469,3)	252,5 (79; 381,3)*	328 (169; 400,4)*
	Т/Т	266 (79,2; 423,8)	518,5 (440,1; 576,1)	264,8 (181,5; 421,8)*

Примечание – * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 2 с генотипом Т/Т (p < 0,05)

Не выявлено достоверных различий в подгруппах пациентов с ФП с ГЛЖ или без таковой, однако имелась тенденция к более высокому уровню альдостеронситазы у пациентов с ГЛЖ (таблица 6.13).

Таблица 6.13. – Уровень альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с ФП (n=45) в зависимости от наличия/отсутствия ГЛЖ

Показатель	МЖП ≤11 мм (n=8)	МЖП >12 мм (n=37)	p
Альдостеронсинтаза, пг/мл	198,6 (74,12; 353,04)	381,3 (85,9; 442,2)	0,27

Таким образом, по нашим данным, уровень альдостеронсинтазы плазмы взаимосвязан с наличием неклапанной персистирующей формы фибрилляции предсердий и генотипом Т/Т полиморфного –С344/Т гена альдостеронсинтазы. Однако достоверной взаимосвязи данных показателей с возрастом, полом, размерами ЛП и другими ЭхоКГ-показателями, а также частотой эпизодов, давностью ФП и общим количеством рецидивов ФП не выявлено.

На основании проведенных нами исследований и их результатов, изложенных в главе 6, выделим некоторые особенности.

Выводы по главе 6

1. В группе пациентов с ФП частота встречаемости генотипа СУР11В2 Т/Т достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе относительно здоровых пациентов (частота встречаемости генотипа Т/Т составила 37,8% в группе 1 и 15,38% в группе 2) (ОШ=3,44, ДИ 1,07-11,07, $p = 0,038$). Наличие аллели Т достоверно чаще наблюдается у пациентов с ФП (частота встречаемости аллели Т была 53,3% в группе 1 против 36% в группе 2).

2. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами неклапанной ФП общее количество эпизодов рецидивов ФП ассоциировано с увеличением частоты -344Т аллели СУР11В2 (Beta=0,30, $p = 0,04$).

3. У всех пациентов с ФП при наличии генотипа С/С имеется ГЛЖ, при генотипе Т/Т ГЛЖ встречается с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т – чаще преобладают пациенты без ГЛЖ (62% против 24%).

4. У пациентов с персистирующей формой ФП и генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы составил 518,5 (440,1; 576,1) пг/мл и был значимо выше, чем у пациентов данной группы, имеющих С/С- и Т/С-генотипы (174,8 (38,6; 364,9) и 252,5 (79; 381,3) пг/мл, соответственно), а также по отношению к пациентам контрольной группы (315,7 (57,9; 479,3) пг/мл для С/С-генотипа, 328 (169; 400,4) пг/мл для Т/С-генотипа, и 264,8 (181,5; 421,8) пг/мл для Т/Т-генотипа). Не выявлено достоверных различий её уровня ($p > 0,05$) в зависимости от толщины МЖП у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами неклапанной ФП (198,6 (74,12; 353,04) пг/мл у пациентов без ГЛЖ и 381,3 (85,9; 442,2) пг/мл у пациентов с ГЛЖ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты

1. У пациентов с АГ и/или ИБС и персистирующей формой ФП ЭхоКГ-показатели объема, индекса объема, а также геометрических размеров ЛП достоверно больше, а показатели фракции выброса ЛП достоверно меньше, чем у обследованных как группы сравнения без нарушений ритма, так и группы с пароксизмами ФП, что свидетельствует о том, что при персистирующей форме ФП ремоделирование ЛП выражено в большей степени [60, 79].

2. У пациентов с АГ и/или ИБС и пароксизмальной или персистирующей формами ФП уровень общего Нсу не только значимо выше 9,42 (7,41; 11,32) и 9,59 (7,27; 12,4) мкмоль/л, соответственно, чем у пациентов группы сравнения – 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л ($p < 0,05$), но и взаимосвязан с параметрами ЛП, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером ($R=0,31$) и ударным объемом ($R=-0,27$). На основании данных линейной регрессии ($Beta=0,29$; $p < 0,05$) выведено регрессионное уравнение для левого предсердия: $ЛП=35,42+0,31*Нсу$ [7, 10, 15, 73, 77].

Уровень Нсу $>11,2$ мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (>40 мм) ($M=37,6$, $D=9,3$ – для Нсу $\leq 11,2$ мкмоль/л; $M=40,3$, $D=22,5$ – для Нсу $>11,2$ мкмоль/л). Установлена и обратная взаимосвязь, при которой размер ЛП $>39,5$ мм ассоциирован с достоверно большим значением Нсу >11 мкмоль/л ($M=8,77$, $D=7,91$ – для ЛП $\leq 39,5$ мм; $M=11,4$, $D=20,6$ – для ЛП $>39,5$ мм).

Установлены достоверные ($p < 0,05$) ассоциации как с частотой, так и с давностью возникновения ФП ($Beta=0,24$ и $Beta=0,24$, соответственно). Значение Нсу >11 мкмоль/л ассоциировано с втрое большей частотой ФП ($M=9,75$, $D=383$ – для Нсу ≤ 11 мкмоль/л; $M=28,6$, $D=1375$ – для Нсу >11 мкмоль/л).

Количество рецидивов ФП через год после госпитализации имеет положительную корреляционную связь с уровнем Нсу при условии, что ФП возникает не чаще 1 раза в неделю ($Beta=0,223$, $p < 0,05$). Более высокая частота рецидивов (1 раз в неделю и

более) достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем плазменного Hcy > 11 мкмоль/л – 9 (31%) против 5 (11%) с его уровнем < 11 мкмоль/л [8, 15, 36, 72, 73].

3. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень Pro коррелирует с ударным объёмом ЛП в двухкамерной позиции и измеренным методом «площадь-длина» (LASV2 ($R = -0,47$), LASV(A-L) ($R = -0,49$)), а также фракцией выброса в двухкамерной позиции, измеренной биплановым методом и методом «площадь-длина» (LAEF2 ($R = -0,56$), LAEFBP ($R = -0,47$) и LAEF(A-L) ($R = -0,62$)) ($p < 0,05$). Уровень Gly у этих пациентов также ассоциирован с такими ЭхоКГ-показателями ЛП, как ударный объём (LASV4 ($R = -0,50$), LASVBP ($R = -0,50$), LASV(A-L) ($R = -0,46$), объём ЛП (LAVBPs ($R = 0,55$), LAVs(A-L) ($R = 0,52$)) и диастолический индекс объёма – LAVsIndex2 ($R = 0,48$) ($p < 0,05$), а также имеется достоверная взаимосвязь ($p < 0,05$) с уровнем Pro ($R = 0,41$) [7, 79].

Значение Pro > 97 мкмоль/л ассоциируется с более высокой частотой эпизодов ФП ($M = 5,16$, $D = 117$ для Pro ≥ 97 мкмоль/л, $M = 21,6$, $D = 1037$ для Pro < 97 мкмоль/л). Уровень Gly > 349 мкмоль/л ассоциирован с большей давностью ФП ($M = 23,9$, $D = 766$ для Gly ≥ 349 мкмоль/л, $M = 58,5$, $D = 1816$ для Gly < 349 мкмоль/л), причём при уровне Gly > 349 мкмоль/л давность ФП наблюдалась у 46% пациентов, тогда как при его уровне < 349 – у 22%, ($p < 0,05$). При уровне Hcy > 11 мкмоль/л уровень Gly > 309 мкмоль/л также ассоциирован со значительным увеличением частоты эпизодов ФП ($M = 11,9$, $D = 336$ для Gly ≥ 309 мкмоль/л, $M = 52,4$, $D = 1892$ для Gly < 309 мкмоль/л) [8, 12, 98].

4. У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формами ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС, значение ArEn значимо ($p < 0,05$) ниже (0,09 (0,007-0,96) и 0,02 (0,003-0,88), соответственно), чем в группе сравнения 1,03 (0,94-1,10). Значение ArEn достоверно ($p < 0,05$) ассоциировано как с ЭхоКГ-показателями, характеризующими функцию левого желудочка: КДД ($R = -0,285$), КСД ($R = -0,370$), КДО ($R = -0,282$), КСО ($R = -0,353$) ЗСЛЖ ($R = -0,267$), ФВ ($R = 0,236$), так и с некоторыми показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию: систолическим размером ($R = -0,242$), объёмом LA BPd ($R = -0,298$),

индексом объёма LAVdI4 ($R=-0,374$), фракцией выброса LAEF4 ($R=0,28$), LAEFBP ($R=0,355$) и LAEF(A-L) ($R=0,372$), а также площадью и объёмом ЛП в четырёхкамерной позиции в систолу и диастолу ЛЖ (LAA4d2 ($R=-0,413$), LAA4s2 ($R=-0,339$), LAA4d3 ($R=-0,399$), LAA4s3 ($R=-0,314$)), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции (Med/Lat 4max ($R=-0,321$), Ant/Inf 4 min ($R=-0,377$)) ($p<0,05$).

Полученные данные указывают на существование статистически значимой взаимосвязи между значением ArEn и структурно-функциональным состоянием миокарда, что позволяет рассматривать снижение ArEn как значимый маркер структурных изменений в сердце, связанных с его ремоделированием [9, 10, 41, 79].

Уровень ArEn $<0,93$ достоверно связан с увеличенным размером ЛП (>39 мм) ($M=39,3$, $D=13$ для ArEn $<0,93$ и $M=36,2$, $D=8,28$ для ArEn $>0,93$) и достоверно чаще ($p<0,05$) встречается у пациентов с впервые возникшей ФП (у 28% при значении ArEn $<0,93$ против 6% при значении ArEn $>0,93$), тогда как при ArEn $>0,93$ достоверно чаще ($p<0,005$) наблюдается отсутствие ФП (у 44% против 9%).

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП значение ArEn достоверно ($p<0,05$) ассоциировано с давностью ФП ($Beta=-0,28$) и количеством рецидивов ФП ($R=-0,24$), причём при ArEn $<0,93$ достоверно чаще ($p<0,005$) наблюдаются более частые рецидивы ФП (у 70% при значении ArEn $<0,93$ против 34% при значении ArEn $>0,93$).

Значение ArEn $<0,93$ можно рассматривать как прогностический маркер и рецидивирования ФП, и предсердного ремоделирования [36, 50, 71, 74, 76, 301].

5. В группе пациентов с ФП частота встречаемости генотипа CYP11B2 T/T достоверно выше ($p<0,05$), чем в группе относительно здоровых лиц без ССЗ и анамнеза аритмии (частота встречаемости генотипа T/T составила 37,8% в группе 1 и 15,38% в группе 2) (ОШ=3,44, ДИ 1,07-11,07, $p=0,038$). Выявление аллели T достоверно чаще наблюдается у пациентов с ФП (частота встречаемости аллели T была 53,3% в группе 1 против 36% в группе 2).

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами неклапанной ФП общее количество эпизодов рецидивов ФП

ассоциировано с увеличением частоты -344Т аллели СУР11В2 (Beta=0,30, p=0,04).

Таким образом, полиморфизм -С344/Т гена альдостеронсинтазы взаимосвязан с наличием неклапанной ФП. Установлено статистически значимое преобладание гомозиготного генотипа Т/Т и аллели Т гена -С344/Т СУР11В2 у пациентов с ФП по сравнению с лицами контрольной группы. Пациенты с генотипом Т/Т имеют больший риск развития ФП на фоне АГ и/или ИБС [11, 70, 78, 279, 302].

Частота ГЛЖ у пациентов с ФП зависит от генотипа: при наличии генотипа С/С у всех пациентов имеется ГЛЖ, при генотипе Т/Т – отсутствие и наличие ГЛЖ встречаются с одинаковой частотой (37%), а при генотипе С/Т преобладают пациенты без ГЛЖ (62% против 24%) [75, 88].

6. У пациентов с персистирующей формой ФП и генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы составил 518,5 (440,1; 576,1) пг/мл и был значимо выше, чем у пациентов данной группы, имеющих С/С- и Т/С-генотипы (174,8 (38,6; 364,9) и 252,5 (79; 381,3) пг/мл, соответственно), а также по отношению к пациентам контрольной группы: 315,7 (57,9; 479,3) пг/мл для С/С-генотипа, 328 (169; 400,4) пг/мл для Т/С-генотипа, и 264,8 (181,5; 421,8) пг/мл для Т/Т-генотипа). Не выявлено достоверных различий её уровня ($p>0,05$) в зависимости от толщины МЖП у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами неклапанной ФП (198,6 (74,12; 353,04) пг/мл у пациентов без ГЛЖ и 381,3 (85,9; 442,2) пг/мл у пациентов с ГЛЖ).

7. Таким образом, уровень альдостеронсинтазы плазмы взаимосвязан с наличием неклапанной персистирующей формы ФП и генотипом Т/Т полиморфного -С344/Т гена альдостеронсинтазы. У пациентов с персистирующей формой ФП и генотипом Т/Т уровень альдостеронсинтазы плазмы составил 518,5 (440,1; 576,1) пг/мл и был значимо выше, чем у пациентов данной группы, имеющих С/С- и Т/С-генотипы (174,8 (38,6; 364,9) и 252,5 (79; 381,3) пг/мл, соответственно), а также по отношению к пациентам контрольной группы: 315,7 (57,9; 479,3) пг/мл для С/С-генотипа, 328 (169; 400,4) пг/мл для Т/С-генотипа, и 264,8 (181,5; 421,8) пг/мл для Т/Т-генотипа). Не выявлено достоверных различий её уровня ($p>0,05$) в зависимости от толщины МЖП

у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами неклапанной ФП (198,6 (74,12; 353,04) пг/мл у пациентов без ГЛЖ и 381,3 (85,9; 442,2) пг/мл у пациентов с ГЛЖ).

Таким образом, уровень альдостеронсинтазы плазмы взаимосвязан с наличием неклапанной персистирующей формы ФП и генотипом Т/Т полиморфного –С344/Т гена альдостерон-синтазы [11, 70, 75, 78, 279, 302].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Для оценки структурно-функционального состояния ЛП у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией и пароксизмальной/персистирующей формами ФП рекомендуется проведение эхокардиографии ЛП с измерением объёма, индекса объёма, ударного объёма и фракции выброса ЛП.

2. С целью прогнозирования рецидивирования неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией рекомендуется определение уровня гомоцистеина в плазме крови и значения аппроксимированной энтропии (ApEn) сердечного ритма.

3. Для оценки риска развития неклапанной ФП и связанных с ней осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией рекомендуется определение полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

Список использованных источников

1. Андреев, Д. А. Натрийуретические белки В-типа при сердечной недостаточности / Д. А. Андреев, М. С. Рыкова // Клиническая медицина. – 2004. – Т. 82, № 6. – С. 4-8.
2. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента, синтетазы альдостерона и эндотелиальной синтетазы оксида азота с прогрессированием хронического гломерулонефрита / Е. С. Камышова [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – № 9. – С. 16-20.
3. Бокерия, Л. А. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, Т. Г. Ле // Анналы аритмологии. – 2010. – Т. 7, № 4. – С. 41-48.
4. Борискевич, А. А. Методы реконструкции фазового пространства по результатам эксперимента для диагностики и прогнозирования систем с сложным поведением / А. А. Борискевич, В. Ф. Дайлюденко, А. М. Крот. – Минск : ИТК АНБ, 1994. – 50 с. – (Препринт / Ин-т техн. кибернетики АН Беларуси ; № 24).
5. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии : монография / В. А. Снежицкий [и др.] ; под общ. ред. В. А. Снежицкого. – Гродно : ГрГМУ, 2010 – 211 с.
6. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования : [рекомендации] / [рабочая группа Европ. Кардиол. об-ва и Север.-Америк. об-ва стимуляции и электрофизиологии] // Вестн. аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53-78.
7. Взаимосвязь гомоцистеина, пролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2014. – № 5 (36). – С. 18-30.
8. Взаимосвязь значений гомоцистеина, пролина и глицина с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2015. – № 1 (49). – С. 56-62.
9. Взаимосвязь нелинейных параметров вариабельности ритма сердца со структурно-функциональным ремоделированием сердца и

количеством рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 27 янв. 2015 г. : в 2 ч. / ГрГМУ ; [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Гродно, 2015. – Ч. 2. – С. 204-211.+

10. Взаимосвязь нелинейных параметров variability ритма сердца, уровня гомоцистеина со структурно-функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с пароксизмальной/ персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Современные достижения молодых учёных в медицине : материалы Респ. науч.-практ. конф. молодых учёных, Гродно, 20 нояб. 2014 г. / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 249-255.+

11. Взаимосвязь полиморфизма -344Т/С гена альдостеронсинтазы с риском развития неклапанной фибрилляции предсердий и уровнем альдостеронсинтазы в плазме крови / В. А. Снежицкий [и др.] // Мед. новости. – 2015. – № 4 (247). – С. 59-63.

12. Взаимосвязь уровня глицина и гомоцистеина со структурно-функциональным ремоделированием предсердий и клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич [и др.] // Актуальные проблемы медицины [Электронный ресурс] : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции, Гродно, 28-29 января 2016 г. / под ред. В. А. Снежицкого, С.Б. Вольфа, М.Н. Курбата – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 678.

13. Гаврилушкин, А. П. Теоретические и практические аспекты нелинейных хаотических колебаний ритма сердца / А. П. Гаврилушкин, А. П. Маслюк // Материалы 3-го Всероссийского симпозиума, 21-25 мая 2001 г. – Новокузнецк, 2001. – С. 37-48.

14. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца / А. Д. Парамонов [и др.] // Терапевт. арх. – 2004. – Т. 76, № 6. – С. 67-70.

15. Гомоцистеин как прогностический маркер предсердного ремоделирования и клинического течения у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Журн. «Клиническая медицина». – 2016. – № 94 (1). – С.16-22.

16. Дешко, М. С. Структурно-функциональное состояние артериального сосудистого русла и кислородтранспортная функция крови у пациентов с фибрилляцией предсердий : дис. ... канд. мед. наук по

специальности 14.01.05 - кардиология / М. С. Дешко ; УО «Гродн. гос. мед. ун-т». – Гродно, 2011. – 136 с.

17. Дешко, М. С. Изменение обмена гомоцистеина при фибрилляции предсердий / М. С. Дешко // Материалы научной конференции студентов и молодых учёных, посвящённой памяти профессора М. Шейбака, Беларусь, Гродно, 14-15 апр. 2011 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2011. – С. 144-145.

18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : нац. рекомендации / Белорус. науч. о-во кардиологов, Белорус. ассоц. ритма сердца по катетерной и хирург. аблации фибрилляции предсердий ; ред.: А. Г. Мрочек [и др.] ; пер.: О. Липницкая, А. Р. Часнойть. – Минск : Проф. изд., 2013. – 122 с.

19. Дорошенко, Е. М. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии : утв. БелГИМ / Е. М. Дорошенко, Л. И. Нефёдов, А. А. Глазев // МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ. Минск , 2008. – (Препринт / БелГИМ ; №).

20. Дорошенко, Е. М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по анал. с междунар. участием, г. Минск, 14-15 мая 2010. – Минск, 2010. – С. 126.

21. Дорошенко, Е. М. Модификация методов определения спектра свободных аминокислот и метаболитов триптофана для исследования биохимических факторов риска при ИБС с ХСН и желудочковых нарушениях ритма / Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., [Гродно], 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / [редкол.: В. А. Снежицкий и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 1. – С. 239-242.

22. Дорошенко, Е. М. Содержание свободных аминокислот в тромбоцитах: взаимоотношения с аминокислотным пулом плазмы крови / Е. М. Дорошенко [и др.] // Здоровоохранение Беларуси. – 1994. – № 12. – С. 20-23.

23. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь / А. Г. Мрочек [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2012. – № 4. – С. 8-21.

24. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией / Е. В. Зуховицкая [и др.] // Журн. ГрГМУ. – 2009. – № 3 (27). – С. 68-71.

25. Кабанова, И. А. Статистический анализ сердечного ритма у больных с различным клиническим течением мерцательной аритмии

/ И. А. Кабанова // Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение : тез. докл. Междунар. симп. – Ижевск, 1996. – С. 35-36.

26. Карабаева, А. Ж. Влияние полиморфизма гена альдостерон-синтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия, величину артериального давления и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек / А. Ж. Карабаева, А. М. Есяян, И. Г. Каюков // Вестн. С.-Петербур. ун-та. – 2008. – № 11, т. 1. – С. 24-31.

27. Кац, Я. А. Жёсткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях / Я. А. Кац, Е. В. Пархонюк, Н. С. Акимова // Фундам. исслед. – 2013. – № 5-1. – С. 189-195.

28. Клинические аспекты гипергомоцистеинемии : монография / [В. А. Снежицкий и др.] ; под общ. ред. В. А. Снежицкого, В. М. Пырочкина. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – 291 с.

29. Козловский, В. И. Лекции по факультетской терапии : в 2 т. / В. И. Козловский ; Витеб. гос. мед. ун-т. – 2-е изд., доп. и перераб. – Витебск : [ВГМУ], 2010. – Т. 1. – 306 с.

30. Контроль качества клинических лабораторных исследований : практ. рук. / Е. Т. Зубовская [и др.]. – Минск : БГУФК, 2009. – 119 с.

31. Корзун, Н. Н. Геометрический анализ нелинейной хаотической динамики ритма сердца у больных артериальной гипертензией / Н. Н. Корзун, Р. В. Хурса // Мед. журн. – 2010. – № 1. – С 49-51.

32. Кушаковский, М. С. Фибрилляция предсердий / М. С. Кушаковский. – Санкт-Петербург : Фоллиант, 1999. – 176 с.

33. Кушаковский, М. С. О причинах расширения левого предсердия у больных с рецидивами фибрилляции предсердий неревматической природы / М. С. Кушаковский, И. И. Якубович // Неотложная кардиология: достижения и перспективы. – Санкт-Петербург, 1996. – С. 91-97.

34. Медэлектроника-2008. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии : сб. ст. V Междунар. науч.-техн. конф., Минск, 11-12 дек. 2008 г. / редкол.: В. С. Улащик [и др.]. – Минск : РНПЦ «Кардиология», РНПЦ неврологии и нейрохирургии, 2008. – С. 29-31.

35. Мерцательная аритмия / под ред. С. А. Бойцова. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб., 2001. – 335 с.

36. Метод прогнозирования рецидивирования неклапанной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией : инструкция по применению :

утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 07.05.2015 регистр. № 021-0415 / авт.: В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов; Учреждение-разработчик : УО «ГрГМУ». – Гродно, 2015. – 3 с.

37. Механизмы возникновения и поддержания фибрилляции предсердий: экспериментальное обоснование и клиническое значение для выбора метода лечения / Л. А. Бокерия [и др.] // *Анналы аритмологии*. – 2005. – № 2. – С. 17-25.

38. Наумов, А. В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы : [монография] / А. В. Наумов. – Минск : Проф. изд., 2013. – 311 с.

39. Наумов, А. В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией в микрообъёмах биологических жидкостей / А. В. Наумов, Е. М. Дорошенко // *Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по анал. с междунар. участием*, г. Минск, 14-15 мая 2010. – Минск, 2010. – С. 138.

40. Нелинейные аспекты анализа сердечного ритма / А. В. Фролов [и др.] // *Функцион. диагностика*. – 2009. – Вып. 1. – С. 23-26.

41. Особенности нелинейных параметров variability ритма сердца и их взаимосвязь со структурно-функциональным ремоделированием сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // *Мед. новости*. – 2014. – № 11. – С. 81-87.

42. Особенности течения ишемического инсульта у пациентов с кардиогенными источниками эмболии / О. В. Тихомирова [и др.] // *Инсульт*. – 2002. – № 2. – С. 31-34.

43. Пархоменко, А. Н. «Детерминированный хаос» и риск внезапной сердечной смерти / А. Н. Пархоменко // *Терапевт. арх.* – 1996. – № 68 (4). – С. 43-44.

44. Патопфизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий / А. М. Шилов [и др.] // *Рус. Мед. Жур.* – 2011. – № 14. – С. 877-883.

45. Пентюк, Н. А. Активация печеночного фиброгенеза в условиях высокожировой диеты у крыс. Роль гипергомоцистеинемии и vasoактивных медиаторов = Activation hepatic fibrogenesis in conditions of high-fat diet in rats. A role of hyperhomocysteinemia and vasoactive mediators / Н. А. Пентюк // *Вестн. проблем биологии и медицины*. – 2010. – № 1. – С. 164-169.

46. Писарук, А. В. Variability ритма сердца и гомеостаз / А. В. Писарук. – Киев, 2003. – 225 с.

47. Подпалов, В. П. Стратификация риска прогрессирования артериальной гипертензии на основе факторов риска и параметров

вариабельности ритма сердца / В. П. Подпалов, В. П. Сиваков, А. Д. Деев // Вестн. ВГМУ . – 2003. – № 4. – С. 23-29.

48. Потешкина, Н. Г. Структурно-функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией / Н. Г. Потешкина, П. Х. Джанашия // Артер. гипертензия. – 2005. – № 4. – С. 52-57.

49. Пригожин, И. Время, хаос, квант. К решению парадокса времени / И. Пригожин, И. Стенгерс. – Москва : Прогресс, 1994. – 263 с.

50. Прогностическая значимость и взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма с клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2015. – № 2 (39). – С. 50-61.

51. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа / В. В. Потемкин [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2007. – Т. 53, № 3. – С. 10-13.

52. Роль полиморфного маркера 344 Т/С гена альдостеронсинтазы в генетической предрасположенности жителей Карелии к сердечно-сосудистым заболеваниям / В. А. Корнева [и др.] // Мед. генетика. – 2011. – № 5. – С. 28-32.

53. Рябыкина, Г. В. Вариабельность ритма сердца : монография / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – Москва, 1998. – 135 с.

54. Снежицкий, В. А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике / В. А. Снежицкий // Мед. новости. – 2004. – № 4. – С. 5-8.

55. Снежицкий, В. А. Эффект электрофизиологического ремоделирования синусового узла при частой продолжительной электрической стимуляции предсердий : материалы первого Всерос. съезда аритмологов / В. А. Снежицкий, В. И. Шишко, Т. С. Роман // Анналы аритмологии. – 2005. – Прил. – С. 39.

56. Снежицкий, В. А. Аритмии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: клинические и биохимические особенности : монография / В. А. Снежицкий, Н. С. Белюк, Е. В. Зуховицкая ; под ред. В. А. Снежицкого ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 1-я каф. внутр. болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 216 с.

57. Снежицкий, В. А. Фибрилляция предсердий. Особенности регуляции ритма сердца и транспорта кислорода кровью / В. А. Снежицкий, Е. С. Пелеса, М. С. Дешко. – Saarbrücken : LAP, 2013. – 107 с.

58. Снежицкий, В. А. Влияние альдостерона и его антагонистов на ремоделирование миокарда у пациентов с фибрилляцией

предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2012. – № 4 (40). – С. 5-8.

59. Снежицкий, В. А. Особенности variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2013. – № 2 (42). – С. 5-9.

60. Снежицкий, В. А. Особенности структурно-функционального ремоделирования миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / В. А. Снежицкий, Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2013. – № 3 (43). – С. 92-94.

61. Срібна, О. В. Особливості структурно-функціонального ремоделювання міокарда у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь / О. В. Срібна, О. С. Сичов, И. М. Горбась // Укр. кардиол. журн. – 2008. – № 3. – С. 76-81.

62. Сычев, О. С. Особенности variability ритма сердца у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции/трепетания предсердий / О. С. Сычев, Л. А. Шабилья-нова, А. И. Фролов // Ukrcardio [Электронный ресурс] – 2011. – Режим доступа: <http://www.ukrcardio.org/journal.php/article/526>. – Дата доступа: 15.03.2013.

63. Федоров, В. Ф. О некоторых неиспользованных возможностях статистических методов в кардиологии / В. Ф. Федоров, А. В. Смирнов // Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств : сб. ст. Второй науч.-практ. конф., 22 марта 2000 г. – Москва, 2000. – С. 138-148.

64. Фибрилляция предсердий / А. М. Пристром [и др.] ; под ред. А. М. Пристрома. – Минск : БелМАПО, 2011. – 59 с.

65. Фомина, С. А. Влияние уровня экспрессии генов пути биосинтеза L-пролина и генов центральных путей метаболизма на продукцию L-пролина клетками *Escherichia coli* : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. А. Фомина. – Москва, 2005. – 102 с.

66. Хахим, А. Справочник по ревматологии / А. Хахим, Г. Клуни, И. Хак. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 560 с.

67. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – Москва : Практика, 2005. – 344 с.

68. Шульман, В. А. Роль гена NO-синтазы в генезе фибрилляции предсердий / В. А. Шульман, С. Ю. Никулина, К. В. Дудкина // Сиб. мед. обозрение. – 2011. – № 1. – С. 17-21.

69. Яхонтов, Д. А. Полиморфизм гена альдостеронсинтазы у больных с артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца при различной массе миокарда левого желудочка

/ Д. А. Яхонтов, Д. А. Деришева, Л. Ф. Гуляева // Систем. гипертензии. – 2014. – № 1. – С. 16-20.

70. Яцкевич, Е. С. Ассоциация полиморфизма гена альдостеронсинтазы с уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и относительно здоровых лиц / Е. С. Яцкевич // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Ю. Г. Бойко, 23-24 апр. 2015 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 665-666. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

71. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма с особенностями клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Сборник тезисов XII Международного конгресса «Кардиостим», Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2016 года [Электронный ресурс] / отв. ред. Ревитшвили А. Ш., Шляхто Е. В. // Вестник аритмологии. – 2016. – С. 26. – Прил.

72. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь и влияние уровня гомоцистеина, частоты, давности и количества рецидивов фибрилляции предсердий у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами фибрилляции предсердий на структурное ремоделирование миокарда / Е. С. Яцкевич // Первая конференция Евразийской Ассоциации Терапевтов и Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «9-я школа практического кардиолога: фокус на коморбидность» с применением телемедицинских технологий : материалы конф., Минск, 23 окт. 2014 г. / Евраз. Асс. терапевтов ; Белорус. гос. мед. ун-т ; [под ред.: Н. П. Митьковской, Г. П. Арутюнова]. – Минск : Позитив-центр, 2014. – С. 369-372.+

73. Яцкевич, Е. С. Значение гомоцистеина как прогностического маркера клинического течения пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар. участием, Минск, 15-17 апр. / под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковского. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 369. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

74. Яцкевич, Е. С. Аппроксимированная энтропия сердечного ритма: ассоциации с предсердным ремоделированием и клиническим течением пароксизмальной и персистирующей форм фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич // Актуальные проблемы современной медицины и фармации [Электронный ресурс] : сб. тез. докл. 69-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных с междунар.

участием, Минск, 15-17 апр. / под ред. О. К. Кулаги, Е. В. Барковско-го. – Минск : БГМУ, 2015. – С. 368. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).+

75. Яцкевич, Е. С. Ассоциация полиморфизма –С/344Т гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) с гипертрофией левого желудочка и уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Мед. журн. – 2015. – № 2. – С. 118-123.

76. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь аппроксимированной энтропии сердечного ритма со структурно-функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий : материалы IV Междунар. форума кардиологов и терапевтов, Москва, 30 марта – 1 апр. 2015 г. / Е. С. Яцкевич // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – № 14 (3). – С. 257-258. – Спец. вып. журн.

77. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь гомоцистеина с предсердным ремоделированием у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий / Е. С. Яцкевич, В. А. Снежицкий // Ежемесячный научный журнал национальной ассоциации учёных. – 2015. – № 2 (7). Часть 8. – С. 93-97.

78. Яцкевич, Е. С. Взаимосвязь полиморфизма –С344/Т гена альдостеронсинтазы с уровнем альдостеронсинтазы плазмы у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложнёнными неклапанной фибрилляцией предсердий : Артериальная гипертензия и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний : материалы VIII Междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 21-22 мая 2015 г. / Е. С. Яцкевич // Кардиология в Беларуси. – 2015. – С. 298-300. – Прил.

79. Яцкевич, Е. С. Структурно-функциональное ремоделирование предсердий при персистирующей фибрилляции предсердий: особенности обмена некоторых аминокислот и взаимосвязь с нелинейными параметрами variability ритма сердца / Е. С. Яцкевич // Журн. ГрГМУ. – 2014. – № 4 (48). – С. 43-48.

80. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association / A. J. Camm [et al.] // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1413.

81. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension / R. P. Lifton [et al.] // Nature. – 1992. – Vol. 355. – P. 262-265.

82. A decrease in serum aldosterone level is associated with maintenance of sinus rhythm after successful cardioversion of atrial fibrillation / B. Wozakowska-Kaplon [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2010. – Vol. 33. – P. 561-565.

83. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure / G. C. Fonarow [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 49. – P. 1943-1950.

84. Akaike, A. Experimental techniques for developing new drugs acting on dementia/ A. Akaike [et al.] // *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* – 1996. – Vol. 16, № 3. – P. 91-96.

85. Alcaraz, R. A review on sample entropy applications for the non-invasive analysis of atrial fibrillation electrocardiograms / R. Alcaraz, J. J. Rieta // *Biomed. Signal Process. Control.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1-14.

86. Aldosterone antagonists and the heart / P. Milliez [et al.] // *Am. J. Cardiovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 50-57.

87. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / R. Rocha [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1802-1810.

88. Aldosterone synthase (CYP11B2) -344 C/T polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy in patients with atrial fibrillation / E. S. Yatskevich [et al.] // *New dimension of medicine : abstr. book of 23rd Intern. Students Sci. Conf., Gdansk, 23-25 Apr. 2015 / Med. Univ. of Gdansk.* – Gdansk, 2015. – P. 172.

89. Aldosterone synthase (CYP11B2) –344 C/T polymorphism is associated with left ventricular structure in human arterial hypertension / C. Delles [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 878-884.

90. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism, plasma aldosterone, renin activity and blood pressure in a multi-ethnic population / A. Barbato [et al.] // *J. Hypertens.* – 2004. – Vol. 22. – P. 1895-1901.

91. Aldosterone synthase gene polymorphism as a determinant of atrial fibrillation in patients with heart failure / O. Amir [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 102. – P. 326-329.

92. Aldosterone synthase gene variation and adrenocortical response to sodium status, angiotensin II and ACTH in normal male subjects / B. Kennon [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2004. – Vol. 61. – P. 174-181.

93. Aldosterone synthase promoter polymorphism predicts outcome in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT Trial / D. M. McNamara [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1277-1282.

94. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation / U. Lendeckel [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 1581-1583.

95. Allessie, M. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation / M. Allessie, J. Ausma, U. Schotten // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54 (2) – P. 230-246.

96. Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the spontaneous onset of paroxysmal atrial fibrillation / S. Vikman [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100, № 20. – P. 2079-2084.

97. Analysis of heart rate variability five minutes before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Fioranelli [et al.] // *J. Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1999. – Vol.22. – P. 743-749.

98. Are there any clinical associations with homocysteine and glycine plasma levels in patients with atrial fibrillation? / K. Yatskevich [et al.] // *Folia Cardiologica*. – 2015. – № 10 (5). – P. 323–329 DOI: 10.5603/FC.2015.0062

99. Arrhythmogenic substrate of the pulmonary veins assessed by high-resolution optical mapping / R. Arora [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 13. – P. 1816-1821.

100. Assessment of left atrial volumes in sinus rhythm and atrial fibrillation using the biplane area-length method and cardiovascular magnetic resonance imaging with TrueFISP / B. Sievers [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2004. – Vol. 6. – P. 855-863.

101. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria / N. Ohmichi [et al.] // *Heart Vessels*. – 1997. – Vol. 12. – P. 116-118.

102. Association between variants on chromosome 4q25, 16q22 and 1q21 and atrial fibrillation in the Polish population / M. Kiliszek [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 7. DOI: 10.1371/journal.pone.0021790.

103. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / M. Kupari [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 569-575.

104. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role on inflammation and oxidative stress / P. Korantzopoulos [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 91. – P. 75-79.

105. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake-chronically instrumented goats / M. C. Wijffels [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954-1968.

106. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial Fibrillation / R. Nieuwlaat [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26. – P. 2422-2434.

107. Atrial fibrillation: A major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study / R. A. Wolf [et al.] // *Stroke*. – 1991. – Vol. 22. – P. 983-988.

108. Atrial Remodeling in Permanent Atrial Fibrillation: Mechanisms and Pharmacological Implications / M. Danina [et al.] // *J. Clin. Exp. Cardiol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 11.

109. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide / J. P. Goetze [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1648-1650.

110. Atrium as a source of brain natriuretic polypeptide in patients with atrial fibrillation / S. Inoue [et al.] // *J. Card. Fail.* – 2000. – Vol. 6. – P. 92-96.

111. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction / T. Tsutamoto [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 509-516.

112. Autonomic modulation of the sinus node following electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation: relation with early recurrence / E. Bertaglia [et al.] *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 102. – P. 219-223. – Mode of access: www.af-symposium.org. – Date of access: 17.05.2013.

113. Bauersachs, J. Aldosterone antagonism in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure / J. Bauersachs, D. Frac-carollo // *Minerva Cardioangiol.* – 2003. – Vol. 51. – P. 155-164.

114. Bers, D. M. Human atrial fibrillation: insights from computational electrophysiological models / D. M. Bers, E. Grandi // *Trends. Cardiovasc. Med.* – 2011. – Vol. 21, № 5. – P. 145-150.

115. Best method in clinical practice and in clinical practice and in research studies to determine left atrial size / S. J. Lester [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 84. – P. 829-832.

116. Bettoni, M. Autonomic tone variations before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / M. Bettoni, M. Zimmermann // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 2753-2759.

117. Boomsma, F. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use / F. Boomsma, A. H. van den Meiracker // *Cardiovasc. Res.* – 2001. – Vol. 51. – P. 442-449.

118. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation / H. Silvet [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92. – P. 1124-1127.

119. Brain natriuretic peptide levels as a predictor for new atrial fibrillation during hospitalization in patients with acute ischemic stroke / K. Shibasaki [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109. – P. 1303-1307.

120. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm / L. Beck-da-Silva [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 1245-1248.

121. Brain natriuretic peptide: a relevant marker to rule out delayed atrial fibrillation in stroke patient / L. Suissa [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2012. – Vol. 34. – P. 1475-1480.

122. Brilla, C. G. Aldosterone-mediated stimulation of collagen synthesis in cultured cardiac fibroblasts / C. G. Brilla, G. Zhou, K. T. Weber // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10. – P. 7-10.

123. Brilla, C. G. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis / C. G. Brilla, K. T. Weber // *J. Lab. Clin. Med.* – 1992. – Vol. 120. – P. 893-901.

124. Brilla, C. G. The concept of cardioreparation: Part 1. Pathophysiology of remodelling / C. G. Brilla, R. R. Murphy // *J. Cardiovasc. Rick.* – 1996. – Vol. 3. – P. 281–285.

125. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 51. – P. 802-809.

126. C-344T polymorphism of the aldosterone synthase gene and blood pressure in the elderly: a population-based study / E. Casiglia [et al.] // *J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1991-1996.

127. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy / Z. Hijazi [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 1605-1616.

128. Cardiac damage prevention by eplerenone: comparison with low sodium diet or potassium loading / D. V. Martinez [et al.] // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 39. – P. 614-618.

129. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment / C. Catena [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 168. – P. 80-85.

130. Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation / J. L. Huang [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 1998 – Vol. 66. – P. 275-283.

131. Chaos and spectral analyses of heart rate variability during head-up tilting in essential hypertension / S. Kagiya [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1999. – Vol. 76 (2/3). – P. 153-158.

132. Chaotic signatures of heart rate variability and its power spectrum in health, aging and heart failure / G. Q. Wu [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4, № 2. – P. 4323.

133. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation / M. Shimano [et al.] // *Europace.* – 2008. – Vol. 10. – P. 961-966.

134. Classification and Regression Tree Methods : encyclopedia of Statistics in Quality and Reliability / F. Ruggeri [et al.]. – Wiley, 2008. – P. 315-323.

135. Competing autonomic mechanisms precede the onset of post-operative atrial fibrillation / D Amar [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1262-1268.

136. Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans / K. T. Konings [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 95, № 5. – P. 1231-1241.

137. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK / S. Stewart [et al.] // *Heart.* – 2004. – Vol. 90, № 3. – P. 286-292.

138. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: The COCAF study / J. Y. Le Heuzey [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 147. – P. 121-126.

139. Costs of atrial fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / A. Ringborg [et al.] // *Europace.* – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. 403-411.

140. Coumel, P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation // *Atrial Fibrillation. Mechanism and management* / ed.: R. H. Falk, P. J. Podrid. – New York : Futura, 1992. – P. 109-124.

141. CYP11B2 T-344C gene polymorphism and atrial fibrillation: a meta-analysis of 2,758 subjects / Y. Y. Li [et al.] // *Epub.* – 2012. – Vol. 7, № 11. – P. 346-354.

142. Daniels, L. B. Natriuretic peptides / L. B. Daniels, A. S. Maisel // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – Vol. 50. – P. 2357-2368.

143. Decrease in the heart rate complexity prior to the onset of atrial fibrillation / V. Tuzcu [et al.] // *Europace.* – 2006. – Vol. 8, № 6. – P. 398-402.

144. Delcayre, C. Aldosterone and the heart: towards a physiological function? / C. Delcayre, J. S. Silvestre // *Cardiovasc. Res.* – 1999. – Vol. 43. – P. 7-12.

145. Detection of cardiac function by fractal dimension analysis / T. Yambe [et al.] // *Artif. Organs.* – 1999. – Vol. 23 (8). – P. 751-756.

146. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy / A. Rossi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1425-1434.

147. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort / R. B. Schnabel [et al.] // *Lancet.* – 2009. – Vol. 373. – P. 739-745.

148. Dhein, S. Improving cardiac gap junction communication as a new antiarrhythmic mechanism: the action of antiarrhythmic peptides / S. Dhein // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 381, № 3. – P. 221-234.

149. Differential morphometric and ultrastructural remodelling in the left atrium and left ventricle in rapid ventricular pacing-induced heart failure / D. W. O'Brien [et al.] // *Can. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 16. – P. 1411-1419.

150. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation / P. T. Ellinor [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 82-86.

151. Dobrev, D. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation / D. Dobrev, U. Ravens // *Basic Res. Cardiol.* – 2003. – Vol. 98. – P. 137-148.

152. Durkin, J. P. Evidence that the early loss of membrane protein kinase C is a necessary step in the excitatory amino acid-induced death of primary cortical neurons / J. P. Durkin [et al.] // *J. Neurochem.* – 1997. – Vol. 68, № 4. – P. 1400-1412.

153. Effect combined spironolactone- β blocker \pm enalapril treatment on occurrence of symptomatic atrial fibrillation episodes in patients with a history of paroxysmal atrial fibrillation (SPIR-AF study) / R. Dabrowski [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 206. – P. 1609-1614.

154. Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation / B. Wozakowska-Kaplon [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – P. 1555-1558.

155. Effect of successful electrical cardioversion on serum aldosterone in patients with persistent atrial fibrillation / A. Goette [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 906-909.

156. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone / K. Shinagawa [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107. – P. 1440-1446.

157. Effects of homocysteine on apoptosis-related proteins and antioxidant systems in isolated human lymphocytes / A. Mangiagalli [et al.] // *Eur. J. Biochem.* – 2004. – Vol. 271. – № 9. – P. 1671-1676.

158. Effects of spironolactone on atrial structural remodelling in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged atrial pacing / J. Zhao [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159, № 8. – P. 1584-1594.

159. Ehrlich, J. R. Role of angiotensin system and effects of its inhibition in atrial fibrillation: clinical and experimental evidence / J. R. Ehrlich, S. H. Hohnloser, S. Nattel // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 27, № 5. – P. 512-518.

160. Ejection fraction and outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project / A. Banerjee [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2012. – Vol. 14. – P. 295-301.

161. Elevated plasma brain natriuretic peptide levels predict left atrial appendage dysfunction in patients with acute ischemic stroke / H. Tamura [et al.] // *J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 126-132.

162. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction / B. Pitt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 1309-1321.

163. Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation / P. A. Gould [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2006. – Vol. 29. – P. 821-829.

164. Evolution of changes in the ventricular rhythm during paroxysmal atrial fibrillation / M. M. Gallagher [et al.] // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 2450-2454.

165. Fareh, S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced electrical remodeling / S. Fareh, C. Villemaire, S. Nattel // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2202-2209.

166. Fisher, A. Human aldosterone synthase and 11[beta]-hydroxylase: studies on the relationship of structure and function and their clinical implications / A. Fisher. – PhD thesis. – Glasgow : Univ. of Glasgow, 1999. – 285 p.

167. Fluorogenic reagents, having benzofurazan structure, in liquid chromatography / K. Imai [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 1990. – Vol. 7. – P. 1395-1403.

168. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease / R. Clarke [et al.] // *Arch Neurol.* – 1998. – Vol. 55, № 11. – P. 1449-1455.

169. Folbergrov, J. NMDA and not non-NMDA receptor antagonists are protective against seizures induced by homocysteine in neonatal rats / J. Folbergrov [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1994. – Vol. 130, № 2. – P. 344-350.

170. Foster, RH. Recent progress in understanding aldosterone secretion / R. H. Foster, C. H. MacFarlane, M. O. Bustamante // *Gen. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 28. – P. 647-651.

171. Freel, E. M. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone / E. M. Freel, J. M. Connell // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15. – P. 1993-2001.

172. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31. – P. 967-975.

173. Gao, X. NMDA receptor activation induces mitochondrial dysfunction, oxidative stress and apoptosis in cultured neonatal rat cardiomyocytes / X. Gao [et al.] // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 559-569.

174. Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA nephropathy / J. Song [et al.] // *J. Med. Genet.* – 2003. – Vol. 40. – P. 372-376.

175. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension / L. Pojoga [et al.] // *Am. J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 11, № 7. – P. 856-860.

176. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone systems in end-stage renal disease / E. Lovati [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60. – P. 46-54.

177. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population / F. Paillard [et al.] // *Hypertension.* – 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 423-429.

178. Gilfix, B. M. Novel reductant for determination of Total Plasma Homocysteine / B. M. Gilfix, D. W. Blank, D. S. Rosenblatt // *Clin. Chem.* – 1997. – Vol. 43. – P. 687-688.

179. Givvimani, S. X-ray imaging of differential vascular density in MMP-9-/-, PAR-1-/-, hyperhomocysteinemic (CBS-/-) and diabetic (Ins2-/-) mice / S. Givvimani [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2011. – Vol. 117, № 1. – P. 1-7.

180. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / A. J. Camm [et al.] // *Europace.* – 2010. – Vol. 12. – P. 1360-1420.

181. Healthcare resource utilization and costs associated with recurrent episodes of atrial fibrillation: the FRACTAL registry / M. R. Reynolds [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 18, № 6. – P. 628-633.

182. Heart rate dynamics before spontaneous onset of ventricular fibrillation in patients with healed myocardial infarcts / T. H. Makikallio [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1999. – Vol. 83. – P. 880-884.

183. Heart rate variability in patients with atrial fibrillation is related to vagal tone / M. P. Van-den-Berg [et al.] // *Circulation.* – 1997. – Vol. 96. – P. 1209-1216.

184. Heart rate variability measures poorly predict atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting / D. Chamchad [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 451-455.

185. Heterogeneous atrial denervation creates substrate for sustained atrial fibrillation / H. J. Sin [et al.] // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 2608-2614.

186. High plasma brain natriuretic polypeptide level as a marker of risk for thromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation / H. Shimizu [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1005-1010.

187. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans / K. T. Konings [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 89, № 4. – P. 1665-1680.

188. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation / A. Frustaci [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 1180-1184.

189. Hohnloser, S. Noninvasive diagnostic methods for cardiac arrhythmias / S. Hohnloser // *ACC. Curr. J.* – 1997. – Vol. 4, № 8. – P. 28-31.

190. Homocysteine –induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta Role for superoxide anions / D. Lang [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2000. – P. 367-373.

191. Homocysteine induces 3–hydroxy–3–methylglutaril coenzyme a reductase in vascular endothelial cells. A mechanism for development of atherosclerosis? / H. Li [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 1037-1042.

192. Homocysteine inhibits potassium channels in human atrial myocytes / B. Z. Cai [et al.] // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2007. – Vol. 34. – P. 851-855.

193. Huang, C.F. Positive inotropic action of NMDA receptor antagonist (+)–MK801 in rat heart / C. F. Huang [et al.] // *J. Biomed. Sci.* – 1999. – Vol. 6, № 6. – P. 387-398.

194. Hunt, M. J. Peroxisome proliferators compete and ameliorate Hcy-mediated endocardial endothelial cell activation / M. J. Hunt, S. C. Tyagi // *Am. J. Physiol. Cell.* – 2002. – Vol. 283. – P. 1073-1079.

195. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? / R. Marcucci [et al.] // *Am. Heart J.* – 2004. – Vol. 148. – P. 456-461.

196. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 946-952.

197. Incidence and electrophysiological characteristics of spontaneous ventricular tachyarrhythmias in high risk coronary patients and prophylactic implantation of a defibrillator / C. Wolpert [et al.] // *Heart*. – 2004. – Vol. 90, № 6. – P. 667-671.

198. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults / B. M. Psaty [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – P. 2455-2461.

199. Increased expression of mineralocorticoid receptor in human atrial fibrillation and a cellular model of atrial fibrillation / C. T. Tsai [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 758-770.

200. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G. V. Naccarelli [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 1534-1539.

201. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review / Group. SRiAFW // *Neurology*. – 2007. – Vol. 69. – P. 546-554.

202. Influence of forced respiration on nonlinear dynamics in heart rate variability / J. K. Kanters [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1997 – Vol. 272. – P. 1149-1154.

203. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity / A. Bescond [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 263. – P. 498-503.

204. Is altered adrenal steroid biosynthesis a key intermediate phenotype in hypertension? / J. M. Connell [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 41. – P. 993-999.

205. Is baseline autonomic tone associated with new onset atrial fibrillation? Insights from the framingham heart study / J. P. Singh [et al.] // *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* – 2004. – Vol. 9. – P. 215-220.

206. Kantz, H. *Nonlinear time series analysis* / H. Kantz, T. Schreiber. – 2 ed. – Cambridge Univ. Press, 2003 – 245 p.

207. Kupari, M. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function / M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen // *Circulation*. – 1998. – Vol. 97. – P. 569-575.

208. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure / H. Schunkert [et al.] // *Circulation*. – 1999. – Vol. 99. – P. 2225-2260.

209. Left atrial appendage dysfunction in chronic nonvalvular atrial fibrillation is significantly associated with an elevated level of brain natriuretic peptide and a prothrombotic state / Y. Igarashi [et al.] // *Jpn. Circ. J.* – 2001. – Vol. 65. – P. 788-792.

210. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study / A. M. Pritchett [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1036-1043.

211. Lendeckel, U. Aldosterone-receptor antagonism as a potential therapeutic option for atrial fibrillation / U. Lendeckel, D. Dobrev, A. Goette // *Br. J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 159. – P. 1581-1583.

212. Level of natriuretic peptide determines outcome in atrial fibrillation / Q. Zeng [et al.] // *JAFIB*. – 2010. – Vol. 1, № 10. – P. 559-568.

213. Li, H. Paradoxical overexpression and translocation of connexin43 in homocysteine-treated endothelial cells / H. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, № 6. – P. H2124-2133.

214. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study / D. M. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – P. 1042-1046.

215. Linear and nonlinear coupling between atrial signals. Three methods for the analysis of the relationships among atrial electrical activities in different sites / T. Luca [et al.] // *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* – 2006. – Vol. 25, № 6. – P. 63-70.

216. Lipton, S.A. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor / S. A. Lipton [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1997. – Vol. 94, № 11. – P. 5923-5928.

217. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure / H. Yasue [et al.] // *Circulation*. – 1994. – Vol. 90. – P. 195-203.

218. Lok, N. S. Abnormal vasovagal reaction, autonomic function, and heart rate variability in patients with paroxysmal atrial fibrillation / N. S. Lok, C. P. Lau // *Am. J. Pacing Clin. Electrophysiol.* – 1998. – Vol. 21. – P. 386-395.

219. Lone atrial fibrillation: what do we know? / D. Kozłowski [et al.] // *Heart*. – 2010. – Vol. 96. – P. 498-503.

220. Marney, A. M. Aldosterone and endorgan damage / A. M. Marney, N. J. Brown // *Clin. Sci.* – 2007. – Vol. 113. – P. 267-278.

221. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / Y. Nakano [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 818-825.

222. Mehdi, Z. Electrical stunning and hibernation: Suggestion of new terms for short- and long-term cardiac memory / Z. Mehdi, S. Nalbantgil // *Europace*. – 2004. – Vol. 6. – P. 418-424.

223. Mineralocorticoid receptor, CYP11B2 mRNA expression, and atrial matrix remodelling in patients with atrial fibrillation / D. A. Pei [et al.] // *Acta Cardiol.* – 2010. – Vol. 65. – P. 527-533.

224. Mohebbi, M. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using recurrence plot-based features of the RR-interval signal / M. Mohebbi, H. Ghassemian // *Physiol. Meas.* – 2011. – Vol. 32, № 8. – P. 1147-1162.

225. Molecular mechanisms underlying ionic remodeling in a dog model of atrial fibrillation / L. Yue [et al.] // *Circ. Res.* – 1999. – Vol. 84. – P. 776-784.

226. Moore, P. Apoptotic cell death in the mouse retinal ganglion cell layer is induced in vivo by the excitatory amino acid homocysteine / P. Moore [et al.] // *Exp. Eye. Res.* – 2001. – Vol. 73, № 1. – P. 45-57.

227. Moshal, K. S. Mitochondrial matrix metalloproteinase activation decreases myocyte contractility in hyperhomocysteinemia

/ K. S. Moshal [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 2. – P. H890-897.

228. Natriuretic peptides in patients with atrial fibrillation / B. Wozakowska-Kapion [et al.] // *Cardiol. J.* – 2008. – Vol. 15. – P. 525-529.

229. Nattel, S. The multidimensional role of calcium in atrial fibrillation pathophysiology: mechanistic insights and therapeutic opportunities / S. Nattel, D. Dobrev // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1870-1877.

230. Nolin, T. D. Simultaneous determination of total homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, and glutathione in human plasma by high-performance liquid chromatography: Application to studies of oxidative stress / T. D. Nolin, M. E. McMenamin, J. Himmelfarbac // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2007. – Vol. 852, № 1/2. – P. 554-561.

231. Noninvasive mapping of human atrial fibrillation / S. Maria [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2009. – Vol. 20, № 5. – P. 507-513.

232. Non-linear algorithms for processing biological signals / S. Cerutti [et al.] // *Comput. Methods Programs Biomed.* – 1996. – Vol. 51 (1/2). – P. 51-73.

233. Nonlinear heart rate variability analysis may predict atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting / D. Chamchad [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2006. – Vol. 103, № 5. – P. 1109-1112.

234. N-termina pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease / C. Kragelund [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 666-675.

235. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy / S. K. James [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 275-281.

236. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is a major predictor of the development of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study / K. K. Patton [et al.] // *Circulation.* – 2009. – Vol. 120. – P. 1768-1774.

237. NT-proBNP for risk stratification in atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin / Z. Hijazi [et al.] // *European Heart Journal.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1335-1342.

238. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28. – P. 2803-2817.

239. Pathophysiological Mechanisms of Atrial Fibrillation: A Translational Appraisal / U. Schotten [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2011. – Vol. 91. – P. 265-325.

240. Pellman, J. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation / J. Pellman, R. C. Lyon, F. Sheikh // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 461-467.

241. Plasma atrial natriuretic Peptide and brain natriuretic Peptide levels after radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation / T. Yamada [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97. – P. 1741–1744.

242. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender / M. M. Redfield [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 976-982.

243. Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events / P. M. Rid [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1776-1779.

244. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death / T. J. Wang [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 655-663.

245. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study / S. Stewart [et al.] // *Heart.* – 2001. – Vol. 86. – P. 516-521.

246. Power spectral analysis of heart period variability of preceding sinus rhythm before initiation of paroxysmal atrial fibrillation / B. Herweg [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1998. – Vol. 82. – P. 869-874.

247. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation using nonlinear analysis of the R-R interval dynamics before the spontaneous onset of atrial fibrillation / Shin Dong-Gu [et al.] // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70, № 1. – P. 94-99.

248. Predictive value of plasma Nt-proBNP and body mass index for recurrence of atrial fibrillation after cardioversion / M. K. Freynhofer [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 149. – P. 257-259.

249. 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 / A. S. Go [et al.] // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285. – P. 2370-2375.

250. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / J. Heeringa [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 949-953.

251. Priori, S. G. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori, E. Aliot, C. Blomstrom-Lundqvist // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22, № 16. – P. 1374-1450.

252. Qureshi, I. Homocysteine-induced vascular dysregulation is mediated by the NMDA receptor / I. Qureshi [et al.] // *Vasc. Med.* – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 215-223.

253. Reduced ventricular response irregularity is associated with increased mortality in patients with chronic atrial fibrillation / A. Yamada [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 3. – P. 300-306.

254. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: An analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial / A. E. Buxton [et al.] // *Ibid.* – 2002. – Vol. 106. – P. 2466-2472.

255. Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community / R. B. Schnabel [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121, № 2. – P. 200-207.

256. Relationship between -344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension / X. Sun [et al.] // *JRAAS*. – 2011. – Vol. 12. – P. 557-563.

257. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery / G. Mariscalco [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131. – P. 1364-1372.

258. Remodelling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension / C. G. Brilla [et al.] // *Circul. res.* – 1990. – Vol. 35. – P. 1355-1364.

259. Rodionov, R. N. The homocysteine paradox / R. N. Rodionov, S. R. Lentz // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28, № 6. – P. 1031-1033.

260. Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter / Z.C. Wen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31. – P. 602-607.

261. Rosenberger, D. Arrhythmia and neuronal/endothelial myocyte uncoupling in hyperhomocysteinemia / D. Rosenberger [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2006. – Vol. 112, № 4/5. – P. 219-227.

262. Rosenquist, T. H. N-methyl-D-aspartate receptor agonists modulate homocysteine-induced developmental abnormalities / T. H. Rosenquist, A. M. Schneider, D. T. Monogham // *FASEB J.* – 1999. – Vol. 13, № 12. – P. 1523-1531.

263. RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery / C. W. Hogue [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98, № 5. – P. 429-434.

264. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka [et al.] // *Circulation*. – 2006. – Vol. 114. – P. 119-125.

265. Short- and long-term variations in non-linear dynamics of heart rate variability / J. K. Kanters [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 31. – P. 400-409.

266. Short-term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study / P. Jourdain [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4. – P. 263-267.

267. Silent Atrial Fibrillation: A Critical Review / A. Barbarossa [et al.] // *JAFIB.* – 2014. – Vol. 1-7, № 3. – P. 39-44.

268. Sood, H. S. Generation of nitrotyrosine precedes activation of metalloproteinase in myocardium of hyperhomocysteinemic rats / H. S. Sood [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2002. – Vol. 4, № 5. – P. 799-804.

269. Southern, F. Increasing levels of dietary homocystine with carotid endarterectomy produced proportionate increases in plasma homocysteine and intimal hyperplasia / F. Southern [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 158, № 1. – P. 129-138.

270. Spach, M. S. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence/or electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age / M. S. Spach, P. C. Dolber // *Circ. Res.* – 1986. – Vol. 56. – P. 342-349.

271. Spinale, F. G. Time-dependent changes in matrix metalloproteinase activity and expression during the progression of congestive heart failure: relation to ventricular and myocyte function / F. G. Spinale [et al.] // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 82, № 4. – P. 482-495.

272. Sun, Y. Fibrosis of atria and great vessels in response to angiotensin II or aldosterone infusion / Y. Sun, F. J. Ramires, K. T. Weber // *Cardiovasc. Res.* – 1997. – Vol. 35. – P. 138-147.

273. The application of methods of nonlinear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death / A. Voss [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 1996. – Vol. 31, № 3. – P. 419-433.

274. The burden of atrial fibrillation in the Netherlands / H. E. Heemstra [et al.] // *Neth. Heart J.* – 2011. – Vol. 19. – P. 373-378.

275. The Cardiac Atria Are Chambers of Active Remodeling and Dynamic Collagen Turnover During Evolving Heart Failure / A. Khan [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 16.

276. The chaotic component of human heart rate variability shows a circadian periodicity as documented by the correlation dimension of the time-qualified sinus R-R intervals / M. Curione [et al.] // *Clin. Ter.* – 1998. – Vol. 149 (6) – P. 409-412.

277. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature / S. E. Wolowacz [et al.] // *Europace.* – 2011. – Vol. 13. – P. 1375-1385.

278. The diagnostic utility of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the detection of major structural heart disease in patients with atrial fibrillation / R. J. Shelton [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27. – P. 2353-2360.

279. The relationship between -C344/T aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism, enzyme activity level and increased risk of nonvalvular atrial fibrillation / K. Yatskevich [et al.] // *Family Medicine & Primary Care Review.* – 2015. – № 17 (2). – P. 136–139.

280. The relationship between polymorphism of aldosterone synthase gene -344T/C and AF in patients with EH / Z. F. Wang [et al.] // *Chin. J. Geriatric Heart Brain and Vessel Dis.* – 2011. – Vol. 13. – P. 205-207.

281. The relationship of aldosterone synthase gene polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy / A. Chen [et al.] // *X. Zhonghua. Nei. Ke. Za. Zhi.* – 2002. – Vol. 41, № 5. – P. 298-301.

282. The role of atrial electrical remodeling in the progression of focal atrial ectopy to persistent atrial fibrillation / W. J. Hobbs [et al.] // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1999. – Vol. 10. – P. 866-870.

283. Thygesen, K. Acute ischemia as a trigger of sudden cardiac death / K. Thygesen, Barry F. Uretsky // *Ibid.* – 2004. – Vol. 6, suppl. D. – P. D88-D90.

284. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation / Investigators Committee on Echocardiography // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 128. – P. 639-647.

285. Tsutsui, H. Oxidative stress and mitochondrial DNA damage in heart failure / H. Tsutsui [et al.] // *Circ. J.* – 2008. – Vol. 72. – P. A31-37.

286. Tyagi, N. Cardiac specific deletion of N-methyl-d-aspartate receptor 1 ameliorates mtMMP-9 mediated autophagy/mitophagy in hyperhomocysteinemia / N. Tyagi [et al.] // *J. Recept. Sig. Transd.* – 2010. – Vol. 30, № 2. – P. 78-87.

287. Tyagi, N. Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress / N. Tyagi [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 6. – P. H2649-2656.

288. Ubbink, J. B. Rapid high-performance liquid chromatographic assay for total homocysteine levels in human serum / J. B. Ubbink, W. J. H. Vermask, S. Bissbort // *J. Chromatogr.* – 1991. – Vol. 565. – P. 441-446.

289. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology / S. G. Priori [et al.] // *Ibid.* – 2003. – Vol. 24. – P. 13-15.

290. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide in predicting recurrence of atrial fibrillation one year after external cardioversion

/ N. Lellouche [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 95. – P. 1380-1382.

291. Usefulness of the aldosterone synthase gene polymorphism C-344-T to predict cardiac remodeling in African-Americans versus non-African-Americans with chronic systolic heart failure / A. Biolo [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100. – P. 285-290.

292. Van Wagoner, D. R. Electrophysiological remodeling in human atrial fibrillation / D. R. Van Wagoner // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 803-809.

293. Variation at the aldosterone synthase (CYP11B2) locus contributes to hypertension in subjects with a raised aldosterone-to-renin ratio / P. O. Lim [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87. – P. 4398-4402.

294. Welch, G. Homocysteine and atherosclerosis / G. Welch, J. Loscalo // *New Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, № 15. – P. 1042-1050.

295. Weng, S. Pharmacological modification of gap junction coupling by an antiarrhythmic peptide via protein kinase C activation / S. Weng [et al.] // *FASEB J.* – 2002. – Vol. 16, № 9. – P. 1114-1116.

296. White, P. C. Haplotype analysis of CYP11B2 / P. C. White, L. Slutsker // *Endocr. Res.* – 1995. – Vol. 21. – P. 437-442.

297. White, P. C. Editorial: polymorphisms in CYP11B genes and 11-hydroxylase activity / P. C. White, W. E. Rainey // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P. 1252-1255.

298. Wu, G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition / G. Wu // *Amino Acids.* – 2009. – Vol. 37. – P. 1-17.

299. Wu, G. Functional Amino Acids in Growth, Reproduction and Health / G. Wu // *Adv. Nutr.* – 2010. – Vol. 1. – P. 31-37.

300. Yalcinkaya, S. Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: protective effect of taurine / S. Yalcinkaya [et al.] // *Nutrition.* – 2009. – Vol. 25, № 4. – P. 436-444.

301. Yatskevich, K. Approximate entropy of the heart rate: the relationship with the structural and functional atrial remodeling and clinical course of paroxysmal and persistent atrial fibrillation / K. Yatskevich, N. Shpak, M. Deshko // *The 10th Bjalystok International Medical Congress For Young Scientists : book of abstr., Bjalystok, 14-16 May 2015 / Med. Univ. of Bjalystok. – Bjalystok, 2015. – P. 107.*

302. Yatskevich, K. Association of aldosterone synthase gene polymorphism (CYP11B2 -344T>C) with nonvalvular atrial fibrillation and aldosteronsynthase plasma level / K. Yatskevich // *The 10th Bjalystok International Medical Congress For Young Scientists : book of abstr., Bjalystok, 14-16 May 2015 / Med. Univ. of Bjalystok. – Bjalystok, 2015. – P. 110.*

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица А.1. – Результаты ультразвукового исследования сердца в подгруппах исследуемых групп пациентов

	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
ЛП, мм	37,0 (35,0; 38,0)	38,0 (36,0; 40,0)*	41,0 (38,0;43,0)*#	41,0 (38,0;43,0)*&	36 (35; 37)
КДД, мм	53,0 (52,0; 55,0)	51,0 (49,0; 54,0)	51,0 (49,0; 55,0)	50,0 (47,0; 54,0)	50 (47;5)
КСД, мм	33,0 (30,0; 36,0)	32,0 (30,0; 35,0)	34,0 (31,0; 38,0)*	33,0 (31,0; 37,0)	31 (29; 32)
КДО, мл	133 (128; 146)	126 (110; 141)	126 (116; 149)	119 (104,0; 140)	119 (105; 139)
КСО, мл	43,0 (35,0; 54,0)	40,0 (35,0; 51,0)	46,0 (38,0; 62,0)*	44,0 (37,0; 60,0)	37 (31; 42)
ИММЛЖ, г/м ²	123 (96; 135)	112 (103,0; 130)	115 (101; 130)	115 (102; 144)	107 (96;119)
УО, мл	92,0 (87,0; 100,0)	83,0 (74,0; 94,0)	77,0 (75,0; 88,0)	70,0 (68,0; 90,0)	76 (72; 96)
ФВ, %	68,0 (63,0; 69,0)	67,0 (62,0; 69,0)	66,0 (60,0; 67,0)*	62,0 (58,0;64,0)*&	68,4 (66; 70)
ПЖ	22,5 (16,0; 26,0)	23,0 (20,0; 25,0)	24,0 (23,0; 25,0)	24,0 (23,0; 26,0)	22,5 (20; 24)

Примечание – * – $p < 0,05$ по отношению к группе 3; # – $p < 0,05$ по отношению к таковой подгруппе (А) группы 1; & – $p < 0,05$ по отношению к таковой подгруппе (Б) группы 1

Таблица А.2. – Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров левого предсердия в подгруппах пациентов исследуемых групп

Параметры ЛП	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)	
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б		
Ударный объём ЛП, мл	LA SV 4	35,0(22,4;59,2)	34,7(28,81;41,6)	20,2(16,43;35,0)*	27,9(22,28;40,0)	35,5 (22,9;44,6)
	LA SV 2	37,5(29,0;50,0)	31,0(26,00;37,0)	30,0(15,00;35,0)	30,0(20,00;36,0)	37,5 (27;43)
	LA SV BP	41,8(25,7;52,9)	34,7(28,76;38,9)	28,4(22,62;35,9)	28,9(28,08;35,1)	35,4 (26,4;44)
	LA SV(A-L)	40,2(26,9;56,6)	36,5(29,90;43,5)	30,3(19,30;35,6)	29,0(26,40;38,2)	43,1 (29;46,9)
Объём ЛП, мл	LA V BPs	73,9(54,7;90,4)	70,6(57,22;79,1)	75,8(61,29;94,2)*	74,6(64,22;83,4)	58,8 (49,5;77,6)
	LA V BPd	31,7(25,5;39,2)	33,6(23,02;39,2)	49,9(40,23;77,2)*#	45,3(33,50;52,0)*	25,4 (21,2;33,6)
	LA Vd(A-L)	33,9(27,4;42,2)	34,7(24,25;42,0)	51,1(42,50;81,2)*#	49,0(35,70;55,9)*	26,7 (23,2;36,2)
	LA Vs(A-L)	78,8(56,8;94,4)	74,8(60,40;82,5)	81,0(63,30;100,0)	80,1(68,90;84,3)	66,3 (52;76,8)
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	LA VsIndex 2	32,7(22,3;39,5)	32,8(27,00;39,9)	35,7(28,80;49,8)	38,5(28,70;41,7)	31 (26,9; 37,4)
	LA VsIndex(A-L)	34,5(28,8;43,3)	35,1(29,80;40,2)	41,3(30,00;52,0)*	40,1(34,10;41,5)	29,9 (24,9;40,9)
	LA VsIndex 4	31,8(22,3;38,4)	32,6(28,40;39,1)	39,5(28,25;46,1)	36,1(32,70;43,1)	27 (26,1;38,4)
	LA Vd Index 4	14,0(9,3;16,8)	15,4(11,45;18,4)	25,5(20,55;31,2)*#	20,4(18,20;27,8)*&	12,9 (8,6;14,3)
Фракция выброса ЛП, %	LA VdIndex BP	15,6(10,4;17,2)	15,8(11,60;19,1)	24,4(19,90;33,8)*#	23,4(17,80;25,4)*	13,1 (9,5;16,7)
	LA VsIndex BP	32,4(27,8;39,6)	35,4(29,00;38,8)	37,8(31,00;48,6)*	37,3(31,80;41,9)	29,7 (26,8;38)
	LA EF 4	59,1(44,2;64,4)	55,5(46,78;62,0)	27,7(23,86;41,8)*#	42,2(34,88;50,7)*&	58,1 (53,7;67,8)
	LA EF 2	53,5(44,3;63,3)	51,9(41,24;60,3)	33,7(25,45;50,0)*#	45,6(36,73;54,6)*	59,56 (54;65)
Фракция выброса ЛП, %	LA EF BP	54,5(48,5;68,6)	53,9(43,71;59,6)	34,8(27,05;39,8)*#	39,5(37,63;52,4)*	57,4 (53;64,2)
	LA EF(A-L)	53,7(46,9;68,5)	54,6(45,25;60,5)*	34,5(26,90;41,3)*#	36,2(33,70;51,8)*	61,2 (56,6;65,5)

Параметры ЛП	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)	
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б		
Длина ЛП, см	LAA4d1	4,55(4,38;5,38)	4,53(4,100;4,80)*	5,28(5,120;5,50)*	4,74(4,350;5,70)*	4,1 (3,1;4,5)
	LAA4s1	5,92(5,23;6,04)	5,72(5,460;6,00)*	6,19(5,905;6,43)*	6,15(5,230;6,75)*	5,2 (4,8;5,6)
	LAA2d1	4,62(4,32;4,76)	4,46(4,060;4,86)	5,02(4,950;5,55)*	4,72(4,560;5,40)*	4 (3,5;4,6)
	LAA2s1	5,95(5,71;6,07)	5,67(5,46;6,09)	6,03(5,83;6,35)*	5,99(5,27;6,35)	5,4 (5,1;5,6)
Площадь ЛП, см ²	LAA4d2	12,5(11,5;14,6)	13,4(10,90;14,9)*	18,4(16,10;21,6)*#	15,8(14,0;19,3)*&	11,5 (8,6;12,4)
	LAA4s2	22,3(16,6;25,7)	22,1(20,05;24,1)	25,9(20,05;27,1)*	23,8(21,20;26,6)	19,7 (17,2;23,5)
	LAA2d2	13,7(12,3;16,0)	13,5(10,50;14,9)	18,7(14,20;22,7)*	15,3(13,20;17,2)*	11,5 (9,4;13,1)
	LAA2s2	23,2(17,5;25,9)	21,9(19,20;24,4)	23,1(21,30;28,0)	24,0(19,30;25,1)	20,2 (18,5;23)
Объём ЛП, мл	LAA4d3	27,6(23,0;35,3)	31,8(23,67;38,0)	52,1(40,71;68,3)*#	40,5(34,87;53,1)*&	25,6 (14,9;27,8)
	LAA4s3	63,1(41,0;87,5)	67,4(58,10;78,7)	81,2(56,05;92,6)	72,0(63,88;88,5)	60,2 (47,2;72,3)
	LAA2d3	32,0(29,0;40,0)	32,5(23,00;39,5)	52,0(32,00;75,0)*	40,0(31,00;45,0)	24 (21;34)
	LAA2s3	74,5(44,0;88,0)	67,0(54,50;80,0)	70,0(61,00;96,0)	75,0(58,00;84,0)	60 (50;74)
Передне-задний и верхне-нижний размеры ЛП, см	Med/Lat,4max	4,20(4,08;4,28)	4,30(4,015;4,50)	4,28(3,755;4,69)	4,25(4,020;4,32)	4,2 (3,9;4,2)
	Med/Lat,4min	3,24(2,59;3,33)	3,19(2,905;3,57)	3,50(3,290;4,13)*	3,59(3,170;3,90)*	5,1 (4,6;5,4)
	Ant/Inf,4max	5,61(4,84;5,90)	5,62(5,345;5,81)*	6,08(5,290;6,43)*	5,68(5,130;6,14)*	3,1 (2,7;3,1)
	Ant/Inf,4min	4,51(3,90;4,65)*	4,29(3,950;4,56)*	5,06(4,770;5,38)*#	4,44(4,230;5,43)*	3,8 (3,3;4,4)

Примечание – * – $p < 0,05$ по отношению к группе 3; # – $p < 0,05$ по отношению к таковой подгруппе (А) группы 1; & – $p < 0,05$ по отношению к таковой подгруппе (Б) группы 1

Таблица А.3. – Анализ клинических показателей у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формами ФП через год после госпитализации

Критерий	Обозначение	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		p
		n	%	n	%	
Частота рецидивов ФП спустя год после госпитализации	не было	15	31,25	15	55,56	NS
	1 раз	4	8,33	2	7,4	NS
	2 раза	4	8,33	-	-	NS
	3 раза	7	14,58	2	7,4	NS
	4 раза	1	2,08	-	-	NS
	5 раз	2	4,16	1	3,7	NS
	1 раз в месяц	4	8,33	-	-	NS
	1 раз в неделю	8	16,67	2	7,4	NS
	почти каждый день	1	2,08	2	7,4	NS
Метод восстановления ритма	Самостоятельно	2	4,17	-	-	NS
	Пропанорм	4	8,33	2	7,4	NS
	Этализин	4	8,33	-	-	NS
	В-блокаторы	2	4,16	-	-	NS
	Амиодарон	18	37,50	6	22,22	NS
	ЭИТ	1	2,08	1	3,7	NS
	Не срывался	15	31,25	15	55,56	NS
Какие а/аритмики принимали?	Не принимали	9	18,75	3	11,11	NS
	Этализин	6	12,5	2	7,4	NS
	Пропанорм	-	-	-	-	-
	В-блокатор	14	29,17	7	25,93	NS
	Соталол	5	10,42	-	-	NS
	Амиодарон	7	14,58	8	29,63	NS
	Этализин+В-блок	4	8,33	2	7,4	NS
	Амиодарон+В-блок	3	6,25	5	18,52	NS
Антикоагулянт-ная терапия	Не принимали	2	4,17	2	7,4	NS
	Варфарин	20	41,67	13	48,15	NS
	Аспирин	26	54,17	11	40,74	NS
	Ксарелто	-	-	1	3,7	NS
Количество госпитализаций	0	29	60,42	17	62,96	NS
	1	12	25	6	22,22	NS
	2	4	8,33	3	11,11	NS
	3	2	4,17	1	3,7	NS
	4	1	2,08	-	-	NS
КАГ	Не выполняли	38	79,17	24	88,89	NS
	КАГ консервативное лечение)	9	18,75	2	7,4	NS
	КАГ+стентирование	1	2,08	1	3,7	NS
РЧА		2	4,17	-	-	NS

Таблица А.4. – Показатели ВРС в подгруппах пациентов исследуемых групп

	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
Min, мс	819 (707; 1000)	754 (346; 935)	837 (578,0; 899)	883 (752,0; 1019)	749,5 (610; 819)
Max, мс	1106 (941; 1376)	1085 (1016; 1214)	1080 (1011,0; 1140)	1202 (1064,0; 1332)	1043,5 (935; 1156)
Med, мс	1023 (881; 1154)	987 (905; 1059)	947 (891,0; 1027)	1016 (1012,0; 1155)	921 (841; 1041)
SDNN, мс	29,8 (26,1; 48,3)	40,4 (25,6; 69,4)	40,5 (24,70; 50,8)	43,5 (28,40; 51,8)	32,4 (26,4; 50,9)
rMSSD, мс	19,7 (17,1; 33,7)	27,9 (16,6; 55,6)	27,7 (15,40; 38,2)	46,2 (19,90; 54,9)	27,95 (20,7; 44,7)
NN50	2,5 (0,0; 12,0)	5 (0,0; 13,0)	3,0 (0,00; 8,0)	5,0 (2,00; 16,0)	2,5 (1,0; 5,0)
pNN50	0,8 (0,0; 4,6)	1,6 (0,0; 4,5)	0,90 (0,000; 2,50)	1,60 (0,600; 5,20)	0,75 (0,3; 1,3)
Mo, мс	1005 (880; 1190)	980 (920; 1070)	950 (870,0; 1030)	1010 (1000,0; 1140)	930 (820; 1040)
AMo, мс	51 (29; 79)	51 (42; 63)	49,0 (45,00; 65,0)	62,0 (31,00; 65,0)	59 (41; 70)
pAMO	17,2 (11,0; 23,2)	16,5 (12,9; 18,5)	15,9 (13,80; 19,9)	19,2 (12,80; 20,1)	15,9 (13,8; 20,2)
Mo50	1005 (880; 1190)	980 (920; 1070)	950 (870,0; 1030)	1010 (1000,0; 1140)	930 (820; 1040)
AMo50	158 (107; 221)	173 (141; 214)	175 (143,0; 202)	205 (107,0; 232)	185,5 (127; 227)
pAMo50	53 (40,5; 64,8)	53,4 (46,2; 65,7)	52,8 (43,50; 59,1)	65,5 (43,70; 75,1)	55,3 (44,2; 73,2)
TI	5,5 (4; 9)	6 (5; 7)	6,00 (5,000; 7,00)	5,00 (4,000; 7,00)	6 (4; 7)
SI	164 (49; 196)	112 (41,2; 187)	112 (65,4; 216)	62 (44,8; 174)	93,55 (53,7; 170,9)
HF, %	40,8 (35,2; 46,6)	52,1 (42,6; 61,5)*	49,4 (41,50; 58,0)	50,8 (46,90; 53,7)	41,75 (38,1; 52)
LF, %	41,9 (39,5; 47,8)	32,3 (28; 36,2)*	33,7 (26,30; 41,6)	35,0 (33,20; 37,2)	36,15 (31,6; 42,1)

	Группа 1 (n=48)		Группа 2 (n=27)		Группа 3 (n=19)
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа А	Подгруппа Б	
VLF, %	17,4 (11,6; 18,8)	15,2 (9; 19,5)	16,0 (11,30; 23,1)	15,3 (11,40; 16,0)	17,1 (14,4; 22,2)
LF/HF	1,03 (1,03;1,12)	0,6 (0,58; 0,7)	0,7 (0,6; 0,7)	0,7 (0,69;0,71)	0,87 (0,83; 0,81)
ApEn	0,015 (0,011;0,030)*	0,155 (0,0064; 0,959)*	0,014 (0,0031; 0,408)*	0,863 (0,0036; 0,962)*	1,03 (0,94; 1,10)
K(LF/HF)	0,46 (0,34; 5,27)	0,81 (0,387; 4,13)	1,6 (0,37; 7,4)	0,88 (0,448; 1,96)	0,44 (0,28; 0,77)
TP, мс ²	1005 (669;1523)	1215 (811,7;2431)	1113 (668,4; 1533)	1597 (888,2; 2186)	981,7(659,5;1444,9)
HF, мс ²	422,8 (361,2;530,2)	322,75 (294,8;590,9)	839,45 (104,1; 1574,8)	811,8 (506,1; 894,2)	510,4 (321,1; 666,0)
LF, мс ²	391,1 (250,6;490,5)	293,75 (250;420,7)	489,1 104,8 873,4	530,1 (329,9; 846,5)	299,7 (259,2;480,2)
VLF, мс ²	176,1 (100,9;206,8)	144,95 (131,2;167,7)	174,8 (82,1; 267,5)	255,5 (208,1; 313,4)	160,7 (117,6;268,1)
TP, мс2	990 (745,6;1420,3)	804,3 (634,7;1394,6)	1503,3 (291; 2715,7)	1597,4(943,4;2186,2)	1021,15 (659,5;1445)

Примечание -- * – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы 3 (p<0,05)

Научное издание

Снежицкий Виктор Александрович
Яцкевич Екатерина Сергеевна

**ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ:
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА,
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
И ПРОГНОЗ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректурa Е. С. Яцкевич

Подписано в печать 08.08.2016.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 9,07. Уч.-изд. л. 6,10. Тираж 70 экз. Заказ 188.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.