

УДК 616.12 – 008.313 – 07:577.112.386

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕЛИНЕЙНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА

Яцкевич Е. С.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи уровней пролина (Pro), гидроксипролина (Hpro) и значений показателей нелинейных параметров variability ритма сердца (BPC)(ArEn, K(HF/LF)) со структурно-функциональным ремоделированием предсердий у пациентов с персистирующей ФП. Обследованы 75 пациентов с ФП на фоне сердечно-сосудистой патологии, из них – 48 (1 группа) – с пароксизмальной ФП, 27 (2 группа) – с персистирующей ФП. 19 пациентов с разными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) без эпизодов ФП в анамнезе – составили третью контрольную группу. Структурно-функциональное состояние левого предсердия (ЛП) оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии с использованием расчётных формул, характеризующих его структуру и функцию. Изучали также линейные и нелинейные показатели BPC и определяли содержание в крови BNP, Pro, и Hpro. Результаты: У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП значение ArEn не только значимо ниже, чем у пациентов группы контроля, но и ассоциировано с Эхо-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию. При персистирующей форме ФП данные Эхо-предсердий достоверно отличаются от таковых в группе с пароксизмальной ФП и группе контроля, а величина ArEn отрицательно коррелирует с уровнем HPro. Уровень BNP взаимосвязан с Эхо-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, во всей выборке пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пролин, гидроксипролин, BNP, левое предсердие, variability ритма сердца, линейный и нелинейный анализ, эхокардиография, структурно-функциональное ремоделирование.

Введение. Фибрилляция предсердий (ФП) имеет распространённость в 1,5-2% случаев в целом в популяции и представляет основную причину заболеваемости и социально-экономических проблем, которая, как ожидается, ещё более возрастёт в развитых странах. Она ассоциируется с высоким риском ишемии, тромбозов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), и приводит к самым частым причинам госпитализации среди всех нарушений ритма, особенно усиливающимися с возрастом [6].

Однако даже при идиопатических формах ФП 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 [17].

Ремоделирование миокарда при ФП лежит в самой основе прогрессирования аритмии [4]. 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 [13].

Однако большинство авторов описывают ремоделирование левого желудочка (ЛЖР) в разных моделях сердечной недостаточности (СН). Предсердия также могут подвергаться значительному геометрическому ремоделированию (предсердному ремоделированию – ПР) во время развития СН. Так, объём ЛП значительно ассоциирован с ЛЖР, диастолической дисфункцией, уровнем митральной регургитации у пациентов с ДКМП [11].

В последнее десятилетие многие исследователи внесли весомый вклад в понимание патофизиологии ФП, с основным акцентом на ПР, электрофизиологи-

ческие, биохимические и структурные изменения которого пока ещё до конца не изучены.

На электрофизиологические свойства предсердий значительно влияет автономная нервная система – симпатическая и парасимпатическая. Эти влияния на разные участки предсердий также неоднородны [16]. Предполагается, что фиброз также играет важную роль в патологической основе электрофизиологической неоднородности миокарда предсердий. С возрастом в предсердиях разрастаются коллагеновые волокна, что приводит к прогрессивной потере связей между параллельно ориентированными предсердными мышечными волокнами [23].

Ключевой находкой в понимании патофизиологии ФП явился тот факт, что ФП и другие формы предсердных тахикардий изменяют электрофизиологические свойства предсердий таким образом, что позволяют инициировать и самостоятельно поддерживать ФП. Самым характерным электрофизиологическим параметром ремоделирования является укорочение рефрактерных периодов и нарушение адаптации ЭРП к повышенной частоты стимуляции [8]. Так, Снежицкий В.А. с соавторами установили, что электрическая стимуляция предсердий с частотой 130 импульсов в 1 минуту длительностью 6 минут не вызывала изменений исходных величин показателей автоматизма СУ, в то время как повторная процедура электрической стимуляции предсердий, проводимая на фоне медикаментозной денервации сердца с той же частотой и длительностью, что и при определении исходных данных, приводила к увеличению ВВФСУ у здоровых пациентов и ВВФСУ и КВВФСУ – у пациентов с признаками ваготонической ДСУ [5]. Изменения ЭРП являются пространственно неоднородными, что способствует увеличению уязвимости предсердий и поддержанию ФП [15]. Тем не менее, пока не ясно, является ли электрическое ремоделирование само по себе актуальным в клинической практике.

В исследовании Shinagova K. et al. 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 [14, 19]. 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.

Хроническое растяжение предсердий и геометрическая деформация являются главными активаторами сигнальных путей, ведущих к клеточной гипертрофии и диффузному или очаговому интерстициальному фиброзу, которые и объединяет понятие структурного ремоделирования, главный механизм прогрессирования ФП. Структурная перестройка подразумевает как клеточные, так и внеклеточные компоненты предсердной ткани, которые составляют основы поддержания ФП, приводит к локальной неоднородной проводимости. Как следует ожидать, структурная перестройка будет менее обратима, чем электрическая. Тем не менее, следует отметить, что структурное ремоделирование является отличительной чертой сердечной недостаточности и других патологий ССС, лежащих в её основе. Поэтому возникновение ФП способствует развитию СН в таких условиях [9].

В последнее десятилетие роль структурного ремоделирования (в частности фиброза) в иницировании и поддержании ФП была хорошо изучена, с главным акцентом – на возникновение фиброза предсердий. Как в экспериментальных, так и в клинических случаях доказано, что ФП сама способна вызывать фиброз [10].

Миоциты предсердий и коллагеновый матрикс были одинаково вовлечены в процессы структурных изменений, связанных с ремоделированием. Значительное увеличение поперечного сечения предсердных миоцитов при СН, т.е. их гипертрофия, наряду с отсутствием апоптоза приводит к увеличению массы камер, являясь одним из механизмов ПР [25].

Повышенный обмен коллагена – основного белка внеклеточного матрикса предсердий – это второй механизм, приводящий к ремоделированию предсердий. Одновременное увеличение синтеза коллагена и продуктов его деградации указывает на динамический (активный) обмен коллагена экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) предсердий [7, 24]. В этом же исследовании была повышена объёмная фракция гидроксипролина (HPro) [12].

Взаимосвязь как структурных, так и функциональных свойств миокарда предсердий при ФП на начальных стадиях СН до сих пор находится в стадии изучения.

Цель исследования – изучить особенности структурно-функционального ремоделирования предсердий у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий в зависимости от уровня пролина, гидроксипролина и значений показателей нелинейного анализа ВРС.

Материалы и методы. На базе отделения нарушений ритма УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» было обследовано 75 пациентов с ФП (59 мужчин, 16 женщин): из них

первую группу составили 48 пациентов с пароксизмальной формой ФП (64%), средний возраст 55,5 (50; 63,5) лет, вторую группу – 27 пациентов с персистирующей формой ФП (36%), средний возраст 52,5 (46; 61) лет, на фоне различной сердечно-сосудистой патологии, без выраженного структурного поражения миокарда. С целью сравнительной оценки изучаемых нами показателей сформирована третья, контрольная группа (19 пациентов), средний возраст которых составил 56 (49,0; 61,0) лет с разными формами ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе. В исследование не включали пациентов с тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, острым миокардитом, сердечной недостаточностью – ФК 2 стадии и выше (по NYHA), сахарным диабетом, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, беременных, с хронической почечной недостаточностью.

Во время пребывания в стационаре терапия пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП соответствовала стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов I, II либо III классов. Пациентам группы 2 выполняли электрическую кардиоверсию.

Анализ ВРС выполняли пациентам на синусовом ритме с отменой антиаритмических препаратов за 2 дня до исследования. На основе пятиминутной регистрации электрокардиограммы рассчитывались геометрические, временные, спектральные и нелинейные параметры с использованием электрокардиографического комплекса «Интекард» («Интекард», Беларусь) и программного обеспечения к нему «Бриз XP». Изучали линейные (Min, Max, Med, Mo, AMo, TI, SI, SDNN, pNN50, rMSSD, VLF, LF, HF, LF/HF, TP) и нелинейные (K(LF/HF), ApEn) параметры ВРС.

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 после нахождения пациента в горизонтальном положении в течение 30 минут, в пробирки с этилендиамин-тетраацетилловой кислотой. Собранные образцы центрифугировали не позднее чем через 20 минут после забора крови при скорости 2,5 тыс. об/сек в течение 20 минут. Оценка результатов определения пептида производилась на основании параметров, представленных фирмой-производителем, где уровень BNP < 100 мкмоль/л представляет отрицательный результат.

Параллельно определяли уровень следующих аминокислот и их продуктов обмена, участвующих в процессах коллагенообразования: пролин (Pro), гидроксипролин (Hpro). Определение проводили с помощью метода обращеннофазной ВЭЖХ с градиентным элюированием продуктов предколлагеновой дериватизации аминокислот с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой на хроматографе HPLCAgilent 1100 (Agilent Technologies, США) с детектором флуоресценции. Обработка хроматограмм производилась по методу внутреннего стандарта. Идентификация и количественная оценка полученных значений производилась программой Agilent Chemstation b.04.02 [2].

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ультразвуковой системе «Philips», IE-33

с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией PureWave Crystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц. Кроме стандартных Эхо-показателей изучались показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП: ударный объём, 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. Расчёт производился по формулам оценки параметров ЛП.

Исходные клинико-анамнестические и эхокардиографические характеристики в группах пациентов представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп пациентов

Параметры	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (n=19)		
Возраст, лет	55,5 (50; 63,5)	52,5 (46; 61)	56 (49; 61)		
Пол (м), n (%)	37 (77,08 %)	22 (81,48 %)	12 (63,16%)		
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	9 (18,75%)	5 (18,52 %)	2 (10,53%)	
	1 ст., n (%)	13 (27,08%)	6 (22,22%)	3 (15,79%)	
	2 ст., n (%)	24 (50%)	27 (59,26%)	13 (68,42 %)	
	3 ст., n (%)	2 (4,17%)	-	1 (5,26%)	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	7 (14,58%)	6 (22,22%)	5 (26,32%)	
	ИБС: атеросклер. к-з, n (%)	24 (50%)	16 (59,26%)	1 (5,26%)	
	СН	ФК 1, n (%)	1 (2,08%)	3 (11,11%)	3 (15,79%)
		ФК 2, n (%)	16 (33,33%)	2 (7,4%)	10 (52,63%)
ХСН (ФК 1 по NYHA), n (%)	5 (10,42 %)	8 (29,63 %)	1 (5,26 %)		

Статистическая обработка. Большинство данных обрабатывалось непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (между 25 и 75 процентилями), качественные данные в виде абсолютных и относительных частот. Для оценки значимости различий количественных параметров между двумя независимыми выборками использовали критерий Манна-Уитни, между двумя связанными выборками – критерий Уилкоксона. При оценке достоверности различий частоты качественных показателей применяли двухсторонний точный критерий Фишера. Для выявления зависимости между показателями с ненормальным распределением применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Rs), а при нормальном распределении признака – критерий Пирсона. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. В результате анализа исходных данных установлено, что у пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в показателях уровня BNP, Pго и Hго (табл. 4), причём медиана значения уровня BNP была в пределах нормы у всех пациентов, что можно объяснить критериями исключения из исследования пациентов с сердечной недо-

Таблица 2 – Сравнительная характеристика параметров левого предсердия у пациентов исследуемых групп

Параметры		1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (n=19)
ЛП, двухкамерная позиция, мм		38,0 (36,0; 40,0)*	41,0 (38,0; 43,0)*#	36,0 (35,0; 37,0)
Ударный объём ЛП, мл	LA SV 4	35,05 (27,89; 43,12)	27,74 (17,68;36,78)#	35,50(22,89;44,57)
	LA SV 2	32,00 (26,00; 39,00)	30,00 (19,00;35,50)	37,50(27,00;43,00)
	LA SV BP	34,66 (26,90; 39,82)	28,63 (24,25;35,50)	35,39 26,35;44,00)
	LASV(A-L)	36,50 (29,60;44,50)	30,10 (23,45;36,85)#	43,10(29,00;46,90)
Объём ЛП, мл	LA V BPs	70,55(54,70;81,00)	75,21(62,75;91,91)*	58,79(49,49;77,60)
	LA V BPd	33,56 (23,34;39,19)	46,62(37,64;55,25)*#	25,38(21,21;33,60)
	LAVd(A-L)	34,70 (24,70;42,20)	50,05(39,80;58,55)*#	26,65(23,20;36,20)
	LAVs(A-L)	74,75(59,20;84,80)	80,55 (66,10;93,90)	66,30(52,00;76,80)
Индекс объёма ЛП, мл/м ²	LAVsI2	32,75 (27,00;39,50)	37,10 (28,75;45,00)	31,00 (26,9; 37,40)
	LAVsI(A-L)	35,10 (28,80;41,00)	40,60 (31,40;47,00)*	29,90(24,90;40,90)
	LAVsI4	32,50 (27,60; 39,00)	37,65 (30,30;45,90)	27,0 (26,10;38,40)
	LAVdI4	14,90 (11,20;17,70)	23,85(18,50;28,70)*#	12,90(8,60;14,30)
Фракция выброса ЛП, %	LAVdIBP	15,80 (11,50;18,30)	23,95(18,65;28,30)*#	13,10(9,50;16,70)
	LAVsIBP	33,50 (29,00;38,80)	37,55 (31,40;45,50)	29,70(26,80;38,00)
	LAEF4	57,15 (46,74;62,45)	38,28(25,84;43,24)*#	58,14(53,70;67,76)
	LAEF2	51,85 (42,19;60,67)	39,20(28,14;52,47)*#	59,56(54,00;65,00)
Переднезадний размер ЛП, см	LAEFBP	53,92 (46,46;59,78)	37,30(32,12;45,76)*#	57,44(52,99;64,21)
	LAEF(A-L)	54,60 (46,70;60,60)*	35,05(30,60;46,05)*#	61,20(56,60;65,50)
Длина ЛП, см	LADimen2D	3,70(3,50; 4,00)	3,90 (3,70;4,10)*	3,60 (3,30;3,90)
	LAA4d1	4,55 (4,11; 4,83)*	5,24 (4,56;5,53)*#	4,12 (3,12;4,49)
	LAA4s1	5,84 (5,43; 6,01)*	6,17 (5,64;6,44)*#	5,16 (4,75;5,56)
	LAA2d1	4,49 (4,09;4,84)	4,99 (4,69;5,45)*#	4,04 (3,50;4,64)
Площадь ЛП, см ²	LAA2s1	5,72 (5,52;6,07)*	6,02 (5,73;6,35)*	5,38 (5,06;5,60)
	LAA4d2	13,30 (11,0; 14,80)*	17,65 (15,0;20,70)*#	11,50 (8,59;12,40)
	LAA4s2	22,30 (20,0; 24,90)	24,60 (21,20;27,00)*	19,70(17,20;23,50)
	LAA2d2	13,50 (10,50; 15,0)	16,65(13,80;19,35)*#	11,45 (9,37; 13,10)
Объём ЛП, мл	LAA2s2	22,05 (18,80; 24,50)	23,55 (20,60; 25,95)*	20,15(18,50;23,00)
	LAA4d3	31,11(23,31; 37,33)	49,00(35,84;60,90)*#	25,56(14,91;27,77)
	LAA4s3	66,31(57,97; 82,23)	77,77 (59,52; 90,15)*	60,15(47,18;72,34)
	LAA2d3	32,50 (23,00; 40,00)	42,00(31,50;58,00)*#	24,00(21,00;34,00)
Размеры ЛП в 4-камерной позиции, см	LAA2s3	67,00 (54,00; 80,00)	72,50 (59,50; 88,50)	60,00(50,00;74,00)
	M/L4max	4,27 (4,02; 4,49)	4,26 (3,86;4,59)	4,15 (3,85;4,22)
	A/I 4max	5,62 (5,33; 5,85)*	5,81 (5,28;6,40)*	5,11 (4,57;5,39)
	M/L4min	3,20 (2,87; 3,56)	3,50 (3,27; 3,99)*#	3,05 (2,70;3,11)
A/I 4min	4,32 (3,90; 4,60)*	4,99 (4,31;5,38)*#	3,79 (3,26;4,38)	

статочностью – ФК 2 стадии и выше (по NYHA). Однако имелись достоверные корреляции между уровнем BNP и Эхо-показателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, во всей выборке пациентов: 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/Lat 4 min ($r=0,31$), Ant/Inf 4 min ($r=0,38$)).

Однако, как видно из таблицы 2, у пациентов с персистирующей формой ФП такие ЭхоКГ-по-

Таблица 3 – Сравнительная характеристика линейных и нелинейных параметров ВРС у пациентов исследуемых групп

Параметры	1 группа (n=48)	2 группа (n=27)	3 группа (n=19)
Min, мс	754.0 (425.0; 944.0)	843.0 (632.5; 973.5)	749.5 (610.0; 819.0)
Max, мс	1085.0 (993.0; 1227.0)	1088.5 (1046.0; 1312.5)	1043.5 (935.0; 1156.0)
Med, мс	988.0 (902.0; 1079.0)	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 (0.000; 13.0)	4.0 (0.5; 10.5)	2.5 (1.0; 5.0)
pNN50, %	1.0 (0.000; 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)
Mo50	980 (900; 1080)	1000 (925; 1045)	930 (820; 1040)
AMo50	173 (139; 216)	185.5 (141; 216)	185.5 (127; 227)
pAMo50	53.40 (43.40; 65.30)	54.75 (43.60; 68.20)	55.30 (44.20; 73.20)
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, %	33.50 (28; 39.5)	34.35 (28.3; 38.95)	36.15 (31.60; 42.10)
VLF, %	15.20 (9.00; 19.30)	15.55 (11.35; 19.95)	17.10 (14.40; 22.20)
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)
N1	0.84 (0.327; 1.45)	0.85 (0.443; 1.38)	0.78 (0.25; 1.33)
N2	41.50 (22.50; 53.80)	41.35 (29.30; 57.30)	39.10 (20.20; 51.30)
N3	0.71 (0.29; 1.17)	0.71 (0.415; 1.34)	0.64 (0.25; 0.95)
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	1210.50 (766.40; 2430.70)	1125.25 (788.0; 2018.55)	1021.15 (659.5; 1444.9)

Примечание: Показатели оценивали только у пациентов при синусовом ритме; * - разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). # - разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП ($p < 0,05$).

казатели ЛП, 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 позиции в систолу и диастолу ЛЖ, минимальные медиально-латеральный и верхне-нижний размеры ЛП для 2D-режима, досто-

Таблица 4 – Сравнительная характеристика изучаемых аминокислот и BNP у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП по сравнению с контрольной группой

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа
BNP, пг/мл	26,5 (18; 37,2)	31,5 (12,6; 127)	20,9 (9,3; 49,2)
НPго, мкмоль/л	6,90 (5,37; 10,03)	7,84 (5,79; 9,08)	7,11 (5,87; 9,99)
Pго, мкмоль/л	94,94 (72,79; 124,14)	91,74 (74,63; 107,37)	97,01 (83,21; 110,48)

верно отличались от таковых у пациентов с пароксизмальной ФП и контрольной группой без аритмии ($p < 0,05$), тогда как значимых различий между группой 1 и контрольной группой практически не было.

Следующим этапом нашей работы стало изучение особенностей обмена аминокислот, участвующих в процессах коллагенообразования, а именно Pго и НPгов группе пациентов с персистирующей формой ФП.

Было выявлено, что у пациентов исследуемой группы имеется достоверная взаимосвязь между уровнем Pго и отдельными Эхо-показателями ЛП: ударным объёмом LA SV 2 ($r = -0,47$), LASV(A-L) ($r = -0,49$), и фракцией выброса LAEF2 ($r = -0,56$), LAEFBP ($r = -0,47$) и LAEF(A-L) ($r = -0,62$) ($p < 0,05$).

Для оценки функционального состояния миокарда был проведен анализ ВРС, в ходе которого выявлено достоверное снижение значений нелинейного компонента ApEn группах 1 и 2 ((0.09 (0.007-0.96) и 0.02 (0.003-0.88), соответственно) по отношению к контрольной группе (1,03 (0,94-1,10), ($p < 0,05$)). Кроме того, обнаружена достоверная взаимосвязь между значением ApEn и отдельными Эхо-показателями ЛП среди пациентов всех групп: объёмом ЛП 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 ($r = -0,399$), LAAs3 ($r = -0,314$), минимальным и максимальным размерами ЛП в этой же позиции: Med/Lat 4max ($r = -0,321$), Ant/Inf 4 min ($r = -0,377$) ($p < 0,05$).

В группе с персистирующей формой ФП уровень ApEn отрицательно коррелирует с уровнем НPго ($r = -0,49$, $p < 0,05$).

У пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в показателях уровня НPго и Pго, что соотносится с данными литературы: повышение коллагенообразования и обмена коллагена в предсердиях не связано со значительными изменениями содержания общего коллагена, а с заметными изменениями и перестройкой коллагеновых волокон в предсердной интерстиции вместе с его осаждением [25]. Установленные достоверные корреляции между уровнем пролина и ударным объёмом и фракцией выброса ЛП, а также значением ApEn и уровнем НPго у пациентов с персистирующей формой ФП позволяют предполагать повышенные процессы коллагенообразования и фиброза в миокарде, что приводит к более быстрому процессу как структурного, так и функционального ремоделирования.

Значимые различия в показателях ЛП, характеризующих его структуру и функцию, у пациентов с персистирующей ФП, в отличие от пациентов с пароксизмальной формой и группы контроля, может свидетельствовать о том, что структурные и биохимические изменения в миокарде предсердий при персистирующей форме являются их патофизиоло-

гической адаптацией, что и понимается под «предсердным ремоделированием». Возникнув один раз, ФП способствует собственному поддержанию [8]. Увеличенная ткань предсердий может создавать субстрат для многократного вхождения и циркулирования механизма re-entry, предрасполагая к развитию предсердных аритмий, в частности ФП. Таким образом, у пациентов с персистирующей формой ФП имеются предпосылки для более быстрого процесса структурно-функционального ремоделирования.

Выводы

1. У пациентов исследуемых групп не было выявлено достоверных различий в показателях уровня BNP, P_{ro} и H_{pro}, однако имелись достоверные корреляции между уровнем BNP и Эхо-

Литература

1. 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, №1. – С. 41-48.
2. Дорошенко, Е.М. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефёдов, А.А. Глазев // *МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ*, 2008.
3. 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.
4. Снежицкий, В.А. Феномен электрофизиологического ремоделирования предсердий и синусового узла: механизмы развития и патогенез / В.А. Снежицкий // *Клиническая медицина*. – 2004. – № 82. – С. 10-14.
5. Снежицкий, В.А. Эффект электрофизиологического ремоделирования синусового узла при частой продолжительной электрической стимуляции предсердий: Материалы первого Всеросс. Съезда аритмологов / В.А. Снежицкий, В.И. Шишко, Т.С. Роман // *Анналы аритмологии*. – 2005. – Приложение - С. 39.
6. 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 / AJ Camm [et al.] // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1413.
7. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria / N Ohmichi [et al.] // *Heart Vessels*. – 1997. – Vol. 12. – P. 116–8.
8. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijffels [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
9. Atrial Remodeling in Permanent Atrial Fibrillation: Mechanisms and Pharmacological Implications / M Danina [et al.] // *J ClinExpCardiol* 2013. – Vol. 4. – P. 11.
10. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B Burstein, S Nattel // *J Am CollCardiol*. 2008. – Vol. 51. – P. 802-809.
11. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy / A Rossi [et al.] // *J Am CollCardiol*. – 2002. – Vol. 40. – P. 1425.
12. Differential morphometric and ultrastructural remodelling in the left atrium and left ventricle in rapid ventricular pacing-induced heart failure / DW O'Brien [et al.] // *CanJCardiol*. – 2000. – Vol. 16. – P. 1411–9.
13. Dobrev, D. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation / D Dobrev, U Ravens // *Basic Res Cardiol*. – 2003. – Vol. 98. – P. 137-148.
14. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in

казателями ЛП, характеризующими его структуру и функцию, во всей выборке пациентов.

2. У пациентов с персистирующей формой ФП ЭхоКГ-показатели объёма, индекса объёма, а также геометрических размеров ЛП достоверно больше, а показатели фракции выброса ЛП достоверно меньше, чем у обследованных как контрольной группы без нарушений ритма, так и группы с пароксизмами ФП.

3. У пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП значение ArEn значимо ниже, чем у пациентов группы контроля.

4. Значение ArEn ассоциировано с Эхо-показателями левого предсердия, характеризующими его структуру и функцию. При персистирующей форме ФП величина ArEn отрицательно коррелирует с уровнем HPro.

Литература

1. Bokeriya, L.A. E'lektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda priserdechnoj nedostatochnosti i razlichnyh zabolevaniya serdca / L.A. Bokeriya, O. L. Bokeriya, T. G. Le // *Annalyaritmologii*. – 2010. – Т.7, №1. – С. 41-48.
2. Doroshenko, E.M. Metodika opredeleniya svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh v tkanyah i biologicheskikh zhidkostyah cheloveka metodom vysokoe'ffektivnoj zhidkostnoj hromatografii / E.M. Doroshenko, L.I. Nefyodov, A.A. Glazev // *MVI. MN 806-98. Utv. BelGIM*, 2008.
3. Mehanizmy vznikhnoveniya i podderzhaniyafibrillyac iipredserdij: e'ksperimental'noe obosnovanie i klinicheskoe znachenie dlya vybora metoda lecheniya / L. A. Bokeriya [i dr.] // *Annaly aritmologii*. – 2005. – №2. – С. 17-25.
4. Snezhitskiy, V.A. Fenomen e'lektrofiziologicheskogo goremodelirovaniya predserdij i sinusovogo uzla: mehanizmy razvitiya i patogenez / V.A. Snezhitskiy // *Klinicheskaya medicina*. – 2004. – № 82. – С. 10-14.
5. Snezhitskiy, V.A. E'ffekt e'lektrofiziologicheskogo remodelirovaniya sinusovogo uzla pri chastoj prodolzhitel'noj e'lektricheskoy stimulyacii predserdij: Materialy pervogo Vseros. s'ezdaritmologov / V.A. Snezhitskiy, V.I. Shishko, T.S. Roman // *Annalyaritmologii*. – 2005. – Prilozhenie - S. 39.
6. 2012 focused up date 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 / AJ Camm [et al.] // *Europace*. – 2012. – Vol. 14. – P. 1385-1413.
7. Assessment of the angiotensin II-forming pathway in human atria / N Ohmichi [et al.] // *Heart Vessels*. – 1997. – Vol. 12. – P. 116–8.
8. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation: A study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijffels [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – P. 1954–1968.
9. Atrial Remodeling in Permanent Atrial Fibrillation: Mechanisms and Pharmacological Implications / M Danina [et al.] // *J ClinExpCardiol* 2013. – Vol. 4. – P. 11.
10. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B Burstein, S Nattel // *J Am CollCardiol*. 2008. – Vol. 51. – P. 802-809.
11. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy / A Rossi [et al.] // *J Am CollCardiol*. – 2002. – Vol. 40. – P. 1425.
12. Differential morphometric and ultrastructural remodelling in the left atrium and left ventricle in rapid ventricular pacing-induced heart failure / DW O'Brien [et al.] // *CanJCardiol*. – 2000. – Vol. 16. – P. 1411–9.
13. Dobrev, D. Remodeling of cardiomyocyte ion channels in human atrial fibrillation / D Dobrev, U Ravens // *Basic Res Cardiol*. – 2003. – Vol. 98. – P. 137-148.
14. Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeledatrium: Insights into the mechanism of the

the remodeled atrium: Insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone / K. Shinagawa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1440–1446.

15. 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.

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

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

18. Induction of matrix metalloproteinase activation cascades based on membrane-type 1 matrix metalloproteinase: associated activation of gelatinase A, gelatinase B and collagenase 3 / S. Cowell [et al.] // *Biochem J*. – 1998. – Vol. 331. – P. 453–8.

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

20. Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor alpha / D. A. Brenner [et al.] // *Nature*. – 1989. – Vol. 337. – P. 661–3.

21. Requirement for fos gene expression in the transcriptional activation of collagenase by other oncogenes and phorbol esters / A. Schonthal [et al.] // *Cell*. – 1988. – Vol. 54. – P. 325–34.

22. Ries, C. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease / C. Ries, P. E. Petrides // *Biol Chem Hoppe Seyler*. – 1995. – Vol. 376. – P. 345–55.

23. Spach, M. S. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence of electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age / M. S. Spach, P. C. Dolber // *Circ. Res*. – 1986. – Vol. 56. – P. 342–9.

24. 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. 138–47.

25. The Cardiac Atria Are Chambers of Active Remodeling and Dynamic Collagen Turnover During Evolving Heart Failure / [Anjum Khan et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, №1. – P. 16.

superior efficacy of amiodarone / K. Shinagawa [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107. – P. 1440–1446.

15. 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.

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

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

18. Induction of matrix metalloproteinase activation cascades based on membrane-type 1 matrix metalloproteinase: associated activation of gelatinase A, gelatinase B and collagenase 3 / S. Cowell [et al.] // *Biochem J*. – 1998. – Vol. 331. – P. 453–8.

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

20. Prolonged activation of jun and collagenase genes by tumour necrosis factor alpha / D. A. Brenner [et al.] // *Nature*. – 1989. – Vol. 337. – P. 661–3.

21. Requirement for fos gene expression in the transcriptional activation of collagenase by other oncogenes and phorbol esters / A. Schonthal [et al.] // *Cell*. – 1988. – Vol. 54. – P. 325–34.

22. Ries, C. Cytokine regulation of matrix metalloproteinase activity and its regulatory dysfunction in disease / C. Ries, P. E. Petrides // *Biol Chem Hoppe Seyler*. – 1995. – Vol. 376. – P. 345–55.

23. Spach, M. S. Relating extracellular potentials and their derivatives to anisotropic propagation at a microscopic level in human cardiac muscle: Evidence of electrical uncoupling of side-to-side connections with increasing age / M. S. Spach, P. C. Dolber // *Circ. Res*. – 1986. – Vol. 56. – P. 342–9.

24. 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. 138–47.

25. The Cardiac Atria Are Chambers of Active Remodeling and Dynamic Collagen Turnover During Evolving Heart Failure / [Anjum Khan et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2004. – Vol. 43, №1. – P. 16.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ATRIAL REMODELING IN PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: FEATURES OF SOME AMINO ACIDS EXCHANGE AND RELATIONSHIP WITH NON-LINEAR PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY

Yatskevich E.S.

Educational Establishment “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

The purpose of this study was to investigate the relationship between the levels of proline (Pro), hydroxyproline (Hpro), the values of nonlinear heart rate variability (HRV) parameters (ApEn, K (HF / LF) and structural and functional atrial remodeling in patients with persistent atrial fibrillation (AF). There were examined 75 patients with AF secondary to cardiovascular disease, of these - 48 (group 1) with paroxysmal AF, 27 (group 2) - with persistent AF. 19 patients with various forms of coronary heart disease (CHD) and / or arterial hypertension (AH) without AF episodes history were included in the third control group. Structural and functional state of the heart was assessed by carrying out a two-dimensional transthoracic echocardiography using the calculation formulas that characterize the structure and function of the left atrium (LA). Linear and nonlinear analysis of HRV was also studied and blood levels of BNP, Pro, and Hpro were measured. Results: In patients with paroxysmal and persistent AF the ApEn value was not only significantly lower than in the control group, but it was also associated with the echo parameters of the LA, which characterize its structure and function. In patients with persistent AF, atrial echo data were significantly different from those in the group with paroxysmal AF and the control group, and the ApEn value was negatively correlated with the level of HPro. BNP level was correlated with LA-echo parameters, characterizing its structure and function in the whole sample of patients.

Key words: Atrial fibrillation, proline, hydroxyproline, BNP, left atrium, heart rate variability, linear and nonlinear analysis, echocardiography, structural and functional remodeling.

Адрес для корреспонденции: e-mail: ekaterina-yackevich@yandex.ru

Поступила 06.10.2014