

ДП Український науково-дослідний інститут медицини транспорту
Міністерство охорони здоров'я України

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця
Національної академії наук України

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Горячий Олексій Володимирович

УДК 616.12-008.313.2-036.12-089:615.849

ДИСЕРТАЦІЯ

Патогенетичне обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь в залежності від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя

14.03.04 – патологічна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ О. В. Горячий

Науковий консультант Гоженко Анатолій Іванович, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2019

АНОТАЦІЯ

Горячий О. В. Обґрунтування та розробка технології катетерного лікування фібриляції передсердь залежно від структурно-функціонального та електрофізіологічного ремоделювання лівого передсердя. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.04 «Патологічна фізіологія». Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ, 2019.

Метою роботи було оцінити вплив фіброзу та запалення на структурне, функціональне й електричне ремоделювання міокарда лівого передсердя та розробити тактику хірургічного лікування.

Для досягнення цієї мети було обстежено 210 пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь (ФП). Основна група (1) – 130 пацієнтів з різними формами ФП, резистентної до медикаментозної терапії. Контрольна група (2) – 80 пацієнтів без порушень серцевого ритму і практично здорові пацієнти. Середній вік пацієнтів основної групи – $(53,5 \pm 7,6)$ року, із них 54 (41 %) жінки і 77 (59 %) чоловіків. У пацієнтів контрольної групи середній вік становив $(52,7 \pm 5,6)$ року, із них 31 (38,8 %) жінка і 49 (61,3 %) чоловіків.

На основі дослідження, викладеного в дисертаційній роботі, вперше були отримані такі дані. Було виявлено, що аритмічний анамнез більше 10 років ($p=0,007$) і хронізація аритмічного процесу є незалежними предикторами для прийняття рішення про необхідність проведення оперативного втручання і наступної оцінки післяопераційного періоду.

Виявлено тенденцію до зниження ефективності оперативного втручання у пацієнтів з наявною супровідною патологією серця. Поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з ФП мали 38 (65,5 %) пацієнтів групи з рецидивом ФП порівняно з 5 (6,5 %) пацієнтами групи, які не мали рецидиву.

Було показано, що супровідна коронарна патологія серця значно збільшувала відсоток рецидиву ФП після проведеного оперативного втручання,

проте при дослідженні в дану групу були включені тільки пацієнти з хірургічно не значущими атеросклеротичними ураженнями коронарних артерій, або ті, що перенесли ревазуляризацію міокарда, тому в отриманих результатах ми не можемо оцінювати всю патологію ішемічної хвороби серця (ІХС) в цілому. Однак навіть при аналізі цієї групи пацієнтів відзначена тенденція до більш частої появи рецидивів ФП з 7 (9,7 %) пацієнтів групи 1 до 10 (17,2 %) – пацієнтів групи 2.

Було визначено, що поєднання ІХС з АГ знижує загальну ефективність оперативного втручання, підвищуючи відсоток рецидивів в післяопераційному періоді. У групі 1 поєднання ІХС з АГ спостерігалось у 1 (1,4 %) пацієнта, тоді як в групі 2 поєднання даних патологій мали 10 (17,2 %) пацієнтів. Гіперліпідемія (рівень загального холестерину крові більше 5,0 ммоль/л) спостерігалась у 37 (63,8 %) пацієнтів з рецидивами ФП порівняно з 21 (29,2 %), які не мали рецидиву.

Вперше було показано, що пацієнти з об'ємом лівого передсердя (ЛП) понад 121 мл ($r=0,69$; $p=0,012$) і розміром ЛП більше 51 мм ($p=0,02$) мають підвищену схильність до рецидиву ФП в післяопераційному періоді. Так, об'єм ЛП в групі 1 становив (92 ± 5) мл порівняно з групою 2 – (127 ± 6) мл. Також було відзначено зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ у пацієнтів з подальшим рецидивом ФП після проведеного оперативного втручання (57 ± 9 – група 1 і 54 ± 8 – група 2).

За результатами аналізу лабораторних показників встановлено, що рівень матриксної металопротеїнази-9 був вищим в групі пацієнтів з післяопераційним рецидивом ФП – ($186,0\pm 26,9$) нг/мл та ($241,0\pm 23,4$) нг/мл, $p<0,05$ відповідно; рівень тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) і С-кінцевого пропептиду колагену I типу (ЦТПК-I) також істотно відрізнялися в досліджуваних групах, з тенденцією до підвищення в групі з післяопераційним рецидивом ФП. Так, рівень ТІМП-1 в групі без рецидиву був ($140,6\pm 40,3$) нг/мл порівняно з групою з рецидивом – ($152,7\pm 44,9$) нг/мл, $p<0,05$ а рівень ЦТПК-I ($92,5\pm 24,4$) і ($164,4\pm 28,8$) нг/мл відповідно, $p<0,05$.

Встановлено, що маркери запалення (С-реактивний протеїн (СРП), фактор некрозу пухлини альфа (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6)) також мали суттєві відмінності між групами, з тенденцією до підвищення в групі з післяопераційним рецидивом ФП. Таким чином, рівень СРП в групі без рецидиву становив ($1,9 \pm 0,9$) мг/л порівняно з групою з рецидивом – $2,9 \pm 1,0$ мг/л ($p < 0,05$). Рівень ФНП- α в групі без рецидиву становив ($4,5 \pm 1,1$) пг/мл і $6,8 \pm 1,3$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-6 також був істотно вищим в групі пацієнтів з післяопераційним рецидивом ФП. Так, у групі без рецидиву рівень ІЛ-6 дорівнював ($4,6 \pm 2,9$) пг/мл порівняно з групою з рецидивом – ($7,4 \pm 4,5$) пг/мл. Слід зазначити відсутність достовірних відмінностей між групами за статтю, віком, особливостями проведеної медикаментозної терапії у розвитку пізніх рецидивів фібриляції передсердь у післяопераційному періоді.

У даному дослідженні вперше було показано залежність ефективності оперативного втручання від рівня сироваткових показників фіброзу і запалення. Показник ММП-9 мав максимальні значення у пацієнтів в групі з хронічною формою ФП. Він достовірно відрізнявся не тільки від показників групи порівняння, але і від показників груп з пароксизмальною, а також з персистуючою формою ФП. Рівень ТІМП-1 мав схожу залежність – він був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою та хронічною формами ФП, ніж у групі контролю та інших групах з патологією, при цьому найнижчі значення були в групі з пароксизмальною формою ФП. Рівень РІСР також був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою і хронічною формами ФП, ніж у групі контролю й інших групах з патологією, при цьому найвищі значення були в групі з хронічною формою ФП. Рівень ФНП- α в досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю. При порівнянні значень ФНП- α в групах з патологією групи з тривало персистуючою і хронічною формами ФП значуще відрізнялися не тільки від групи контролю, але й від групи з пароксизмальною формою ФП. У обстежених хворих рівень СРП значуще відрізнявся не тільки від контрольної групи, але і в групах між собою – з великим рівнем СРП були асоційовані пацієнти з тривало персистуючою і хронічною формами ФП. Рівень ІЛ-6 також був достовірно вищим у всіх досліджуваних

групах, порівняно з контрольною. Максимальні рівні відмічалися в групах пацієнтів з тривало персистою та хронічною формами ФП.

Проведений аналіз даних показав бінарність залежних змінних та відсутність лінійного взаємозв'язку між окремими можливими предикторами і ризиком розвитку ФП, тому для оцінки ймовірності розвитку рецидиву ФП ми обрали метод дискримінантного аналізу та регресивної моделі на основі коефіцієнтів кореляції, ефективність прогнозування яких лежить у діапазоні від 78,6 до 97,8 %.

На основі отриманих результатів було розроблено моделі прогнозування ефективності лікування ФП. Показано, що за допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій, використовуючи наведені клінічні показники, можна ретроспективно передбачити відсутність рецидиву аритмії у 91 із 93 пацієнтів, рецидив через 2 роки – у 8 із 10, через 7 днів – у 11 із 14, відсутність ефекту – у 9 із 11 хворих. Враховуючи наведені дані, визначивши тяжкість ФП та рівень структурних змін міокарда, ми маємо можливість на доопераційному етапі розробити індивідуальну тактику лікування пацієнтів з ФП, незважаючи на її форму та тривалість.

Альтернативним підходом для прогнозу ефекту операції є створення на основі коефіцієнтів кореляції регресивних моделей залежно від наявних клінічних параметрів (від 4 до 9 показників) та визначення індексів ефективності для кожного з них.

У щоденній клінічній практиці для оцінки ефективності лікування ФП слід використовувати показники ензимів (ММП-9, РІСР, ТІМП-1) і цитокінів (СРП, ФНП- α , ІЛ-6) як опорні маркери при побудові прогностичних моделей.

Ключові слова: фібриляція передсердь, абляція, маркери фіброзу, маркери запалення.

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Горячий О. В., Карпенко Ю. І., Левченко О. М., Гоженко О. А., Гоженко А. І. Предиктори структурного ремоделювання міокарда лівого передсердя у пацієнтів з миготливою аритмією. *Фізіологічний журнал*. 2017. № 6 (63). С. 39–46.
2. Goryachiy A. V., Karpenko Yu. I., Levchenko E. M., Gozhenko A. I. Predictors of Left Ventricular Myocardial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2018. Vol. 9, No. 3. P. 26–60.
3. Goriachyi O. V., A. I. Gozhenko, Levchenko O M., Goriacha O. V. The increased activity of TIMP-1 in the blood as a predictor of the recurrence of atrial fibrillation in the postoperative period. *Фізіологічний журнал*. 2019. № 2 (65). С. 3–11.
4. Karpenko I., Abramova A., Goriachiy A., Khanafi M., Volkov D. Anticoagulant therapy in patients with left ventricular endocardial stimulation for cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37 (Abstract Supplement). P. 641.
5. Goriachyi O. V., Gozhenko A. I. MMP-9 and the Catheter Ablation Tactics Choice. *Clin Cardiol J*. 2019. Vol 3 No 1. P. 9–15.
6. Goriachyi O. V. Matrix Predictor of the Recurrence of Atrial Fibrillation. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 4 Ser. 10. P. 25–34.
7. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Mechanisms, clinical significance and relationship of tissue fibrosis and atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 11. P. 520–536.
8. Gozhenko A. I., Bayazitov N. R., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Pathogenic mechanisms of atrial fibrillation and atrial fibrosis

- formation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 11. P. 22–33.
9. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Not invasive imaging techniques of structural changes of the myocardium of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 8. P. 614–624.
 10. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Evaluation of atrial fibrosis using magnetic resonance imaging enhanced gadolinium, predictors of recurrence of pulmonary vein isolation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 478–487. eISSN 2391–8306. DOI
 11. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi A. V., Kushnirenko V. I. The role of the structural fibrosis markers in the left atrial remodeling in patients with paroxymal atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 2. P. 337–344. eISSN 2391–8306.
 12. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 2. С. 42–45.
 13. Карпенко Ю. И., Яровенко А. А., Горячий А. В., Кушниренко В. И., Абрамова А. А., Василец В. В. Влияние симпатической денервации почечных артерий на уровень артериального давления и аритмогенез у больных с артериальной гипертензией. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток 4. С. 48–49.
 14. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Влияние уровня С-терминального пропептид коллагена I типа на изменение внеклеточного матрикса у

- пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*. 2017. № 2. С. 45–49.
15. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы-9. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 3 (49). С. 78–83.
 16. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. О., Арапу М. И. Уровень С-реактивного белка после катетерной абляции фибрилляции предсердий и его связь с рецидивом. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 2 (48). С. 47–54.
 17. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в прогрессировании фибрилляции предсердий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 1 (47). С. 108–114.
 18. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий В. В., Горячий А. В. Магнитно-резонансная томография, усиленная гадолинием, в диагностике структурных изменений миокарда. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2016. № 4 (46). С. 107–113.
 19. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Роль матриксной металлопротеиназы-1 в ремоделировании левого предсердия у пациентов с мерцательной аритмией. *Вісник морської медицини*. 2017. № 3 (76). С. 68–83.
 20. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние зон высокочастотной фрагментированной активности миокарда левого предсердия на поддержание фибрилляции предсердий. *Вісник морської медицини*. 2017. № 2 (75). С. 57–60.

21. Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень С-концевого пропептида коллагена типа-I. *Вісник морської медицини*. 2017. № 1 (74). С. 37–41.
22. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 role in left atrium matrix remodeling in patients with atrial febrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 4. P. 953–962. eISSN 2391–8306.
23. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. C-terminal telopeptide procollagen type I change in patients with atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 3. P. 882–891.
24. Goriachyi O. V., Gozhenko A. I. MMP-9 and the Catheter Ablation Tactics Choice. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 4 Ser. 4. P. 61–69.
25. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Matrix metalloproteinase-9 as an independent predictor of recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 5. P. 1041–1053. eISSN 2391–8306.
26. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Extracellular matrix change in patients with various forms of atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 6. P. 1223–1235.
27. Goriachyi A., Gozhenko A., Levchenko E., Goriacha A. Catheter ablation of atrial fibrillation and C-reactive protein level – it thearpy any relation with release? *Modern Science*. 2019. № 2. С. 111–119.
28. Goriachiy A.V., Gozhenko A.I., Levchenko E.M., Goriachaya A.V. Atrial fibrillation and change of extracellular matrix. *Actual problems of transport medicine*. 2019. Vol. 1, No. 55. P. 100–107.

29. Goriachiy A.V. The complex fractionated activity zones as predictors of atrial fibrillation relapse in patients with permanent atrial fibrillation. *Actual problems of transport medicine*. 2019. Vol. 3, No. 57. P. 80–83.
30. Goriachyi O. V. Staged catheter ablation of Atrial Fibrillation, long term results. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 10 Ser. 12. P. 06–12.
31. Патент України № 130461. Спосіб лікування хронічної форми фібриляції передсердь за Горячим О. В. / Горячий О. В.; заявник та патентовласник ДУ «Одеський Національний медичний університет». Заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.
32. Патент України № 130460. Спосіб хірургічного лікування тривало персистуючої форми фібриляції передсердь за Горячим О. В. / Горячий О. В.; заявник та патентовласник ДУ «Одеський Національний медичний університет». Заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.
33. Патент України № 127474. Спосіб лікування пароксизмальної форми лівопередсердного тріпотіння передсердь / Горячий О. В.; заявники та патентовласники: Гоженко Анатолій Іванович, Карпенко Юрій Іванович, Горячий Олексій Володимировіч, Горячий Володимир Володимирович, Левченко Олена Михайлівна. Заявл. 04.12.2017; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15.
34. Патент України № 132584. Спосіб лікування фібриляції передсердь, резистентної до медикаментозної терапії / Горячий О. В.; заявники та патентовласники: Гоженко Анатолій Іванович, Карпенко Юрій Іванович, Горячий Олексій Володимирович, Горячий Володимир Володимирович, Левченко Олена Михайлівна. Заявл. 26.09.2016; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 21.

НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Lisobey V. A., Kulbida M. P., Ponomarenko A. N., Badiuk N. S., Goryachiy A. V. Questionnaires in revealing the risk factors of cardio-vascular diseases in seafarers. *Maritime Medicine – an Internation Challenge : 11th Intrnation symposium on maritime health: book of abstracts* (Odessa, Ukraine, 06–10 of Sept. 2011). Odessa, 2011. P. 70.

2. Гоженко А. И., Лисобей В. А., Бадюк Н. С., Ефременко Н. И., Горячий А. В. Показатели профессионального здоровья летчиков и авиадиспетчеров гражданской авиации. *Проблемы гармонизации и консолидации системы медико-санитарного обеспечения авиации, врачебно-летной экспертизы, подготовки и повышения квалификации авиационных врачей гражданской авиации государств-участников Соглашения о гражданской авиации и об использовании воздушного пространства и пути их решения: сб. матер. Междунар. конф. и засед. 32-го (7-го выездного) координационно-консультативного авиамедицинского совета Межгосударственного авиационного комитета* (Киев, 17–21 сент. 2012 г.). 2012. С. 19–25.

3. Гоженко А. И., Петров В. А., Горячий О. В. Вариабельність серцевого ритму як метод оцінки стану вегетативної нервової системи у пацієнтів із обтяженим алкогольним анамнезом. *Медицинские инновационные технологии профилактики профессиональных и профессионально-обусловленных заболеваний на транспорте: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф.* (Одесса, 25–26 апр. 2013 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2013. С. 12–15.

4. Поветкіна Т. М., Горячий О. В. Особливості показників варіабельності серцевого ритму у практично здорових чоловіків. *Медицина транспорта – 2015: сб. матер. III Международного конгресса* (Одесса, 15–17 сент. 2015 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2015. С. 163–164.

5. Ковалевская Л. А., Загородняя Л. И., Горячий А. В. Применение препарата «трентал» у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической и гипертонической болезни сердца. *XIV чтения*

В. В. Подвысоцкого: бюллетень матер. науч. конф. (Одесса, 27–28 мая 2015 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2015. С. 100–102

6. Гоженко А. И., Карпенко, Ю. И., Левченко, Е. М., Горячий, А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы-9. *XVI чтения В. В. Подвысоцкого*: бюллетень матер. науч. конф. (Одесса, 18–19 мая 2017 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2017. С. 84–85.

7. Гоженко А. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий, В. В. Роль ММП-9 в прогрессировании фибрилляции предсердий. *Патофизиология почек и водно-солевого гомеостаза*: сб. материалов науч.-практ. конф. (Одесса, 15–16 февр. 2018 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 78–79.

ANNOTATION

Goriachyi O. V. Substantiation and development of the technology of catheter treatment of atrial fibrillation, depending on structural and functional and electrophysiological remodeling of the left atrium. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for scientific degree of Doctor of Medical Sciences in specialty 14.03.04 «Pathological Physiology». State Institution «Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, 2019.

The aim of the work was to evaluate the effect of fibrosis and inflammation on the structural, functional and electrical remodeling of the left atrium myocardium and to develop surgical treatment tactics.

To achieve this goal, 210 patients with different forms of atrial fibrillation (AF) were examined. The main group consisted of 130 patients with different forms of PP resistant to drug therapy. The control group consisted of 80 patients without cardiac rhythm disturbance and practically healthy patients. The average age of patients in the main group was 53.5 ± 7.6 years, of which 54 (41 %) women and 77 (59 %) men. In patients of the control group, the average age was 52.7 ± 5.6 years, of which: 31 (38.8 %) women and 49 (61.3 %) men.

On the basis of the study outlined in the dissertation, the following data were first obtained. It was found that the arrhythmic history of more than 10 years ($p=0.007$) and the chronization of the arrhythmic process are independent predictors for deciding on the need for operative intervention and the subsequent assessment of the postoperative period.

The tendency to decrease the effectiveness of surgical intervention in patients with concomitant cardiac pathology is revealed. The combination of hypertension with AF was 38 (65.5 %) in patients with recurrent AF, compared with 5 (6.5 %) patients without relapsing.

It has been shown that concomitant coronary heart disease significantly increased the percentage of recurrent AF after surgery, but only patients with

surgically unaffected by atherosclerotic lesions of the coronary arteries or those who suffered revascularization of the myocardium were included in this group, so we did not we can evaluate the whole pathology of coronary heart disease in general. However, even in the analysis of this group of patients, a tendency to more frequent recurrence of AF from 7 (9.7 %) patients in group 1 to 10 (17.2 %) patients in group 2 was noted.

It was determined that a combination of CHD with hypertension reduces the overall effectiveness of surgical intervention, increasing the percentage of relapses in the postoperative period. In group 1, the combination of IHD with hypertension was observed in 1 (1.4 %) patients, whereas in group 2, the combination of these pathologies was reported in 10 (17.2 %) patients. Hyperlipidemia (total blood cholesterol level greater than 5.0 mmol / L) was observed in 37 (63.8 %) patients with recurrent AF, compared to 21 (29.2 %) who did not recur.

For the first time, patients with left atrium volume greater than 121 ml ($g=0.69$; $p=0.012$) and the size of LP greater than 51 mm ($p=0.02$) had a greater tendency to recurrence of AF in the postoperative period. So the amount of LP in group 1 was 92 ± 5 ml in comparison with the group 2 - 127 ± 6 ml. It was also noted a decrease in LV LV in patients with subsequent recurrence of AF after a surgical intervention (57 ± 9 - group 1 and 54 ± 8 - group 2).

According to the results of the analysis of laboratory parameters, it was found that: the level of MMP-9 was higher in the group of patients with postoperative recurrence of AF - 186 ± 26.9 ng / ml and 241 ± 23.4 ng / ml, $p < 0.05$ respectively; the level of TIMP-1 and $\text{I}^2\text{TIIK-I}$ also significantly differed in the studied groups, with a tendency to increase in the group with post-operative relapse AF. Thus, the TIMP-1 level in the non-recurrence group was 140.6 ± 40.3 ng / ml versus the relapse group - $152.744.9$ ng / ml, $p < 0.05$ and the level was $\text{I}^2\text{TIIK-I}$ 92.5 ± 24.4 ng / ml and 164.4 ± 28.8 ng / ml, respectively, $p < 0.05$.

It was found that inflammation markers (SRP, TNF-a, IL-6) also had significant differences between groups, with a tendency to increase in the group with postoperative recurrence of AF. Thus, the PSI level in the group without relapse was

1.9±0.9 mg / l compared to the relapse group - 2.91 mg / l, $p < 0.05$. The level of TNF- α in the non-recurrence group was 4.5±2.7 pg / ml and 6.84 pg / ml, respectively, $p < 0.05$. The level of IL-6 was also significantly higher in the group of patients with post-operative recurrence of AF. Thus, in the non-recurring group, the level of IL-6 was 4.6±2.9 pg / ml versus the relapse group - 7.4±4.5 pg / ml. It should be noted that there are no significant differences between groups by gender, age, peculiarities of medication therapy in the development of late recurrence of atrial fibrillation in the postoperative period.

According to the results of the observation, it was shown that the course of the early postoperative period in patients undergoing radiofrequency ablation was excellent. It should be noted a significant number of episodes of atrial fibrillation (up to 11.5 %) during the second day of the postoperative period and up to 30 days. In the group with paroxysmal AF, the percentage of early relapse was minimal and amounted to 2 (6.7 %) patients. Somewhat higher was the percentage of relapse in the group with persistent form of AF 3 (9.4 %) patients. The highest number of early relapses was observed in patients with prolonged-release form of AF 5 (14.3 %) patients and chronic form of AF 5 (15.2 %) patients.

In the remote postoperative period, the total number of relapses was 27.3 %. In the group with paroxysmal AF, the percentage of relapse was minimal and amounted to 3 (10 %) patients. Somewhat higher was the percentage of relapse in the group with the persistent form of AF - 5 (15.6 %) patients. The highest number of relapses in the distant period was noted in patients with long-acting form of AF 8 (22.9 %) patients and chronic form of AF 9 (27.3 %) patients.

In this study, for the first time, the dependence of the effectiveness of surgical intervention on the level of serum parameters of fibrosis and inflammation was shown. The MMP-9 score was maximal in patients with a chronic form of AF, and was significantly different not only from the comparison group, but also from patients with paroxysmal AF, but also with the persistent AF form. The level of TIMP-1 had a similar relationship - it was significantly higher in groups with prolonged-transient and chronic forms of AF than in the control group and in other groups with pathology, with

the lowest values in the group with paroxysmal AF. The level of RIPP was also significantly higher in the groups with prolonged-release and chronic forms of AF than in the control group and in other groups with pathology, with the highest values in the group with the chronic form of AF. The level of TNF- α in the studied groups was significantly different from the control group. When comparing the values of TNF- α in groups with pathology, patients with prolonged presynthesis and chronic forms of AF significantly differed not only from the control group but also from the group with paroxysmal AF. In the examined patients, the level of CRP significantly differed not only from the control group, but also in groups among themselves - with a high level of CRP were associated patients with a long persistent and chronic forms of AF. IL-6 levels were also significantly higher in all studied groups. Maximal numbers were observed in the groups of patients with prolonged-release and chronic AF.

The data analysis conducted showed the binary variables and the lack of a linear relationship between the individual possible predictors and the risk of AF development; therefore, to assess the likelihood of the development of a recurrence of AF, we chose the method of discriminant analysis and regression model based on the correlation coefficients, whose prediction efficiency lies in the range of 78,6 to 97.8 %.

On the basis of the obtained results, models of prediction of AF treatment effectiveness were developed. It has been shown that by using the classification (discriminant) functions using the above clinical parameters it is possible to retrospectively predict the absence of arrhythmia recurrence in 91 of the 93 patients, relapse in 2 years - in 8 out of 10, in 7 days - in 11 of 14, the absence of effect - in 9 out of 11 patients. Taking into account the given data, having determined the severity of AF and the level of structural changes in the myocardium, we have the opportunity to develop, before the operational stage, an individual treatment strategy for patients with AF, regardless of its form and duration.

An alternative approach to predicting the effect of an operation is to create, on the basis of the correlation coefficients of regression models, depending on the

available clinical parameters from 4 to 9 indicators and the calculation of efficiency indices for each of them.

In daily clinical practice, enzyme indices (MMP-9, ИТТК-I, TIMP-1) and cytokines (CRP, TNF-a, IL-6) and as reference markers for constructing prognostic models should be used to evaluate the efficacy of AF treatment.

Key words: atrial fibrillation, ablation, markers of fibrosis, markers of inflammation.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	21
ВСТУП	25
РОЗДІЛ 1 ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	35
1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез фібриляції передсердь	35
1.2 Електрофізіологічні механізми фібриляції передсердь	40
1.3 Роль фіброзу і запалення у становленні фібриляції передсердь	46
1.4 Імуногістохімічна оцінка фіброзного ремоделювання передсердь ...	61
1.5 Тактика лікування фібриляції передсердь.....	65
1.5.1 Антикоагулянтна терапія	65
1.6 Хірургічні й інтервенційні модифікації лікування фібриляції передсердь	72
1.7 Результати катетерного лікування фібриляції передсердь	82
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	92
2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу	92
2.2 Клінічна характеристика хворих	94
2.3 Методи дослідження.....	110
2.3.1 Ехокардіографічне дослідження.....	112
2.3.2 Тривале моні торування ЕКГ за Холтером.....	114
2.3.3 Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки	117
2.3.4.Черезстравохідна ехокардіографія (ЧС ЕхоКГ)	117
2.3.5 Спіральна комп'ютерна томографія ангиографія лівого передсердя і легневих вен (СКТАГ)	118
2.3.6 Ангіографія коронарних артерій	119
2.3.7 Оцінка сироваткових маркерів фіброзу	119
2.3.8 Оцінка сироваткових маркерів запалення	121
2.3.9 Шкала оцінки ефективності радіочастотних катетерних	

	19
абляцій	122
2.3.10. Визначення якості життя пацієнтів	123
2.4 Технологія катетерних абляцій	126
2.4.1 Картування.....	128
2.4.2 Процедура етапної модифікації електрофізіологічного субстрату.....	129
2.4.3 Спостереження і пізній післяопераційний період	132
2.5 Статистична обробка матеріалу	132
РОЗДІЛ 3 ПОКАЗНИКИ ФІБРОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ	
	134
3.1 Характеристика показників залежно від форми фібриляції передсердь	134
3.2 Характеристика показників залежно від кардіальної патології	143
3.2.1 Ехокардіографічні показники у досліджуваних групах 157	
РОЗДІЛ 4 ВПЛИВ РАДІОЧАСТОТНОГО СТРУМУ НА НОРМАЛІЗАЦІЮ РИТМУ ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ....	
	175
4.1 Аритмічний анамнез	175
4.2 Кінцеві точки катетерних абляцій.....	183
4.3 Абляційне купірування аритмії	186
4.3.1 Етапність відновлення синусового ритму	190
4.3.2 Вагусні ефекти	193
4.4 Результати, отримані під час оперативного втручання	195
4.5 Перебіг післяопераційного періоду.....	196
4.6 Аритмогенні ефекти	202
4.7 Повторні процедури.....	206
4.8 Ефективність оперативного втручання.....	208
4.9 Предиктори рецидиву фібриляції передсердь.....	213
4.10 Оцінка ефективності катетерної радіочастотної абляції фібриляції передсердь	222

4.11 Роль розмірів лівого передсердя в оцінці подальшого прогнозу ефективності катетерної радіочастотної абляції	224
4.12 Оцінка ефективності якості життя	226
4.12.1 Фізичне функціонування (ФФ).....	228
4.12.2 Критерій рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (РФФ)	229
4.12.3 Критерій інтенсивності болю та його вплив на працездатність....	230
4.12.4 Критерій загального стану здоров'я	231
4.12.5 Критерій життєвої активності.....	232
4.12.6 Критерій соціального функціонування.....	233
4.12.7 Критерій рольового функціонування.....	234
4.12.8 Критерій психічного здоров'я	235
РОЗДІЛ 5 ЗВ'ЯЗОК ФІБРОЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ ЗІ СТРУКТУРНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ МІОКАРДА.....	238
РОЗДІЛ 6 ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ	272
РОЗДІЛ 7 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	295
ВИСНОВКИ	320
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	322
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	323

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

ААП	– антиаритмічні препарати
ААТ	– антиаритмічна терапія
АВ	– атріовентрикулярний
АГ ЛВ	– ангиографія легневих вен
АГ	– артеріальна гіпертензія
АКШ	– аортокоронарне шунтування
АТ	– артеріальний тиск
ВНС	– вегетативна нервова система
ВПВ	– верхня порожниста вена
ВСЕФД	– внутрішньосерцеве електрофізіологічне дослідження
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ГКМП	– гіпертрофічна кардіоміопатія
ГС	– гангліонарне сплетення
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ДПД	– діастолічний потенціал дії
ДХ	– довжина хвилі
ЕВС	– електрична вісь серця
ЕГ	– електрограма
ЕКГ	– електрокардіографія
ЕКС	– електрокардіостимуляція
ЕМЕС	– етапна модифікація електрофізіологічного субстрату
ЕРП	– ефективний рефрактерний період
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЕхоКС	– ехокардіоскопія
ЗСЛП	– задня стінка лівого передсердя
ЗСЛШ	– задня стінка лівого шлуночка
ЗСН	– застійна серцева недостатність
ЗХС	– загальний холестерин

ІА	–	індекс атерогенності
ІЛ	–	інтерлейкін
ІММЛШ	–	індекс маси міокарда лівого шлуночка
ІМТ	–	індекс маси тіла
ІФА	–	імуноферментний аналіз
ІХС	–	ішемічна хвороба серця
КА	–	коефіцієнт атерогенності
КВГ	–	коронаровентрикулографія
КДО	–	кінцевий діастолічний об'єм
КДР	–	кінцевий діастолічний розмір
КМЦ	–	кардіоміоцити
КРЧА	–	катетерна радіочастотна абляція
КС	–	коронарний синус
КСО	–	кінцевий систолічний об'єм
КСР	–	кінцевий систолічний розмір
КФА	–	комплексна фракціонована активність
КФБ	–	кардіофібробласти
ЛВ	–	легенева вена
ЛВЛВ	–	ліва верхня легенева вена
ЛНЛВ	–	ліва нижня легенева вена
ЛП	–	ліве передсердя
ЛПВЩ	–	ліпопротеїди високої щільності
ЛПДНЩ	–	ліпопротеїди дуже низької щільності
ЛПНЩ	–	ліпопротеїди низької щільності
ЛШ	–	лівий шлуночок
МКС	–	міокардитичний кардіосклероз
ММЛШ	–	маса міокарда лівого шлуночка
ММП	–	матриксна металопротеїназа
МНВ	–	міжнародне нормалізоване відношення
МПП	–	міжпередсердна перегородка

МСКТ	– мультиспіральна комп'ютерна томографія
МШП	– міжшлуночкова перегородка
НПВ	– нижня порожниста вена
ПВЛВ	– права верхня легенева вена
ПД	– потенціал дії
ПЕ	– передсердна екстрасистолія
ПКМ	– позаклітинний матрикс
ПНЛВ	– права нижня легенева вена
ПП	– праве передсердя
ППД	– пізня постдеполяризація
ППТ	– площа поверхні тіла
ПТ	– передсердна тахікардія
ПШ	– правий шлуночок
РЕФ	– рольове функціонування, зумовлене емоційним станом
РП	– рефрактерний період
РПД	– рання постдеполяризація
РФФ	– рольове функціонування, зумовлене фізичним станом
СКТ	– спіральна комп'ютерна томографія
СКТАГ	– спіральна комп'ютерна томографія ангиографія
СРП	– С-реактивний протеїн
ССС	– серцево-судинна система
СССВ	– синдром слабкості синусового вузла
СФ	– соціальне функціонування
ТГ	– тригліцериди
ТІМП	– тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ
ТРП	– тахікардитичне ремоделювання передсердь
УО	– ударний об'єм
ФВ	– фракція викиду
ФК	– функціональний клас
ФНП-α	– фактор некрозу пухлин-альфа

ФП	– фібриляція передсердь
ФФ	– фізичне функціонування
ХМЕКГ	– холтеровське моніторування електрокардіограми
ХСН	– хронічна серцева недостатність
ЦТПК-I	– С-кінцевий пропептид колагену I типу
ЧСЕхоКГ	– черезстравохідна ехокардіографія
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ЯЖ	– якість життя
ANP	– передсердний натрійуретичний пептид
BNP	– мозковий натрійуретичний пептид

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Фібриляція передсердь (ФП) є найбільш поширеним стійким порушенням ритму серця. Так, за даними Фрамінгемського дослідження, поширеність ФП у загальній популяції становить від 1 до 2 % і збільшується з віком від 0,4 % у віці 40–50 років до 15 % у віці 80 років, набуваючи епідемічного характеру [353.]. Це робить її однією з найважливіших медико-соціальних проблем ХХІ ст. Тільки в США нараховується 3,4 млн пацієнтів з ФП, і кожного року реєструється від 200 до 400 тис. нових випадків ФП [93]. Екстраполюючи дані цього дослідження на населення України (45,5 млн чоловік) із розрахунку 126 нових випадків на 100 тис. населення, можна вважати, що в Україні щороку виникає 57 тис. нових випадків ФП.

Природний перебіг ФП асоційований не тільки з різким зниженням якості життя, а й з 2–7-кратним збільшенням ризику розвитку церебральних тромбоемболій, серцевої недостатності та загальної смертності. Пацієнти змушені приймати постійну антиаритмічну й антикоагулянтну або дезагрегантну терапію з дуже обмеженою ефективністю та безпечністю [80].

Відомо, що ФП спостерігається при різних захворюваннях серцево-судинної системи (артеріальної гіпертонії, ішемічної хвороби серця), які відрізняються етіологічними механізмами, патогенезом, гемодинамічними порушеннями, ремоделюванням міокарда [115]. Незважаючи на велику кількість досліджень, проведених у даному напрямку, більшість з них направлена на прогнозування ризику ускладнень ФП. Проте відкритим залишається питання первинної та вторинної профілактики ФП й визначення оптимального, індивідуального, структурно-обґрунтованого шляху лікування. Можливо, недостатнє розуміння патофізіологічних механізмів аритмії обмежує можливості клініцистів в прогнозуванні виникнення та рецидивування ФП [182].

Останніми роками висловлюються гіпотези, що в основі патофізіологічних механізмів ФП активну участь можуть брати чинники системного запалення, яке супроводжується розвитком інтерстиціального фіброзу в міокарді, збільшенням його діелектричних показників. У літературі зустрічаються поодинокі дослідження, які підтверджують ці припущення. Так, клітинна запальна інфільтрація і визначення підвищення рівня інтерстиціального колагену в міокарді передсердь у хворих із ФП значно перевищувала таку в осіб без ФП [195].

Однак в сучасних дослідженнях зустрічаються неповні дані щодо питання ролі запалення у генезі фібриляції передсердь та проблеми кардіального фіброзу. Крім того, наявні на сьогодні день дані дуже рідко підтверджені гістологічними дослідженнями тканин серця, і тим більше імуногістохімічними дослідженнями міокарда з використанням мічених моноклональних антитіл, під час яких відбувається визначення рівня продукції цитокінів і маркерів фіброзу безпосередньо в тканинах [311].

Залишається, як і раніше, незрозумілим, чи є запалення і фіброз наслідком кардіальної патології або одним з її пускових механізмів. Також не до кінця зрозуміло, яку роль у визначенні ФП, ІХС та АГ відіграють сироваткові й тканинні маркери фіброзу і запалення, їх взаємозв'язок зі структурно-функціональним та електричним ремоделюванням міокарда, і наскільки в клінічній практиці можливо і доцільно визначення даних показників для уточнення ступеня вираженості захворювань і ризику їх подальшого прогресування. Немає переконливих даних про можливість їхньої участі в прогнозуванні перебігу фібриляції передсердь у пацієнтів з різними нозологіями [205].

Тому з урахуванням вищенаведеного актуальним стає на догоспітальному етапі вивчення патофізіологічних механізмів фібриляції передсердь, для чого слід визначити ступінь структурно-функціонального ремоделювання міокарда лівого передсердя залежно від стану фіброзу та запалення. Це дасть змогу вирішення можливості первинної та вторинної профілактики, підбору

індивідуального плану лікування та розробки методики оптимального відбору пацієнтів для оперативного втручання, прогнозування рецидивів ФП у безпосередньому та віддаленому післяопераційному періоді, визначення ефективності методики, а також визначення факторів, що впливають на загальну ефективність катетерної радіочастотної абляції (КРА) фібриляції передсердь [190].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України в межах виконання науково-дослідної роботи «Розробити систему медико-психологічної експертизи та медико-психологічної реабілітації при надзвичайних ситуаціях та аваріях на транспорті» (№ державної реєстрації 0115U001319, строки виконання 2015–2017 рр.) та «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822, строки виконання 2016–2019 рр.). Автор є співвиконавцем вказаних тем.

Мета дослідження: на основі дослідження механізмів ініціації та підтримки фібриляції передсердь і ролі фіброзу та запалення встановити патогенетичні особливості структурно функціонального ремоделювання міокарду ЛП. Розробити патогенетично обґрунтовану методику лікування та визначити її клінічну ефективність.

Завдання дослідження:

1. Дослідити механізми ініціації та підтримки фібриляції передсердь, вивчити патофізіологічні механізми структурного ремоделювання позаклітинного матриксу кардіоміоцитів передсердь.

2. Дослідити взаємозв'язок між сироватковим рівнем маркерів фіброзу і запалення й структурно-функціональним та електричним ремоделюванням міокарда лівого передсердя.

3. Виявити ультраструктурні зміни міокарду передсердь на основі тривимірного електрофізіологічного ендокардіального ремоделювання.

4. Встановити особливості і механізми взаємодії ММП-9 сироватки крові та її основного інгібітору ТІМП-1 з СРП, ІЛ-6, ліпідним обміном у сироватці крові пацієнтів при різних патогенетичних варіантах та клінічних формах ФП.

5. Оцінити прогностичне значення впливу маркерів фіброзу, запалення і параметрів структурно-функціонального ремоделювання міокарда лівого передсердя на ініціацію, підтримку і прогресування фібриляції передсердь та дисбалансом вегетативної інервації.

6. Оцінити прогностичне значення маркерів фіброзу, запалення і параметрів структурно-функціонального ремоделювання міокарда лівого передсердя щодо ефективності інтраопераційного відновлення синусового ритму та його стабілізацію у віддаленому післяопераційному періоді.

7. Розробити методику лікування фібриляції передсердь залежно від структурно-функціональних змін міокарда.

8. Вивчити клінічну ефективність методики у пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь.

9. Вивчити показники якості життя у пацієнтів з фібриляцією передсердь у віддаленому післяопераційному періоді залежно від обсягу проведеного оперативного втручання.

Об'єкт дослідження – функціональні і структурні зміни міокарда лівого передсердя при різних патогенетичних варіантах та клінічних формах ФП.

Предмет дослідження – механізми ініціації та підтримки фібриляції передсердь, роль маркерів фіброзу та запалення в визначенні структурно-функціонального та електричного ремоделювання міокарда лівого передсердя.

Методи дослідження. Для досягнення мети даної роботи були використані наступні методи: тривимірне електроанатомічне реконструювання міокарду передсердь, метод ПЛР, електрофізіологічні, біохімічні, функціональні та статистичні методи.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено наукові дані, які підтверджують взаємозв'язок рівня сироваткових маркерів фіброзу та запалення зі структурним ремоделюванням міокарда у пацієнтів з фібриляцією передсердь.

Проаналізовано зв'язок ФП з супровідною кардіальною патологією (артеріальна гіпертонія, ішемічна хвороба серця та серцева недостатність), показано взаємозв'язок між структурним та електрофізіологічним ремоделюванням міокарда лівого передсердя (ЛП).

За допомогою методів імуноферментного аналізу виявлено підвищення показників фіброзу (ММП-9, PСP, ТІМП-1) та запалення (СРП, ФНП- α , ІЛ-6) у пацієнтів з ізольованою формою ФП та на фоні супровідної кардіальної патології.

Вперше за допомогою методів внутрішньосерцевого електрофізіологічного дослідження серця, використовуючи аналіз параметрів внутрішньосерцевої активності та тривимірної електроанатомічної моделі серця, визначено ступінь електричного ремоделювання ЛП. Методами математичної (статистичної) обробки даних, виявлено тісні взаємозв'язки між структурними, імуноферментними та електрофізіологічними показниками. Знайдено залежність між ступенем тяжкості ФП, рівнем загального холестерину і ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та лінійними розмірами ЛП і легеневих вен. Виявлено підвищення рівня загального холестерину, ЛПВЩ та лінійних розмірів ЛП залежно від тяжкості хворого за шкалою EHRA.

Показані кореляційні зв'язки між рівнем ензимів і цитокінів, клінічними індексами та структурними параметрами ЛП та легеневих вен. Дилатація порожнин ЛП та збільшення лінійних розмірів легеневих вен пов'язане з підвищенням рівня ензимів (ММП-9, PСP, ТІМП-1) та цитокінів (СРП, ФНП- α , ІЛ-6). Розроблена неінвазивна методика прогнозування ефективності оперативного втручання залежно від структурних параметрів ЛП та рівня сироваткових маркерів фіброзу та запалення.

Результати дослідження дозволяють зробити вклад у комплексне розуміння патофізіологічних механізмів структурного розвитку та підтримки ФП. Підвищення сироваткових рівнів ензимів та цитокінів прямо корелює зі

структурно-функціональним ремоделюванням міокарда лівого передсердя, що дозволяє розширити сучасну концепцію електричного ремоделювання таким показником, як запально-фіброзне ремоделювання. Таким чином, рівень маркерів фіброзу та запалення можна вважати ключовими показниками ризику, що впливають на виникнення, підтримку та прогресування ФП і є предикторами супровідної кардіальної патології.

Практичне значення отриманих результатів. Сьогодні найсучаснішим напрямком у лікуванні більшості захворювань є індивідуальний персоналізований підхід. Основою такого підходу є розуміння патогенезу. Виявлений зв'язок маркерів фіброзу та запалення з клінічною формою ФП і рівнем структурно-функціонального ремоделювання міокарда з використанням математичних схем і моделей аналізу даних дозволяє виконувати прогнозування обсягу, інтраопераційної ефективності оперативного лікування, а також можливості рецидиву ФП ще на догоспітальному етапі. Розуміння обсягу оперативного втручання дозволяє чітко планувати і розраховувати як годинні параметри оперативного втручання, так і рентген-навантаження як на пацієнта, так і на персонал.

Отримані дані дозволяють рекомендувати до використання показники ензимів (ММП-9, ЦТПК-1, ТІМП-1) і цитокінів (СРП, ФНП- α , ІЛ-6) як опорні маркери для розробки персоналізованого лікування пацієнтів з ФП у клінічній практиці. Основні положення роботи планується ввести в навчальний та лікувальний процес у закладах відповідного профілю.

Вищевказаний рівень ефективності було досягнуто за допомогою наступних розробок:

1. Патент України № 130460, МПК (2018.01) «Спосіб хірургічного лікування тривало персистуючої форми фібриляції передсердь за Горячим О. В.». Горячий О. В., винахідник; ДУ «Одеський Національний медичний університет» МОЗ України, патентовласник. Заява № u 2018 06156; заявлено 04.06.2018 р, опубліковано 10.12.2018 р., бюл. № 23. (Автор розробив

проект і дизайн дослідження, здійснив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування)

2. Патент України № 130461, МПК (2018.01) «Спосіб лікування хронічної форми фібриляції передсердь за Горячим О. В.». Горячий О. В., винахідник; ДУ «Одеський Національний медичний університет» МОЗ України, патентовласник. Заява № u 2018 06159; заявлено 04.06.2018 р., опубліковано 10.12.2018 р., бюл. № 23. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування)

3. Патент України № 127474, МПК (2018.01) «Спосіб лікування пароксизмальної форми лівопередсердного тріпотіння передсердь». Гоженко А. І., Карпенко Ю. І., Горячий О. В., Горячий В. В., Левченко О. М. винахідники; Гоженко А. І., Карпенко Ю. І., Горячий О. В., Горячий В. В., Левченко О. М. патентовласники. Заява № а 2016 09858; заявлено 04.12.2017 р., опубліковано 10.08.2018 р., бюл. № 15. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування)

4. Патент України № 132584, МПК (2018.01) «Спосіб лікування фібриляції передсердь, резистентної до медикаментозної терапії». Гоженко А. І., Карпенко Ю. І., Горячий О. В., Горячий В. В., Левченко О. М. винахідники; Гоженко А. І., Карпенко Ю. І., Горячий О. В., Горячий В. В., Левченко О. М. патентовласники. Заява № а 2016 09858; заявлено 04.12.2017 р., опубліковано 10.08.2018 р., бюл. № 15. (Автор розробив проект і дизайн дослідження, здійснив набір матеріалу, його статистичну обробку, написання та редагування).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати отриманих досліджень впроваджені в практичну діяльність Регіонального центру кардіохірургії на базі Одеської обласної клінічної лікарні, в клінічну практику відділення серцево-судинної хірургії на базі Одеської обласної дитячої лікарні, матеріали дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі зі студентами, лікарями-інтернами та клінічними ординаторами у

вигляді рекомендацій кафедри патофізіології Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею здобувача. При плануванні, організації і проведенні досліджень по всіх розділах роботи частка особистої участі автора становила не менше 80 %. Автором самостійно проведено аналіз літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження і комплекс діагностичних методів для реалізації поставлених завдань, основні принципи методики етапного катетерного усунення ФП, обстеження та відбір хворих з фібриляцією передсердь для процедури, хірургічне лікування цих пацієнтів, а також післяопераційне лікування. Визначено критерії включення і виключення, на підставі яких сформована група з 210 пацієнтів для проведення дослідження. У кожного з них отримано інформовану згоду на участь в дослідженні. Здійснено спостереження за пацієнтами, проведення тривалого моніторингу ЕКГ і артеріального тиску, електрофізіологічного дослідження серця, а також створення комп'ютерної бази, виконано статистичну обробку результатів. Особисто проведено статистичний аналіз та інтерпретацію даних, результати яких опубліковано в наукових виданнях. Автор не запозичив ідеї та розробки співавторів публікацій.

Матеріали, положення та висновки кандидатської дисертації здобувача не використовувалися при написанні докторської дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і окремі фрагменти роботи були представлені та обговорені на 5 наукових конференціях (1 з яких була закордонною), конгресі та симпозіумі.

1. Lisobey V. A., Kulbida M. P., Ponomarenko A. N., Badiuk N. S., Goryachiy A. V. Questionnaires in revealing the risk factors of cardio-vascular diseases in seafarers. *Maritime Medicine – an International Challenge : 11th International symposium on maritime health: book of abstracts* (Odessa, Ukraine, 06–10 of Sept. 2011). Odessa, 2011. P. 70.

2. Гоженко А. И., Лисобей В. А., Бадюк Н. С., Ефременко Н. И., Горячий А. В. Показатели профессионального здоровья летчиков и авиадиспетчеров

гражданской авиации. *Проблемы гармонизации и консолидации системы медико-санитарного обеспечения авиации, врачебно-летной экспертизы, подготовки и повышения квалификации авиационных врачей гражданской авиации государств-участников Соглашения о гражданской авиации и об использовании воздушного пространства и пути их решения*: сб. матер. Междунар. конф. и засед. 32-го (7-го выездного) координационно-консультативного авиамедицинского совета Межгосударственного авиационного комитета (Киев, 17–21 сент. 2012 г.). 2012. С. 19–25.

3. Гоженко А. И., Петров В. А., Горячий О. В. Варіабельність серцевого ритму як метод оцінки стану вегетативної нервової системи у пацієнтів із обтяженим алкогольним анамнезом. *Медицинские инновационные технологии профилактики профессиональных и профессионально-обусловленных заболеваний на транспорте*: сб. тезисов междунар. науч.-практ. конф. (Одесса, 25–26 апр. 2013 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2013. С. 12–15.

4. Поветкіна Т. М., Горячий О. В. Особливості показників варіабельності серцевого ритму у практично здорових чоловіків. *Медицина транспорта – 2015*: сб. матер. III Международного конгресса (Одесса, 15–17 сент. 2015 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2015. С. 163–164.

5. Ковалевская Л. А., Загородняя Л. И., Горячий А. В. Применение препарата «трентал» у больных с хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической и гипертонической болезни сердца. *XIV чтения В. В. Подвысоцкого*: бюллетень матер. науч. конф. (Одесса, 27–28 мая 2015 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2015. С. 100–102.

6. Гоженко А. И., Карпенко, Ю. И., Левченко, Е. М., Горячий, А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы-9. *XVI чтения В. В. Подвысоцкого*: бюллетень матер. науч. конф. (Одесса, 18–19 мая 2017 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2017. С. 84–85.

7. Гоженко А. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий, В. В. Роль ММП-9 в прогрессировании фибрилляции предсердий. *Патофизиология почек и*

водно-солевого гомеостаза: сб. материалов науч.-практ. конф. (Одесса, 15–16 февр. 2018 г.). Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 78–79.

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 37 наукових праць: 30 статей (із яких у закордонних виданнях 19 та у фахових виданнях з переліку ДАК України – 11), 4 патенти України, 7 матеріалів міжнародних та вітчизняних конференцій, симпозіумів, з’їздів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 319 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 59 таблицями і 120 рисунками. Складається зі вступу, 6 розділів, аналізу й узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 382 найменування, із них 331 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЕЛЕКТРОФІЗІОЛОГІЧНОГО
ЛІКУВАННЯ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Епідеміологія, етіологія та патогенез фібриляції передсердь

Сучасна аритмологія є одним з найперспективніших напрямків кардіології, який швидко розвивається, що зумовлено високою поширеністю й актуальністю порушень серцевого ритму. Дані світової статистики [49, 79] свідчать про те, що фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше після екстрасистолії [44, 98] і небезпечне для життя порушення ритму серця. За різними даними, вона реєструється у 0,4–2 % дорослого населення [3, 7, 17, 31, 104, 111, 129, 143, 166, 171].

За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ФП подвоюється з кожним десятиліттям життя: в 50–59 років зустрічається в 0,5 % загальної популяції, у осіб старше 65 років – від 1–2 до 5 %, а у віці 80–89 років – майже в 9 % випадків [129, 143]. Крім того, відомі певні відмінності, пов'язані зі статтю. Так, було виявлено, що до 75 років ФП частіше зустрічається у чоловіків, а після 75 років 60 % хворих з ФП – жінки [174].

Як правило, поява ФП значно погіршує стан хворих. За даними S. B. Olsson et. al., ФП різко зменшує толерантність до фізичного навантаження, викликає зниження або втрату працездатності, погіршення якості життя і зниження очікуваної тривалості життя, що, в першу чергу, пов'язано з розвитком серйозних ускладнень [125].

Часті ускладнення і смертність від ФП зумовлені двома факторами: по-перше, схильністю до тромбоутворення і подальших системних тромбоемболій, по-друге, втратою систолічної функції передсердь, формуванням з часом аритмогенної кардіоміопатії, з подальшим посиленням серцевої недостатності.

За даними Фремінгемського дослідження [4], 20,6 % пацієнтів з ФП страждали на серцеву недостатність порівняно з 3,2 % без ФП [38]. Ризик виникнення ішемічних інсультів у пацієнтів, які не отримують лікування фібриляції передсердь, зростає до 35 % [134].

Хронічна серцева недостатність розвивається у 60–70 % пацієнтів з ФП [169]. У дослідженні Manitoba Follow – Up Study за результатами 44-річного спостереження за 3983 льотчиками було показано, що у разі розвитку у них ФП ризик виникнення застійної серцевої недостатності зростав утричі [4]. Під час нападу ФП, у зв'язку зі зниженням коронарного кровотоку на 40 %, можливе виникнення стенокардії і субендокардіальної ішемії, аж до розвитку інфаркту міокарда [143]. Приблизно на 20 % знижується кровотік в нирках і головному мозку [114].

За даними реєстра хірургії коронарних артерій, до 0,6 % пацієнтів з атеросклерозом коронарних судин страждають на ФП [186]. Поширеність ФП у пацієнтів з мітральними вадами серця варіює від 30 до 84 % [36, 128].

Важливим є те, що у жінок ускладнення, зумовлені наявністю ФП, розвиваються частіше [25]. За даними Копенгагенського дослідження, що включило 29 310 осіб (у тому числі 2760 пацієнтів з документально підтвердженою ФП), ризик розвитку ішемічного інсульту у жінок з ФП в 4,6 разу, а смертність в – 2,5 разу вища, ніж у чоловіків [125]. Науково доведених пояснень цьому поки немає, але існує гіпотеза, що настільки високий ризик тромбоемболій у жінок пов'язаний із статевими особливостями системи згортання крові [19].

Інтерполюючи на загальні дані, тромбоемболічні ускладнення є причиною летального кінця приблизно у 25 % хворих [31]. В цілому, ймовірність виживання за 7 років становить 38 % для пацієнтів з ФП і 80 % – з синусовим ритмом [104]. Найвищим відсоток смертності у пацієнтів з ФП виявився протягом першого року, коли ФП була діагностована вперше [200]. У більшості випадків ФП є вторинною, тобто зумовленою захворюванням. Але, принаймні, в 1/3 випадків етіологію ФП встановити не вдається. Таку аритмію, як відомо,

позначають терміном «ідіопатична» (первинна). Припускають, що в значній частині випадків ідіопатична ФП спадково зумовлена [77], ймовірно, виникає при зміні тону вегетативної нервової системи, порушеннях окиснювальних процесів, наявності запалення, внаслідок передсердного ремоделювання й електричної нестабільності міокарда [60]. Однак і при вторинній ФП не виключаються вищенаведені компоненти.

Про значну роль спадковості у розвитку ФП одними з перших заявили Н. Gould et al. Вони припустили спадкову природу ФП в кількох поколіннях однієї сім'ї, спостереження за якою тривало протягом 36 років [162]. Основна кількість публікацій про генеалогію миготливої аритмії припадає на 90-ті роки ХХ ст. У цих роботах описуються окремі сім'ї, серед кількох членів яких спостерігалися ФП і/або тріпотіння передсердь [105]. Т. Tikanoja et al. (1998) опублікували дані спостереження за розвитком сімейної ФП у 2 ембріонів на 23 і 25 тиж. внутрішньоутробного розвитку. Обидві дитини народилися з триваючою ФП [95].

За даними Фремінгемського дослідження [131], ФП у батьків збільшує ризик розвитку її для нащадків. Пріоритет у постулюванні аутосомно-домінантної моделі ФП належить J. Girona et al. [197]. Вони представили 2 сім'ї, в яких 20 із 70 обстежених мали пароксизмальну або постійну форму ФП.

Молекулярні дослідження ФП зосереджені переважно в 2 напрямках: 1) виявлення генів, мутації в яких призводять до виникнення аритмії (спадкування таких аритмій здійснюється за класичним менделевським типом); 2) вивчення поліморфізму різних генів, так званих генів схильності, або генів-кандидатів. Скринінг генів схильності, вивчення їхнього поліморфізму – найважливіший напрямок сучасної генетики. Мета цих досліджень – ідентифікувати не тільки тригерні фактори, відповідальні за виникнення гострих форм ФП, а й фактори, відповідальні за її хронізацію. Обмежені успіхи в терапії ФП частково зумовлені недостатнім розумінням її молекулярної патофізіології.

У певних випадках спадкова ФП може бути наслідком мутацій у відповідних генах іонних каналів з подальшим порушенням тривалості та

конфігурації потенціалу дії міоцитів. Такі захворювання зараховують нині до каналопатій, або електричних хвороб міокарда. Основним проявом цих захворювань є аритмії за відсутності структурних змін у міокарді. Встановлена відносна асоціація спадкової ФП з іншими генними порушеннями: синдромом подовженого інтервалу QT, дилатаційною кардіоміопатією, гіпертрофічною кардіоміопатією, синдромом WPW. У 2002 р. E. A. Sparks et al. [176] доповіли результати 40-річного спостереження за дев'ятьма поколіннями однієї сім'ї зі спадковою кардіоміопатією. У 106 осіб з 325 обстежених була виявлена ФП.

Незважаючи на те, що патофізіологія ФП вивчалася в багатьох дослідженнях, її механізм залишається зрозумілим лише частково. За даними ряду авторів, виявлені деякі особливості, що сприяють розвитку фібриляції передсердь. В основі патогенезу ФП нині лежать гемодинамічні, електрофізіологічні та метаболічні процеси. Всі зазначені фактори здатні призвести до структурного ремоделювання передсердь, внаслідок якого розвивається і прогресує ФП [1].

Патогенез аритмії повністю не вивчений і, ймовірно, є багатофакторним. Останні електрофізіологічні дослідження довели, що дія тригерних ектопічних фокусів на схильні субстрати і, як наслідок, активація поодиноких або множинних вогнищ повторного входу вели до появи ФП [271]. Крім того, до факторів патогенезу належать, насамперед, навантаження об'ємом і тиском у порожнинах серця, гормональні, токсичні фактори, оксидантний стрес. Останніми роками до цього переліку включено запалення і фіброз [362]. Звичайні теорії патогенезу зосереджені на наявності множинних вогнищ рі-ентрі, які виникають у передсердних кардіоміоцитах, що працюють асинхронно, і проводять хвилю збудження з різною швидкістю через тканини з різними рефрактерними періодами [127].

Розвиток ФП призводить до структурних і електричних змін в передсердях, цей процес відомий під назвою ремоделювання. Такі зміни, у свою чергу, надалі підвищують вірогідність рецидивування ФП і хронізацію цієї аритмії. «Фібриляція передсердь породжує фібриляцію передсердь» [361]. За даними

деяких авторів, електричне ремоделювання починається вже через кілька годин після початку ФП, тоді як структурні зміни розвиваються через кілька тижнів [191].

Крім того, за останніми даними, вважається, що крім порушення електричної активності, ремоделювання міокарда і, як наслідок, його гіпертрофія і подальша дилатація, імунне запалення і кардіальний фіброз є одними з ключових аспектів у патофізіології ФП [16, 181]

Останнім часом також зростає інтерес до ролі запальних процесів у патогенезі фібриляції передсердь, починаючи від перших проявів аритмії і закінчуючи такими серйозними ускладненнями, як інсульт та периферичні емболії, при тому, що процеси запалення і фіброзу інтимно пов'язані між собою [212].

Запальні інфільтрати спостерігалися в передсердях як у пацієнтів з ФП, так і у піддослідних тварин [267]. Проте, ще належить повністю з'ясувати, як саме запалення і фіброз пов'язані з розвитком структурного ремоделювання міокарда, що стає субстратом у розвитку ФП.

Інформація про те, що ФП тісно пов'язана із запаленням, з'явилася досить давно. Спочатку вона стала результатом спостереження за пацієнтами з такими запальними захворюваннями, як перикардит, міокардит і посткардіотомний синдром [196]. Про внесок запального каскаду в дебют ФП можна судити за високою частотою ФП в післяопераційному періоді після операцій на серці [80, 142, 277]. Інші дослідження показали, що запалення призводить до «передсердного міокардиту» з подальшими електричними і структурними змінами передсердь, внаслідок чого індукується і підтримується ФП [66]. Також дисфункція ЛП була описана у пацієнтів з підвищеним рівнем СРП, але без ФП. Таким чином, можна припустити, що запалення саме по собі впливає на функцію ЛП [95].

Запалення пов'язане не тільки з дебютом ФП, але і з рецидивами аритмії [66, 240]. За даними Тім Т. Issaci et al., воно також пов'язане з першими пароксизмами ФП, їхніми рецидивами і переходом аритмії в постійну форму [338]. Нарешті,

запалення, як здається, є одним із пускових механізмів у розвитку тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з ФП [165, 189].

У літературі є відомості про те, що серед усіх пацієнтів, госпіталізованих з аритміями, пацієнти з ФП становлять 34,5 % [73, 106]. Крім того, у зв'язку з необхідністю частих повторних госпіталізацій через рецидивування аритмії і розвиток ускладнень, необхідність підбору адекватної антиаритмічної і підтримуючої терапії, тривалого прийому антикоагулянтних препаратів лікування ФП є досить дорогим для держави [73, 75].

Інтерполюючи зазначені дані на Україну, де проживають близько 42 млн осіб, можна зазначити, що потреба в аритмологічній допомозі при фібриляції передсердь становить приблизно 48 тис. пацієнтів.

1.2 Електрофізіологічні механізми фібриляції передсердь

Вивчення електрофізіологічних механізмів ФП як найчастішої надшлуночкової аритмії в сучасній кардіології є одним з першорядних питань, що має велике практичне і теоретичне значення [38, 79, 134]. Серед усіх гіпотез розвитку ФП першою в історичному плані була запропонована саме фокусна теорія, яка була лідером кілька десятиліть на початку ХХ ст. [162]. Протягом тривалого часу ФП частіше розглядалася як результат кількох хаотично мігруючих мікрохвиль в обох передсердях [38, 178]. Фокусний механізм вважався малоімовірним на підставі епікардіального картування у тварин [177] і людей [180].

У ранніх експериментальних роботах ФП була отримана тривалою надчастою електростимуляцією лівого передсердя або локальною аплікацією аконітину [182]. У 1996 р. Р. Jais вперше показав, що класична картина ФП на поверхневій ЕКГ може бути представлена неритмічною і частою, але однорідною і відцентровою активацією з одного фокуса [65]. Водночас М. Haissaguerre сформулював класичні критерії «ектопічної» фібриляції

передсердь [162], показавши, що ФП часто індукується фокусним джерелом, і абляція такого фокусного тригера може рятувати пацієнта від ФП [46, 53].

У 1997 р. Р. Jais повідомив про усунення фібриляції передсердь у дев'яти пацієнтів з частою передсердною ектопією, яка розташовувалась у трьох хворих у правому передсерді та у шести – в легеневих венах [33].

У 1998 р. J. M. Wharton et al. представили 10-річне спостереження за пацієнтом з частими монофокальними пароксизмами ФП, які з часом не трансформувалися в більш дезорганізовані форми, і були радикально усунені радіочастотною абляцією ектопічного вогнища [33].

При дослідженні дев'яти дітей з ФП К. Nanthakumar (2004) виявив її ектопічний генез у 88,9 % випадків [200]. Домінуюче положення за частотою зустрічальності займають фокуси у вічках легеневих вен – до 94 % (за даними М. Haissaguerre) [162]. Найчастіше позавенозним джерелом фібриляції передсердь у дітей був приграничний гребінь [47].

Значний прогрес в розумінні механізму ФП стався після впровадження в клінічну практику електрофізіологічного картування передсердь. Починаючи з 1985 р., ці дослідження проводилися з вивченням індукованої ФП у тварин з незміненими передсердями, і вже тоді експериментально була обґрунтована багатохвильова теорія G. K. Moe [23].

Надалі ці спостереження були підтверджені Z. Wang et al., які виявили зменшення поширення фронтів збудження після введення прокаїнаміду і пропафенону перед відновленням синусового ритму [150]. Згідно цієї класичної теорії, стабільність аритмії безпосередньо залежить від кількості хвиль рі-ентрі. В свою чергу, їхня кількість залежить від маси міокарда, рефрактерного періоду і швидкості проведення в різних ділянках передсердь. Механізм ініціації фібриляції передсердь в більшості випадків невідомий і, швидше за все, є мультифакторним. Якщо в основі фібриляції передсердь лежить рі-ентрі циркуляція, то для її ініціації потрібна ділянка блоку проведення і коротка довжина хвилі активації. Природний процес старіння міокарда, ураження коронарних артерій та інші процеси в передсердях можуть впливати на зміну

гомогенності проведення збудження і тим самим збільшують ймовірність виникнення рі-ентрі [128].

Фібриляція передсердь може з'являтися і в тому випадку, якщо імпульси з поодинокого швидко функціонуючого циклу рі-ентрі стикаються з функціональними блоками проведення в передсерді і формуються ділянки, які не відповідають проведенню 1:1 (так зване «фібриляторне проведення»). Було показано, що час проведення імпульсу, який рухається навколо блоку, має бути достатнім для того, щоб дозволити близько розташованим волокнам міокарда вийти зі стану рефрактерності [67]. На основі цих положень була розрахована довжина хвилі, необхідна для підтримки хаотичного циркулярного руху збудження, що дорівнює швидкості, помноженій на рефрактерний період [175]. Отже, довжина хвилі є основним параметром, що забезпечує індукування і підтримання ФП. Якщо довжина хвилі значна, то їх кількість, що циркулює в передсердях, буде обмеженою, що може спричинити самостійне купірування фібриляції. При відносно коротких хвилях, які підтримують фібриляцію, їх кількість збільшується, що, в свою чергу, призводить до затяжних пароксизмів або переходу ФП в хронічну форму [64].

Наведені положення наводять на думку, що довжина хвилі збудження – не тільки основний електрофізіологічний критерій ФП, але і найбільш уразливий, отже, для усунення і запобігання фібриляції найбільш ефективними мають бути засоби, що збільшують швидкість проведення та ефективного рефрактерного періоду (ЕРП) передсердь. З іншого боку, логічним видається висновок про те, що дегенеративні процеси в передсердях різного генезу призводять не тільки до розвитку вогнищового фіброзу, але і до виникнення електрофізіологічних передумов фібриляції, які зумовлені структурними блокадами проведення збудження. Останнє положення диктує необхідність не тільки коригувати електрофізіологічні показники передсердь, але й усувати або пригнічувати процеси, що призводять до виникнення ФП. Як було виявлено, ФП зумовлена безперервно мінливою комбінацією функціонально залежних затримок проведення збудження по міокарду передсердь, що, в свою чергу, призводить до

дилатації передсердь, їхнього фіброзу і переходу ФП в хронічну форму [64]. Поєднання збільшеного розміру передсердь та зміненої структури кардіоміоцитів спричинює уповільнення проведення збудження на окремих ділянках, що призводить до складних повторно задіяних, множинних, циркулярних ланцюгів проведення, характерних для ФП. Тобто ФП не тільки підтримує сама себе за рахунок функціональних змін, але створює для цього і структурні трансформації міокарда (ремоделювання).

Allessie (1990) висловив думку, що процес ремоделювання – це серія адаптаційних, рефлекторних мембранних, інтрацелюлярних та інтерцелюлярних змін у відповідь на прискорений ритм серця [192]. На електрофізіологічному рівні прискорений ритм призводить до дисперсії рефрактерності, вкорочення рефрактерних періодів, порушення провідності, відсутності адаптації рефрактерності до ритму [128]. Ці зміни викликають вразливість від фібриляції передсердь, сприяють існуванню множинних рі-ентрі і підтриманню фібриляції передсердь.

На клітинному рівні відбувається порушення електролітного балансу, включаючи внутрішньоклітинне зменшення калію, магнію, нерівномірність розподілу катехоламінів у міокарді [79, 134], що сприяє вкороченню ЕРП передсердь, і за наявності внутрішньо- та міжпередсердної блокади часті ектопічні імпульси призводять до виникнення стійкої хвилі збудження. Особливий інтерес являє існування при ФП передсердної дисоціації, зумовленої електролітними порушеннями, що характеризується наявністю одностороннього передсердного ектопічного ритму, незалежно від основного (синусового) ритму. Деякі автори [139] вважають, що зменшення вмісту калію та підвищення вмісту натрію в клітинах сприяють підвищенню збудливості міокарда і появі ектопічних вогнищ. Іони кальцію діють на м'яз серця так само, як іони натрію [191]. При підвищенні їхньої концентрації може виникнути ФП. Вважається, що клітинна мембрана в таких випадках стає менш проникною для іонів калію [176].

Водночас, у ряді досліджень [50] не було виявлено кореляції з розмірами передсердя при ФП, а остання була зумовлена внутрішньопередсердним

уповільненням проведення збудження. Вивчення внутрішньо- і міжпередсердного проведення збудження за допомогою програмованої електростимуляції дозволило отримати нову інформацію про механізми ФП, особливо у пацієнтів з пароксизмальною формою і нормальною тривалістю Р-зубця на ЕКГ, але ці дані лише підтвердили хвильову теорію розвитку і підтримки ФП за рахунок порушення внутрішньо- та/або міжпередсердного проведення [32]. Відзначалося порушення електрофізіологічних властивостей кардіоміоцитів і під впливом вегетативної нервової системи (ВНС).

Ще в 50-х рр. ХХ ст. було описано зв'язок між виникненням ФП і тонусом вегетативної нервової системи [84]. Сьогодні добре відомо, що вагусний і симпатичний вплив модулюють електрофізіологічні характеристики передсердних клітин (тривалість потенціалу дії, рефрактерність і швидкість провідності). Парасимпатичні стимули сприяють виникненню механізму рі-ентрі, а симпатичні – тригерної активності. У багатьох дослідженнях було показано, що виникнення пароксизмів ФП залежить від змін вегетативного тону [51, 79, 99].

Coumel et al. (1978) [143] описав, що закінчення вегетативної нервової системи беруть участь у патогенезі фібриляції передсердь. Наступні роботи Elvan (1995) [35] підтвердили цю гіпотезу.

Schaurte et al. (2000) [44] шляхом стимуляції вегетативних нервових закінчень під час рефрактерного періоду ініціювали часті ектопічні скорочення з легеневих вен і верхньої порожнистої вени, які, в свою чергу, ініціювали фібриляцію передсердь.

Нарешті, Perrone et al. (2004) [147] показали, що у пацієнтів з вегетативною денервацією підтверджено зменшення рецидивів ФП, порівняно з групою контролю.

У своїх клінічних та експериментальних роботах по автономній нервовій системі Coumel (1978) [143] першим виділив дві форми фібриляції передсердь – вагусну й адренергічну. Вагусна форма ФП зустрічається частіше у чоловіків 30–50 років, без структурних захворювань серця, напади частіше вночі, а синусовий

ритм відновлюється вранці. Емоційний стрес не є провокуючим фактором. Адренергічна ж форма фібриляції передсердь частіше зустрічається у пацієнтів з серцево-судинною патологією, виникає частіше вдень, після емоційного або фізичного стресу.

Є дані про синергізм двох частин ВНС у аритмогенезі. Sharifov і Fedorov (2004) [168] вводили ізопротеренол і ацетилхолін в артерію синусового вузла і показали, що ймовірність індукції ФП більше при введенні двох препаратів, порівняно з ізольованим введенням ацетилхоліну. За аналогією, Patterson et al. (2005) [193] показали, що ін'єкції ацетилхоліну і норадреналіну в гангліонарні жирові подушки "fat pads", розташовані поблизу легеневих вен, призводять до запуску тригерної активності з легеневих вен *in vitro*.

Нині виконані численні роботи з мікро- і макроскопічної анатомії автономної нервової системи в передсердях, у тому числі й іннервації легеневих вен [197]. За даними Armour [108], автономні нервові закінчення сконцентровані в гангліонарних сплетіннях навколо легеневих вен.

Chiou et al. [103, 116] визначили, що ці нервові закінчення сконцентровані в «жирових подушках», і катетерна абляція в цих ділянках призводить до ефективної денервації значних ділянок передсердь, але дозволяє зберегти іннервацію шлуночків. При аналізі щільності нервових закінчень по поздовжніх та поперечних осях з'єднання лівого передсердя і легеневих вен не було виявлено домінуючого типу іннервації [177].

Schauerte et al. (2000) [44], використовуючи високочастотну стимуляцію різних ділянок передсердь під час рефрактерного періоду, показали, що фібриляція передсердь успішніше індукується з ділянки вічок легеневих вен, особливо при введенні атропіну. Гіперактивність внутрішньої автономної нервової системи серця сприяє виникненню пароксизмальної і персистуючої форми фібриляції передсердь.

Передсердна ектопічна активність може бути тригерним фактором, який сприяє появі одно- або багатохвильового рі-ентрі, тим самим ініціюючи ФП.

Минущі зміни вагусного тону́су й іше́мія міокарда так само можуть бути ініціюючими факторами [105, 180].

Таким чином, складний, багатofакторний механізм виникнення фібриляції передсердь, супровідне анатомічне ремоделювання серця створюють значні труднощі для усунення даного виду аритмії. Всі можливі сьогодні методи лікування є або паліативними, або спрямовані тільки на профілактику ускладнень ФП, або мають недостатню ефективність.

1.3 Роль фіброзу і запалення у становленні фібриляції передсердь

Фіброз відіграє важливу роль у патогенезі багатьох захворювань, асоційованих з ФП, включаючи старіння, застійну серцеву недостатність, ІХС та АГ [84, 211, 275]. За даними літератури, фіброз є найважливішою гістопатологічною зміною у виникненні ФП [84, 101]. Одного разу сформувавшись, фіброз повністю змінює функцію і структуру передсердь [71].

У нормі міокард здорової людини складається з кількох типів клітин: кардіоміоцитів, фібробластів (ФБ), ендотеліальних клітин і клітин гладкої мускулатури. Серцевий фібробласт має найвищу клітинну популяцію в міокарді, що становить близько двох третин клітин, тоді як кардіоміоцити – близько двох третин об'єму тканини міокарда [86], хоча це співвідношення може змінюватися в різних випадках [320].

Фібробласти є клітинами мезенхімального походження і наявні у всіх тканинах організму [207]. Морфологічно ФБ є плоскими веретеноподібними клітинами. У міокарді ФБ є унікальними серед інших типів клітин через те, що в них відсутня базальна мембрана. Хоча історично ФБ вважалися однорідною популяцією клітин, нині стає ясно, що клітини з різних тканин мають різне призначення [137].

Фібробласти виконують різні функції в серці: гомеостаз і ремоделювання серцевого позаклітинного матриксу, міжклітинні взаємозв'язки з кардіоміоцитами, електрична активність, продукування факторів росту і

цитокінів і міжклітинних зв'язків з іншими фібробластами, а також ендотеліальними або гладком'язовими клітинами, які можуть, у свою чергу, вплинути на такі клітинні події, як ангіогенез, проліферація кардіоміоцитів, їх гіпертрофія або апоптоз [332].

Таким чином, фібробласти мають вирішальне значення для підтримки нормальної структури серцевого м'яза, біохімічних та електричних особливостей і відіграють ключову роль при патологічному ремоделюванні серця. Вони є провідниками з високим опором мембрани [199] і розділяють передсердя і шлуночки шляхом формування фіброзного кільця, для забезпечення адекватної скоротливої здатності серця [201]. Фібробласти пов'язані з кардіоміоцитами за допомогою конексинів, які необхідні для збереження оптимальної електричної провідності в серці [145].

Іншою важливою функцією фібробластів є синтез різних біологічно активних молекул і секреція їх в інтерстицій міокарда. Ці молекули включають в себе цитокіни – ФНП- α , інтерлейкіни, активні пептиди – ангіотензин II, ендотелін I і фактори росту – трансформуючий ростовий фактор $\beta 3$ [291]. Фібробласти є ключовими клітинами, відповідальними за підтримання гомеостазу позаклітинного матриксу (ПКМ) у здоровому серці та його ремоделюванні при серцевих захворюваннях. Фібробласти синтезують білки ПКМ, а також ферменти, які потім утилізують ці білки й інгібітори цих ферментів.

Крім того, однією з основних функцій фібробластів є збереження цілісності позаклітинного матриксу, який, крім забезпечення структурної та функціональної цілісності серця, також містить деяку кількість цитокінів і факторів росту [323]. Серцевий матрикс має вирішальне значення в забезпеченні механічних з'єднань між кардіоміоцитами, фібробластами і кровоносними судинами в міокарді. Матрикс переважно складається з фібрил колагену типів I і III, а також меншою мірою – з колагену типів IV, V і VI.

При захворюваннях серця зміна структури ПКМ є ключовим компонентом у ремоделюванні серця. Руйнування мережі матриксу перериває зв'язки між

клітинами міокарда і кровоносними судинами, тим самим піддаючи ризику цілісність конструкції і функції серця. Водночас, надлишкове продукування та накопичення ПКМ структурних білків, або фіброз, спричинює підвищення жорсткості міокарда і перешкоджає скороченню і розслабленню шлуночків, що призводить до спотворення архітектури та функції серця. Надлишок відкладення колагену і подальший фіброз чітко пов'язані з діастолічною та систолічною дисфункцією [119].

Відомо, що ПКМ складається з матричних білків, таких як колаген та фібронектин, протеогліканів і білків базальної мембрани – таких як ламініни [160]. Крім того, він включає в себе різні протеази і сигнальні молекули [323]. Переважаючими матриксними протеїнами ПКМ є колагени I і III типу, які відкладаються в інтерстиції міокарда, щоб забезпечити стабільну структуру міокарда [323]. Синтез і деградація цих білків знаходяться в строгому балансі, з його порушенням пов'язані захворювання серця [108, 331]. Колаген матриксу є метаболічно активною структурою в тому розумінні, що баланс між синтезом і деградацією колагену визначається його еволюцією, яка, за оцінками, триває від 80 до 120 днів [215]. Збільшення синтезу і відкладення білків екстрацелюлярного матриксу може відбуватися або як заміна фіброзних змін, пов'язаних із загибеллю клітин, або як реактивний фіброз. Інтерстиціальний реактивний фіброз в міокарді передсердь визначений як сильний проаритмік [109].

Тимчасом як синтез білків ПКМ в основному здійснюється ФБ і меншою мірою – кардіоміоцитами і гладком'язовими клітинами, їхнє руйнування відбувається в основному за рахунок матриксних металопротеїназ (ММП), які включають сімейство протеолітичних ферментів з різними субстратами. Вони продукуються у вигляді неактивних проферментів, головним чином ФБ, але в тому числі кардіоміоцитами і лейкоцитами, і можуть бути активовані шляхом розщеплення їхніх пропептидів. У свою чергу, інгібування ММП зумовлено роботою тканинних інгібіторів ММП (ТІМП). Взаємозв'язки фіброзного ремоделювання та їх взаємодія з ММП складні й досі ще не повністю з'ясовані. Активні ММП руйнують білки нормального матриксу, при цьому, відповідно,

профіброзні процеси в основному супроводжуються саме посиленням, а не зниженням діяльності ММП [222, 273].

До кінця не визначено, чи є підвищена продукція та активність ММП під час процесів ремоделювання міокарда їх причиною або наслідком [187, 377]. Однак накопичується все більше відомостей про те, що саме діяльність ММП підтримує фіброз [68, 108]. Це припущення підтверджується спостереженнями, що довгострокове інгібування ММП пригнічує фіброз [273, 261]. Цей профіброзний ефект ММП може бути пов'язаний з продукцією біоактивних молекул, таких, наприклад, як цитокіни (IL-1 β і ФНП- α) [131, 120]. Крім того, фрагменти матричних білків самі утворюють біологічно активні молекули, так звані «матрикіни», що служать як ліганди в інтеграції лейкоцитів й інших рецепторів, які активують клітини й ефективно стимулюють утворення сполучної тканини [264].

Важливо відзначити, що білковий склад, організація та структура поперечних зв'язків, а не тільки величина накопичення мають проаритмічний потенціал [286]. Відомо, що фізіологічний колаген, зруйнований металопротеїназами, заміщається фіброзними депозитами з неорганізованих протеїнів екстрацелюлярної мембрани. У сукупності викид сигнальних каскадів кардіоміоцитів, ФБ, ендотеліальних клітин і лейкоцитів створюють запальне середовище, що, в свою чергу, призводить до збільшення фіброзного ремоделювання. Колагенові волокна являють собою електричні бар'єри, які можуть викликати асинхронне поширення електричних імпульсів [109]. Ці електричні бар'єри сприяють утворенню додаткових шляхів мікро- і макро-рі-ентрі і як наслідок – більш високої сприйнятливості до фібриляції передсердь [154, 230].

Цікаво, що міокард передсердь особливо схильний до фіброзного ремоделювання. Verheule et al. [347] показали, що у мишей з надекспресією ММП-9 спостерігається виключно фіброз передсердь, але не шлуночків. Здоровий міокард передсердь не тільки містить більше ФБ, ніж міокард шлуночків [85, 166], але також має більш виражену відповідь на профіброзні

подразники. У ФБ передсердь відмінний від фібробластів шлуночків профіль генної експресії, що збільшує схильність до розмноження і диференціювання в культурі і в природних умовах [85]. Після диференціювання фенотип ФБ називають міофібробластом. Міофібробласти істотно відрізняються від фібробластів і є основним типом клітин у міокарді, які виробляють фактори росту, цитокіни, металопротеїнази і білки ПКМ [371]. Крім того, вони мають більш виражену здатність мігрувати і розмножуватись [345]. Таким чином, диференціювання ФБ в міофібробласти є центральною і важливою профіброзною подією.

Крім того, що міофібробласти сприяють фіброзу, вони самі по собі можуть чинити аритмогенний ефект. Було відмічено, що міофібробласти мають різні електрофізіологічні властивості. З одного боку, вони можуть виступати як пасивні електричні канали, при цьому сприяючи спотворенню нормальної швидкості проведення імпульсів, оскільки електричне подразнення йде по них повільніше порівняно з нормальними міоцитами [345]. З іншого боку, міофібробласти можуть призвести до ектопічної активності, викликаючи деполяризацію міоцитів [372].

За даними деяких авторів [364], ці клітини відповідають на механічне розтягнення, дію вазоактивних пептидів, таких як ангіотензин II, і факторів росту, таких як трансформуючий фактор росту $\beta 3$ (ТФР- $\beta 3$), або фактор росту сполучної тканини. Крім того, ряд прозапальних цитокінів (наприклад, ФНП- α , інтерлейкін-1 β і -6), що секретуються моноцитами і макрофагами, також, у свою чергу, впливають на функцію ФБ і міофібробластів. Вплив вищезазначених факторів на ці клітини включає в себе зміни швидкості їх проліферації, міграції та модифікації, а також їх здатність синтезувати і виділяти фібрилярних колагенових попередників (2 підтипи проколагену присутні в серці: тип I і III).

Також вони справляють дію на ферменти, які впливають на попередників процесу колагеноутворення, ферменти, які перетворюють молекули колагену на волокна (наприклад, матричні металопротеїнази), і сигнальні молекули, які регулюють взаємодію з ПКМ. Накопичення білків ПКМ було зафіксовано в

біопсії зразків передсердь у пацієнтів з ФП, експериментальні дослідження з використанням тварин показали, що осадження щільних білків ПКМ в інтерстиції викликає поділ між пучками міоцитів передсердь і порушує імпульси, які поширюються від клітини до клітини [101].

Крім того, передсердний фіброз потенційно може збільшувати ішемію міокарда, перешкоджаючи дифузії кисню і змінюючи електрофізичні та біомеханічні властивості міоцитів передсердь, що дозволяє запустити і зберегти ФП [84]. Механізми, що лежать в основі розвитку фіброзу передсердь при ФП, залишаються неясними, але дані досліджень вказують, що запалення залучено глибоко в процес структурного ремоделювання передсердя [179]. Таким чином, ці електричні та структурні характеристики фіброзних змін в міокарді призводять до сильного аритмогенного потенціалу цього процесу.

Всі сироваткові маркери обміну колагену можуть бути класифіковані залежно від їх функції [232]. До перших належать маркери синтезу колагену: карбокситермінальний пропептид проколагену типу I (PICP), карбоксикінцевий пропептид проколагену типу III. До другої групи входить маркер деградації колагену – карбоксикінцевий телопептид колагену типу I. Існує також маркер інгібування деградації колагену – тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ типу I (TIMP-1) і маркер активності фібробластів – трансформуючий фактор росту $\beta 3$ (ТРФ- $\beta 3$). Маркер TIMP-1 експресується в зрілих кардіоміоцитах [318] на різних стадіях їх диференціювання.

Проколагени типів I і III є переважаючими компонентами у ПКМ міокарда, вони синтезуються фібробластами і макрофагами.

Ці колагени виробляються у вигляді проколагенів, які потім перетворюються на зрілі молекули колагену при розщепленні пропептиду проколагену ферментами пептидазами. Монтаж і зшивання зрілої молекули колагену спричинює появу колагенових фібрил і колагенових волокон. Під час фізіологічного перетворення ПКМ або його патологічного ремоделювання колагенові волокна руйнуються і перетворюються на телопептиди в амінотермінальних або карбокситермінальних молекулах колагену.

Вимірювання цих біомаркерів у пацієнтів з серцевою хворобою дали уявлення про ремоделювання серця ПКМ при різних типах хвороби серця. Концепція первинної профілактики ФП передбачає вплив на можливі фактори ризику з метою запобігання виникненню аритмогенного субстрату ще на молекулярному рівні [5].

За даними деяких авторів, крім електричного ремоделювання і скоротливої дисфункції, зміни в структурі тканини передсердь, а саме передсердний фіброз, збільшують чутливість до ФП і можуть служити як важливий субстрат у формуванні аритмії [192]. Крім того, фіброз передсердь вкрай важко повернути назад, і тому він розглядається як одна з основних причин переходу від пароксизмальної до постійної форми ФП [367].

Порушення обміну колагену може призвести до аномалії в архітектурі всієї колагенової мережі серця, яка, в свою чергу, веде до змін морфології і функції [184]. За даними G. L. Brower (2006), у деяких випадках збільшення синтезу колагену відбувається одночасно з його деградацією, що призводить до накопичення колагенових волокон [79]. Відбувається одночасно репаративний і реактивний фіброз міокарда, внаслідок чого підвищується жорсткість міокарда, з'являється гіпертрофія ЛШ і його діастолічна дисфункція [323]. Було висловлено припущення, що вищезазначені зміни колагенової мережі присутні в основних серцевих захворюваннях, таких як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертонія [155, 164].

Фіброз спостерігався в тканині передсердь у пацієнтів з ФП [75, 135, 206, 252, 310]. Крім того, кореляція між ступенем фіброзу передсердь і частотою рецидивів ФП була продемонстрована в дослідженні J. Xu et al. (2013) [368].

Інші експериментальні дослідження показали, що при формуванні фіброзу знижується швидкість проведення і збільшується неоднорідність міокарда [64, 218, 246, 306, 348, 349].

При появі фіброзу в тканині передсердь виникають порушення електричної провідності через збої в міжклітинних зв'язках передсердних міоцитів, внаслідок чого може виникати ФП [270, 366]. У процесі вивчення показників фіброзу

найбільш актуальними можна вважати визначення рівнів ММП-1, ММП-9, ТІМП-1 і значень ЦТПК-І.

У літературі нам зустрілися дослідження, що характеризують рівень даних показників у пацієнтів з ФП. Дані були неповними і неоднозначними. Так, збільшення рівня ММП-9 і зниження рівня ТІМП-1 вказувало на збільшення ймовірності рецидиву ФП після відновлення синусового ритму за допомогою кардіоверсії [265]. Ще в одному дослідженні підвищена експресія ММП-9, ІЛ-6, відношення ММП-9/ТІМП-1 позитивно корелювали зі ступенем вираженості ремоделювання ЛП при ФП [88]. Багатофакторний аналіз [132] виявив зв'язки між кількістю пароксизмів ФП і співвідношенням ММП-9/ТІМП-1, ЦТПК-І і фракцією викиду ЛШ. Автор вказує на необхідність проведення подальших досліджень з даного питання. На сьогодні немає однозначної думки щодо підвищення і зниження рівня ММП-9 і ТІМП-1 при ФП. Так, у дослідженні М. Eleftherios et al. (2008) було вивлено, що рівень ММП-9 був знижений, а рівень ТІМП-1 – підвищений при хронічній ФП порівняно з персистуючою [123]. На перший погляд, це здається парадоксальним, але автор пояснює це тим, що підвищення ММП-9 – це, в першу чергу, відповідь на гостру подію, наприклад, сюди можна віднести пароксизм ФП. Навпаки, ще в одному дослідженні було знайдено підвищений рівень ММП-9 та знижений рівень ТІМП-1 у пацієнтів з ФП порівняно з контрольною групою. Автори припустили, що це пов'язано з ремоделюванням ПКМ при ФП і дилатації ЛП [5, 375]. У дослідженні С. L. Chen (2008) було встановлено, що ремоделювання ПКМ у передсердях, ймовірно, при ФП тягне за собою зміни в експресії матриксних металопротеїназ та їх тканинних інгібіторів [91]. Внески ММП-9 і ТІМП-1 у патогенез розвитку ФП не були чітко визначені. При оцінці співвідношення рівня ММП-9 і ТІМП-1 виявлено, що рівні ММП-9 і ТІМП-1 значно підвищені в сироватці крові.

Сьогодні в умовах *in vitro* встановлено, що експресія ТІМП-1 кардіоміоцитами істотно зменшується в присутності прозапальних цитокінів (ФНП- α) і за наявності гіпоксії, що спричинює антифіброгенний ефект; навпаки,

присутність ІЛ-1 β призводить до надмірного формування сполучної тканини [90].

Вивчення рівня карбокситермінального пропептиду проколагену І типу залежно не тільки від наявності і відсутності ФП, але і від форми ФП, представлено в невеликій кількості робіт [330]. Так, у дослідженні D. N. Tziakas (2007) виявлено, що рівень ЦТПК-I пов'язаний з видом і тривалістю ФП [343]. Так, у пацієнтів з синусовим ритмом, далі пароксизмальною і персистуючою ФП і надалі хронічною ФП спостерігалось зростання даного показника. Далі автор робить висновок, що внаслідок невеликої вибірки хворих необхідні подальші дослідження, щоб оцінити можливе використання значень сироваткових концентрацій ЦТПК-I як діагностичного, прогностичного та терапевтичного тесту у пацієнтів з ФП. У дослідженні Eleftherios M. Kallergis (2008), навпаки, не було отримано достовірного збільшення рівня проколагену від пароксизмальної до персистуючої і хронічної форми ФП, хоча в цілому в когорті хворих з ФП він відрізнявся від осіб з синусовим ритмом в більшу сторону [123]. Автор припускає, що інтенсивність трансформації ЦТПК-I у хворих з хронічною ФП була недостатня, щоб призвести до розширення фіброзування у цих пацієнтів.

У більш пізньому дослідженні цих же авторів [124] зроблено висновок, що ФП може призвести до змін у структурі та архітектоніці передсердь, що робить міокард передсердь більш сприйнятливим до підтримки аритмії. Відновлення синусового ритму може вплинути на фіброзні процеси, які посилюються при подальшому збереженні ФП. У ньому автори намагалися оцінити вплив сироваткових маркерів обміну колагену в прогнозі результату електричної кардіоверсії у хворих з персистуючою фібриляцією передсердь. Зрештою, базовий рівень ЦТПК-I був порівняний у пацієнтів з синусовим ритмом з тими, хто пережив рецидив ФП. Відновлення синусового ритму після дефібриляції спричинило зниження рівня проколагену. У дослідженні Wang Zuo Lei. (2011) рівень ЦТПК-I був значно вищий в групі пацієнтів з фібриляцією передсердь, ніж при синусовому ритмі [355].

У дослідженні R. Querejeta (2004) вважається, що фіброз міокарда відіграє важливу роль у розвитку ФП, надлишок синтезу ЦТПК-I залучений у формування фіброзу міокарда [296].

Таким чином, в літературі зустрічаються дослідження, присвячені аналізу рівня маркерів фіброзу у пацієнтів з ФП. Однак єдиної думки про їхню роль у становленні аритмогенезу немає. Тому їх подальше вивчення залежно від нозологічних форм і виду ФП є перспективним.

Останніми роками також спостерігається посилення інтересу до ролі запальних процесів у патогенезі фібриляції передсердь, починаючи від перших проявів аритмії і закінчуючи такими серйозними ускладненнями, як інсульт та периферичні емболії, при тому, що процеси запалення і фіброзу інтимно пов'язані між собою [212].

Запальні інфільтрати спостерігалися в передсердях як у пацієнтів з ФП, так і у піддослідних тварин [267]. Проте, ще належить повністю з'ясувати, як запалення і фіброз пов'язані з розвитком структурного ремоделювання міокарда, яке стає субстратом у розвитку ФП.

Інформація про те, що ФП тісно пов'язана із запаленням, з'явилася досить давно, спочатку вона стала результатом спостереження за пацієнтами з такими запальними захворюваннями, як перикардит, міокардит та посткардіотомний синдром [196]. Про внесок запального каскаду в дебют ФП можна судити по високій частоті ФП в післяопераційному періоді операцій на серці [80, 142, 277]. Інші дослідження показали, що запалення призводить до «передсердного міокардиту» з подальшими електричними та структурними змінами передсердь, в результаті чого індукується і підтримується ФП [66]. Також дисфункція ЛП була описана у пацієнтів з підвищеним рівнем СРП, але без ФП. Таким чином, можна припустити, що запалення саме по собі впливає на функцію ЛП [95].

Запалення пов'язане не тільки з дебютом ФП, але і з рецидивами аритмії [66, 240]. За даними Tim T. Issac et al., воно також пов'язане з першими пароксизмами ФП, їхніми рецидивами і переходом аритмії в постійну форму [338].

Нарешті, запалення, як здається, є одним з пускових механізмів у розвитку тромбоемболічних ускладнень, пов'язаних з ФП [165, 189].

Цитокіни являють собою внутрішньоклітинні поліпептиди. Вони активовані моноцитами, які згодом трансформуються в макрофаги. Останні визначають виживаність клітин, стимуляцію й інгібування їхнього росту, апоптоз [20]. Макрофаги мають першорядне значення в активації запальних каскадів і продукуванні білків гострої фази. Перші, запуснені запаленням, цитокіни включають ФНП- α , ІЛ-1 β , ТРФ- β та ІЛ-17, які, в свою чергу, активують ІЛ-6, що є основним стимулятором білків гострої фази. Одним із білків гострої фази є СРП, який став предметом численних досліджень [26, 65, 80, 142, 277]. Молекула ІЛ-1 β входить до складу цитокіну ІЛ-1 (крім того, до його складу входять ще 2 молекули і 2 рецептори), він відповідає за запалення, активує нейтрофіли, Т- і В-лімфоцити; ФНП- α має протизапальну й імуномодулювальну дію. При тому, що його концентрація в крові в нормі низька, вона різко підвищується при ургентних подіях [20].

Точний механізм, що веде до запалення тканин і подальшого ремоделювання передсердь у пацієнтів з ФП, неясний і вимагає подальшого уточнення. На думку R. H. Abdelhadi et al. [52], вважається, що ФП призводить до перевантаження кардіоміоцитів кальцієм, сприяючи апоптозу міоцитів передсердь. Потім СРП може діяти як опсонін, який зв'язується з міоцитами передсердь, викликаючи місцеве запалення й активацію комплементу. Згодом настає пошкодження тканини і фіброз. У присутності іонів Ca^{2+} СРП зв'язується з фосфатидилхоліном, внаслідок чого продукуються ацилкарнітин і лізофосфатидилхолін, що в подальшому сприяє мембранній дисфункції шляхом пригнічення обміну іонів натрію і кальцію у саркомерах, що зрештою може також призвести до підтримки ФП.

Численні дослідження повідомляють про асоціацію зростання концентрації СРП та розвитку і підтримки ФП. Так, дослідження Chung et al. (2001) було одним з перших, яке продемонструвало підвищення рівня СРП з настанням ФП

[95]. Рівні СРП були більш ніж удвічі вище у пацієнтів з ФП, ніж у контрольній групі. Крім того, пацієнти з постійною формою ФП мали вищі рівні СРП, ніж із персистуючою.

В іншому дослідженні виявлено, що рівень СРП у хворих (5806 пацієнтів) з постійною формою ФП вище, ніж у пацієнтів з пароксизмальною ФП, і в обох групах вище, ніж у контрольній групі [65, 116]. Цими ж авторами була створена модель прогнозу виникнення ФП за рівнем СРП. Крім того, зниження рівня СРП також корелює з ефективністю електричної кардіоверсії і подальшим підтриманням нормального синусового ритму [58, 63, 99, 117, 126, 313, 356, 357].

Dernellis і Panaretou (2006) повідомили, що збільшення СРП на 1 мг/дл в сироватці збільшує ризик рецидивів ФП в 7 разів, а ризик для переходу ФП у постійну форму – в 12 разів. Нині залишається неясним, чи є запалення причиною ФП або це лише наслідок, що вимагає подальшого вивчення. N. Sata et al. (2007) спробували встановити причинний зв'язок між запаленням і початком фібриляції передсердь [313]. У ньому СРП, ІЛ-6 і ФНП- α були виміряні тричі: на початку дослідження, через 24 год після проведення кардіоверсії і через 2 тиж. після дефібриляції. Вихідні рівні СРП, ІЛ-6 і ФНП- α були більше в групі з ФП і не нормалізувалися через 2 тиж. після електроімпульсної терапії.

За даними іншого дослідження, маркери запалення (СРП, ІЛ-6, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-17) були пов'язані з ФП. Запропоновані механізми, що пов'язують запалення і протромботичні стани, асоційовані з ФП, включають ендотеліальні активації/пошкодження, продукування тканинного фактора з моноцитів, підвищення активації тромбоцитів і підвищену експресію фібриногену [157].

Так, кілька досліджень показали, що рівні ІЛ-6 і СРП корелюють з наявністю або розвитком ФП [55, 171, 287]. У дослідженні Marcus et al. не було виявлено відмінностей між рівнем СРП, ІЛ-6 у пацієнтів з ФП і контрольною групою. Однак, якщо кров забирали в момент епізоду ФП, плазмові рівні СРП і ІЛ-6 були значно вищими, ніж у початковому стані [247]. На сьогодні СРП і ІЛ-6 є найбільш перспективними [165, 234] в оцінці прогнозу розвитку ФП.

Багато дослідників показали зв'язок між збільшенням СРП та ІЛ-6 у пацієнтів як з пароксизмальною, так і з персистуючою ФП [65, 95, 292]. У дослідженнях також виявлені зв'язки між підвищенням СРП у здорових осіб і збільшенням ризику майбутніх серцево-судинних захворювань, церебральних судинних подій і захворювань периферичних артерій [116, 274]. Підвищення СРП і ІЛ-6 може вносити вклад у становлення ФП, про що свідчать знайдені запальні інфільтрати, некрози міоцитів, фіброз у біоптатах передсердь, біопсії у пацієнтів з ізольованою ФП [66].

Аналіз маркерів запалення виявив значне зниження високочутливого СРП, ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-17 у пацієнтів з ФП в дослідженні Knut Tore Lappregard et al. (2013) [213].

Ще в одному дослідженні вивчалось ремоделювання ЛП протягом року після абляції і його зв'язок з ІЛ-6 і СРП. Їх рівень знизився після РЧА, але повернувся до вихідного через 12 міс., при тому, що враховувалися тільки ті пацієнти, у яких зберігався синусний ритм (СР). Таким чином, автори роблять висновок, що саме зростання ІЛ-6 і СРП призводило до виникнення ФП [312]. Після відновлення СР у пацієнтів також спостерігалось зниження ІЛ-6 і СРП в сироватці крові [140].

На додаток до найбільш вивчених при ФП на сьогоднішній день СРП і ІЛ-6, з розвитком даної аритмії був пов'язаний і ФНП- α [107]. Виявлено, що ФНП- α підвищений не тільки в сироватці крові, але і в тканинах лівого передсердя у пацієнтів з хронічною ФП. Автори пропонують включити вплив підвищеного рівня ФНП- α в патогенез ФП [114]. Дослідження J. Li (2010) також підтверджує тісний зв'язок запальних маркерів ФНП- α та ІЛ-6 з ФП [218].

Ще одним значущим протизапальним цитокіном є ІЛ-17, який продукується активованими Т-клітинами. Він продукується при інфекціях, аутоімунних захворюваннях та інших запальних реакціях. При хронічному запаленні судинної стінки накопичується велика кількість як вроджених, так і адаптивних імунних клітин, у тому числі при атеросклерозі; ІЛ-17 відіграє певну роль у

хронічному запаленні судин при атеросклерозі, фібриляції передсердь і, можливо, при гіпертонії [350].

L. H. Ling et al. показали, що у пацієнтів з ФП є ознаки дифузного фіброзу в лівому шлуночку, що є наслідком загального процесу [233]. Проте, в іншому дослідженні виявлено, що в групі пацієнтів з ізольованою фібриляцією (без відомих факторів ризику або основного захворювання) більша частина тканини передсердя, але не шлуночків, при біопсії мала запальні зміни, включаючи фіброз [144]. Таке ремоделювання і фіброз можуть призвести до локального синтезу і вивільнення медіаторів запалення, наприклад ІЛ-6 [354]. Тому, незважаючи на те, що запальний процес при ФП в основному місцевого походження, системний внесок також наявний.

Термін «ремоделювання міокарда» описує не тільки зміни розмірів, форми і функції серця у відповідь на зміни гемодинамічного навантаження, нейрогормональної активації. Ремоделювання являє собою динамічний і складний процес в результаті активації клітинних і молекулярних шляхів, пов'язаних з кардіоміоцитами, ФБ і ПКМ, індукцію місцевих факторів, які змінюють структурні характеристики міокарда [96, 279].

Вплив медіаторів запалення і цитокінів на перебіг і прогноз ФП сьогодні до кінця не вивчено – неясно, чи є запалення наслідком або першопричиною ФП. Водночас залишаються не уточненими зв'язки між запальними та фіброзними маркерами, їхня участь у процесах фіброзу в міокарді та їхні зв'язки з іншими видами ремоделювання серця.

Нам зустрілися лише поодинокі дослідження, в яких автори спробували створити модель прогнозу виникнення ФП залежно від маркерів фіброзу та запалення. Так, в роботі R. Mukherjee (2013) дослідники перевірили гіпотезу, що циркулюючі рівні ММП-9 і ТІМП-1 могли передбачати повторення ФП після кардіоверсії [266]. Рівень ММП-9 був вищим до відновлення ритму, а рівень ТІМП-1 нижчим, значення ММП-9 незалежно передбачали повторення ФП. Циркулюючі рівні ММП-9 і ТІМП-1 могли передбачити повторення ФП і бути використані для стратифікації ризику і підбору терапії.

Нині в літературі є мало даних про зв'язок показників запалення і фіброзу з показниками варіабельності ритму серця (BPC) і електрофізіологічними параметрами [14]. Цілком можливо, що в найближчому майбутньому пошук біомаркерів медіаторів запалення і фіброзу може бути частиною стратифікації ризику при ФП. Проблема електричного ремоделювання міокарда досить широко висвітлена в літературі. Однак, незважаючи на те, що вивчення BPC ведеться давно, немає єдиної думки про зміни вегетативної регуляції серця при ФП. У ряді досліджень показано, що мала мінливість серцевого ритму – важлива прогностична ознака ризику розвитку раптової смерті у хворих з серцево-судинною патологією [169]. Експериментально підтвержені зв'язки між схильністю до летальних аритмій і ознаками підвищеної симпатичної активності або зниженої вагусної активності.

Так, у дослідженні G. E. Seaborn (2014) підвищення активності впливів блукаючого нерва пов'язане з настанням ФП [318].

Вважають, що за допомогою деяких показників BPC можна оцінити активність симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи [169]. До них належать показники тимчасового і спектрального аналізу. Вагусна активність є основною складовою високочастотного компонента спектра (HF) і значень часового аналізу (PNN 50, RMSSD). В оцінці низьких частот (LF) компонента є суперечності. У ряді робіт вважається, що виражений в нормалізованих одиницях LF є кількісним маркером симпатичної модуляції, тоді як інші дослідники розглядають LF як такий, що відображає і симпатичну, і вагусну активність. Існує також точка зору, згідно якої відношення HF/LF компонентів відображає вагусно-симпатичний баланс або симпатичні модуляції. Важливо звернути увагу, що BCP вимірює коливання вегетативних впливів на серце, а не усереднений рівень стану вегетативного тону. Таким чином, і вегетативне гальмування, і насичуючий високий рівень симпатичної стимуляції спричинюють зменшення BCP [318].

Фіброзні зміни ПКМ мають значення в патогенезі порушень вегетативної регуляції серця. У дослідженні Y. H. Lin (2010) знайдено, що ЦТПК-I достовірно

корелював з годинним і частотним аналізом ВРС і був потенційним серологічним маркером для оцінки серцевої вегетативної регуляції та оцінки ризику раптової смерті [210]. За показниками ММП-9 і ТІМП-1 кореляції з показниками ВРС не досліджувалися. Нам не зустрілося інших досліджень, що оцінюють дані взаємозв'язку, отже, дане питання потребує уточнення.

Дослідження електрофізіологічних властивостей міокарда є дуже важливим етапом в оцінці його аритмогенної готовності. Існує так зване електричне ремоделювання передсердь, яке лежить в основі виникнення і персистування ФП. Сукупно його можна оцінити при аналізі показників ВРС і електрофізіологічних показників, які отримують при проведенні черезстравохідного електрофізіологічного дослідження серця. У літературі немає досліджень, що характеризують можливі взаємозв'язки електрофізіологічного ремоделювання міокарда та показників запалення і фіброзу. Їх вивчення є клінічно значущим.

1.4 Імуногістохімічна оцінка фіброзного ремоделювання передсердь

У літературі зустрічається досить велика кількість робіт, присвячених вивченню впливу показників запалення і фіброзу на процеси ремоделювання, що відбуваються в серці, і їх можливих впливів на формування аритмогенного субстрату в передсердях [8, 190, 216, 221, 254, 263, 298, 307].

Взагалі ремоделювання ПКМ підвищує сприйнятливність передсердь до ФП. У свою чергу, зміна архітекtonіки ЛП також відіграє важливу роль у підтримці ФП. Так, в роботі Y. W. Chiu (2010) оцінювалися тканини передсердя, взяті від пацієнтів з ФП і СР, які перенесли операції на відкритому серці шляхом застосування оптичної мікроскопії [93]. Автори припускають, що саме фіброз створює основу для виникнення ФП, оцінювалися кількість і структура колагенових волокон. Було виявлено, що в групі з ФП кількість зміненого колагену значно перевищувала вміст такого у хворих з синусовим ритмом.

Ще в одному дослідженні Т. J. Van Brakel (2013) у пацієнтів забирали від трьох до п'яти міліметрів тканини з вушок лівого і правого передсердя, оцінювали фіброз, ступінь його вираженості і сироваткову концентрацію ЦТПК-I в крові. Знайдено, що його рівень корелював зі ступенем вираженості фіброзу у вушку ЛП [344].

У дослідженні V. Polyakova (2008) вивчався ступінь фіброзу в ПКМ вушок передсердь у пацієнтів з ФП і без неї, які перенесли операцію на серці [290]. Їм проводилася інтраопераційна біопсія тканин, вивчався інтерстиціальний фіброз в правому і лівому вушках передсердь, проводилася кількісна оцінка із забарвленням і надалі реакція імунофлуоресцентного блотингу з кількісною та якісною оцінкою. Виявлено, що при ФП у вушках передсердь відбуваються виражені зміни у ПКМ і колагеновій мережі. Крім того, визначався підвищений рівень ТФР- β в тканинах. Ступінь вираженості фіброзу був однаковий у хворих з пароксизмальною ФП і у пацієнтів з синусовим ритмом, в групі з хронічною ФП він був більш виражений.

Цікаве дослідження було проведено R. Mukherjee (2006). Оскільки вважається, що ФП змінює структуру ПКМ, який, у свою чергу, регулюється металопротеїназами, були взяті біопсії з міокарда передсердь і шлуночків у пацієнтів з ФП. Зрештою виявлено, що вміст колагену був вищим у міокарді передсердь, рівні ММП-9 і ТІМП-1 були також вищими в тканинах передсердь у хворих з ФП, ніж без неї [266].

Ще в одному дослідженні D. Ke (2005) зразки тканин передсердя були взяті у хворих з пароксизмальною і хронічною ФП, а також з синусовим ритмом [192]. Рівні ММП-1, ММП-9 і ТІМП-1 були виміряні за допомогою реакції ПЛР. В результаті виявлено, що рівень ММП-9 був вищий у групі з хронічною ФП порівняно з пароксизмальною формою і синусовим ритмом, навпаки, рівень ТІМП-1 був нижчим при хронічній ФП і вищим у групі з пароксизмальною ФП і СР. Рівень ТІМП-1 негативно корелював з величиною ЛП, а рівень ММП-9 був прямо пропорційний даній величині.

У дослідженні Н. Zhu (2011) були взяті зразки тканини не тільки правого вушка, але й лівого, виявлена структурна перебудова вушок при ФП [378]. Рівні ММП-9 і ТІМП-1 в них визначалися за допомогою реакції ПЦР, при цьому рівень ММП-9 був підвищений в обох вушках, концентрація ТІМП-1 не відрізнялася в групі з аритмією і синусовим ритмом.

Ще одне дослідження було проведено У. Nakano (2004), де дослідники методами імуногістохімії показали, що експресія ММП-9 збільшилася в фіброзованій тканині передсердь, що, можливо, сприяло перебудові ПКМ і дилатації передсердь під час ФП, цих змін не було в передсердях у пацієнтів з синусовим ритмом [268]. Імуногістохімічний аналіз показав, що ММП-9 була розподілена периваскулярно під епікардом передсердь.

У недавньому дослідженні [133] в передсердях і шлуночках собак за допомогою ПЛР оцінювався рівень металопротеїназ та їх інгібіторів. Знайдено, що він був вище в передсердях. Автори припускають, що вибіркові відмінності в експресії деяких маркерів можуть відображати конкретні патогенетичні механізми і відігравати роль в прогресуванні захворювання, захворюваності та смертності, а також реакції на лікування. Виявлено, що підвищений рівень ММП-1, -3, -7, -9 і ТІМП-1, -2, -3, -4 веде до збільшення передсердного фіброзу, що може сприяти структурному ремоделюванню передсердь і дилатації передсердь у хворих із ФП [353].

Визначення концентрації трансформуючого ростового фактора- β (ТРФ- β) в тканинах передсердь сьогодні здається клінічно значущим. Останнім часом вважається, що він є ключовим фактором реконструкції кровоносних судин. Участь ТРФ- β в ремоделюванні оболонок серця при різній кардіальній патології також являє безперечний інтерес.

Ізольовані кардіоміоцити експресують і виділяють латентний ТРФ- β в культуральне середовище, після чого він активується зовнішніми протеазами. Різноманітні молекули були описані як активатори ТРФ- β : протеази, матриксні металопротеїнази, в тому числі ММП-2 і ММП-9. Експериментальні дослідження показують, що ТРФ- β відіграє важливу роль в модуляції фенотипу

фіброblastів та експресії генів, сприяючи відкладенню позаклітинного матриксу внаслідок збільшення синтезу колагену, а також шляхом збереження утвореної сполучної тканини через підвищення експресії тканинних інгібіторів металопротеїназ (ТІМП-1); ТРФ- β також є ключовим посередником у патогенезі кардіоміопатії, стимулюючи зростання кардіоміоцитів, активацію фіброblastів і викликаючи інтерстиціальний фіброз [82]. Крім того, ТРФ- β відіграє ключову роль у розвитку фіброзу тканин [228], викликаючи перетворення фіброblastів на міофіброblastи; він може бути вирішальним регулятором ремоделювання серця шляхом зміни метаболізму позаклітинного матриксу. Його роль у патогенезі фіброзних процесів в серці й виникненні ФП не вивчена. Складні і часто суперечливі біологічні властивості ТРФ- β перешкоджають розумінню його ролі при ремоделюванні серця.

Все це робить надзвичайно цікавим вивчення ролі ТРФ- β при кардіологічній патології та, зокрема, в нашому дослідженні.

Ще один маркер, який заслуговує на увагу, на нашу думку, це нуклеарний фактор каппа-В (NF κ B). Відомості про нього досить суперечливі, інформація про зміни його концентрації в міокарді за наявності аритмії зустрічається в літературних джерелах нечасто. Так, у дослідженні Y. C. Qu (2009) вивчався рівень NF κ B в міокарді передсердь (проведена передсердна біопсія), концентрація ФНП- α і IL-6 [295]. У пацієнтів з ФП була виявлена більш висока активність NF κ B, підвищена концентрація ФНП- α і IL-6. Були знайдені позитивні кореляції між рівнем NF κ B, ФНП- α і IL-6 та обсягом фракції колагену в передсердях. За літературними даними, підвищення рівня NF κ B асоційоване зі зростанням рівня ФНП- α .

У літературі нам не зустрілося досліджень, які порівнювали показники фіброзу та запалення в тканинах серця і сироватці крові, що виявляють можливі зв'язки між ними, хоча саме для проведення малоінвазивної діагностики та прогнозування ризику розвитку фібриляції передсердь і ремоделювання серця ці дані можуть бути цікавими і знайти застосування в практиці. Тому сукупне

вивчення сироваткових і тканинних маркерів фіброзу та запалення здається нам цікавим.

1.5 Тактика лікування фібриляції передсердь

Лікування пацієнтів з ФП, в першу чергу, спрямоване на полегшення основних симптомів захворювання і на запобігання тяжким ускладненням, пов'язаним з ФП. Симптоматична терапія і терапія, спрямовані на профілактику ускладнень, повинні супроводжувати одна одну з першого епізоду виникнення аритмії. В основі профілактики ускладнень ФП лежить адекватна антикоагулянтна терапія, контроль частоти шлуночкового ритму й адекватна терапія супровідної кардіальної патології. Проведення адекватної симптоматичної терапії приводить, як правило, до бажання відновлення й утримання синусового ритму, на що спрямовані електрична кардіоверсія, специфічна антиаритмічна терапія і радіочастотна абляція [70].

Основні підходи до вибору стратегії лікування пацієнтів з фібриляцією передсердь залежать від цілого ряду чинників:

а) визначення методу купірування фібриляції передсердь при виборі стратегії контролю ритму залежно від форми і тривалості аритмії;

б) необхідність і контроль антикоагулянтної терапії при виборі стратегії контролю частоти шлуночкових скорочень для зменшення ризику системних тромбоемболій;

в) оптимізація антиаритміків для профілактики виникнення нападів фібриляції передсердь;

г) контроль атріовентрикулярного проведення при хронічній формі фібриляції передсердь;

д) симптоматична терапія за наявності супровідної органічної патології.

1.5.1 Антикоагулянтна терапія. Тромбоемболічні ускладнення є основним інвалідизуючим фактором і причиною збільшення летальності у пацієнтів з фібриляцією передсердь. На думку деяких авторів, кількість

ускладнень з боку головного мозку при ФП збільшується на 15–20 %, особливо небезпечні безсимптомні і малосимптомні клінічні форми аритмії [67, 82, 124].

Дослідження великих груп пацієнтів до початку прийому будь-якої антитромботичної або антикоагулянтної терапії дозволило визначити клінічні та ехокардіографічні фактори ризику, які сприяють збільшенню частоти виникнення інсульту. Два останніх дослідження визначили, що попередній інсульт в анамнезі (транзиторна ішемічна атака або епізод тромбоемболії), вік, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет і органічна патологія серця є основними факторами ризику розвитку інсульту. Наявність помірної або тяжкої систолічної дисфункції ЛШ за даними трансторакальної ехокардіографії є єдиним доведеним і незалежним ехокардіографічним фактором ризику виникнення інсульту у хворих з ФП. Наявність, за даними черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕХО), тромбозу ЛП збільшує відносний ризик інсульту в 2,5 разу, атеросклерозу аорти і брахіоцефальних судин – в 2,1 разу, уповільнення швидкості кровотоку у ВЛП (менше 20 см/с) – в 1,7 разу, наявність ефекту спонтанного ехоконтрастування – в 3,1 разу. Наявність факторів ризику виникнення інсульту в пацієнтів з пароксизмальною формою ФП має бути також ретельно вивчено, як і у пацієнтів з постійною формою ФП. Пацієнти молодше 60 років з ізольованою ФП без супровідної кардіальної патології мають незначний ризик виникнення інсульту – менше 1,3 % протягом наступних 15 років. Імовірність виникнення інсульту у молодих пацієнтів з ізольованою ФП збільшується з віком у міру виникнення артеріальної гіпертензії, тому ці пацієнти повинні ретельно спостерігатися на предмет виникнення факторів ризику [80, 83, 84, 124].

Прийом антагоністів вітаміну К потребує постійного моніторингу системи коагуляції, в деяких дослідженнях показано зниження частоти виникнення інсульту при одночасному прийомі аспірину. Досить важливим є визначення значущості факторів ризику – так, довгий час вік вважався незначним фактором ризику інсульту у хворих з ФП, хоча чітко було показано, що у пацієнтів старше 75 років, навіть за відсутності інших значущих чинників ризику, прийом варфарину істотно знижує ризик інсульту порівняно з прийомом

аспірину. У зв'язку зі збільшенням вікової планки пацієнтів з фібриляцією передсердь, профілактичний результат прийому антитромбоцитарної терапії для профілактики ішемічного інсульту знижується порівняно зі збереженою ефективністю прийому антагоністів вітаміну К. Таким чином, користь від прийому антикоагулянтної терапії збільшується з віком [80, 84, 103, 124].

Що стосується артеріальної гіпертензії, то вона визначалася в недавніх дослідженнях як захворювання, що супроводжується постійним підйомом АТ більше 160/95 або постійним прийомом антигіпертензивних препаратів. Однак у сучасних дослідженнях було чітко показано, що адекватний контроль артеріального тиску значно знижує ризик ішемічного інсульту і тромбоемболії [44]. Також серцева недостатність довгий час не належала до станів, загрозливих щодо виникнення інсульту, бо саме поняття серцевої недостатності включає не тільки погіршення систолічної функції ЛШ. Водночас ризик емболії значно вищий при середній та вираженій систолічній дисфункції ЛШ, порівняно з пацієнтами, що мають СН і збережену ФВ [44, 103].

Наявність атеросклерозу також сприяє розвитку інсульту, в більшості досліджень відзначено збільшення ризику інсульту у пацієнтів з попереднім інфарктом міокарда. Ураження периферичних артерій при атеросклерозі так само погіршує прогноз перебігу ФП, ураження вихідної аорти, що виявляється при ЧСЕХО, є незалежним чинником ризику виникнення інсульту та тромбоемболії.

При аналізі різних категорій пацієнтів, що відрізняються за віком, расою та ін., жінки мають в 1,6 разу вище ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень [153].

Контроль ритму, або контроль частоти скорочень

Тактика ведення пацієнтів на різних етапах лікування ФП у одних і тих самих пацієнтів може суттєво відрізнитися. Так, у пацієнтів з симптоматичною ФП, що триває кілька тижнів, спочатку необхідно призначити антикоагулянтну терапію, компенсувати загальний стан пацієнта, і після значного часу часто постає питання про можливість відновлення і подальшого утримання синусового

ритму. Раннє відновлення синусового ритму може знадобитися в разі вираженості симптомів ФП – гіпотензія, прогресуюча серцева недостатність [8, 101, 107, 126, 153].

Стратегія контролю частоти скорочень

Відомо, що частота шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь визначається рефрактерністю атріовентрикулярного з'єднання. На провідність атріовентрикулярного з'єднання, в свою чергу, впливає цілий ряд нейровегетативних і гуморальних факторів. Крім того, широко використовується кардіальна терапія у такої категорії пацієнтів також має істотне значення. Частота шлуночкових скорочень може варіювати від 160 ударів/хв і вище при вираженому симпатичному тонусі і неадекватному підборі терапії або знижуватися до 20–30 ударів/хв при передозуванні антиаритміків і ваготонії. Існують дві клінічні ситуації, коли рефрактерність АВ-вузла не визначає ЧШС при ФП – це синдром WPW та двокамерна стимуляція, коли електрокардіостимулятор (ЕКС) «сприймає» частий ритм передсердь і стимулює шлуночки з частотою, близькою до верхньої програмованої межі. Наявність функції "switch-mode" у сучасних електрокардіостимуляторів (ЕКС) автоматично змінює режим стимуляції (переводить, наприклад, DDDR-стимуляцію в режим VVIR), що перешкоджає розвитку цих неприємних ускладнень і дозволяє уникнути необхідності участі лікаря в перепрограмуванні пристрою [17, 18, 100].

Найбільш оптимальна частота шлуночкових скорочень у пацієнтів з хронічною формою фібриляції передсердь знаходиться в межах 60–100 ударів/хв. Використання кардіальної терапії спрямоване на подовження рефрактерності атріовентрикулярного з'єднання. Для цього найчастіше вживаними препаратами є бета-адреноблокатори і кальцієві блокатори недигідропіридинового ряду. У деяких випадках використовують препарати дигіталісного ряду, у т. ч. дигоксин, що мають непрямий вплив на частоту шлуночкових скорочень при фібриляції передсердь. Бета-блокатори та Са-блокатори, введені внутрішньовенно, дозволяють досягти швидкого ефекту, але

протипоказані при станах з різким зниженням інотропної функції – при набряку легенів, кардіогенному шоці, коли перевагу віддають дигоксину.

Іншою альтернативою є кордарон [63, 101, 149, 158].

Однак, коли обговорюються випадки, що вимагають тривалої підтримки частоти шлуночкових скорочень, перевага віддається не серцевим глікозидам, які не забезпечують адекватного зростання частоти скорочень серця, а Са-блокаторам. Бета-блокатори поліпшують, крім того, прогноз у деяких категорій хворих, в тому числі при ІХС та артеріальної гіпертонії [65, 149, 158].

Стратегія контролю ритму

У більшості випадків у пацієнтів, у яких вперше виник пароксизм ФП, купірування аритмії відбувається спонтанно протягом 24–48 год. Для відновлення синусового ритму у пацієнтів з персистуючими пароксизмами потрібен індивідуальний підхід, і в кожному випадку обґрунтування рішень на користь використання антиаритмічних препаратів або електричної кардіоверсії [94, 150, 152].

Фармакологічне відновлення синусового ритму для пацієнтів значно простіше, ніж електрична кардіоверсія – не потрібна седація, зменшується час перебування в стаціонарі. Однак у кожному разі ці пацієнти потребують ретельного подальшого контролю – моніторингу ЕКГ для виявлення шлуночкових порушень ритму, дисфункції синусового вузла або АВ-блокади. Швидке рішення про купірування пароксизму фібриляції передсердь визначає загальну ефективність обраної стратегії лікування. За межами цього терміну ефективність препаратів 1-го класу становить близько 20 %, але представники 3-го класу зберігають свою ефективність [8]. Перед кардіоверсією (якщо вона не є екстреною та проводиться у строки не більше 2 діб розвитку пароксизму) хворий повинен бути ретельно обстежений (визначення електролітів, рентгенографія, ехокардіографія); дуже важливо оцінити ризик тромбоемболії. Виконання всіх цих досліджень потребує певного часу, протягом якого хворий повинен отримувати внутрішньовенну інфузію

гепарину (5000 ОД вводиться болюсно, а потім 1000 ОД на годину – крапельно) або низькомолекулярний гепарин.

У більшості випадків як препарати «першої лінії» для купірування ФП використовуються антиаритміки I групи (класи 1C та 1A), такі як алапінін, пропафенон, новокаїнамід та ін., основним ускладненням цих препаратів є виражений проаритмогенний ефект. Антиаритміки інших груп (зокрема препарати 3-го класу, такі як аміодарон, соталол) є досить ефективними при купіруванні тріпотіння передсердь, але менш ефективні в купіруванні ФП. Здається, певні перспективи мають нові препарати 3-ї групи – дофетилід (схвалений FDA) й ібутилід [109, 110].

У пацієнтів з рідкими пароксизмами фібриляції передсердь як тактику лікування можна використовувати одноразовий прийом потрібної дози антиаритміків в перші 12 год від початку пароксизму. Застосування такої тактики виправдане за відсутності вираженого ефекту, в плані зменшення кількості пароксизмів, від постійного прийому антиаритмічних препаратів [23, 24, 26, 131]. Коли напад триває більше двох діб, успіх медикаментозної кардіоверсії значно нижчий (до 10 %). Можливо, це пов'язано з феноменом електрофізіологічного ремоделювання міокарда передсердь.

Основні підходи до проведення електричної кардіоверсії досить прості: головний принцип – одномоментна деполяризація серцевого м'яза. Ефективне купірування фібриляції передсердь можливе у 70–95 % пацієнтів. При неефективності кардіоверсії проводять насичення антиаритміками і препаратами калію, збільшують енергію шоку і проводять прийоми по зменшенню втрати енергії розряду (щільна компресія шокових пластин до поверхні тіла пацієнта, нанесення розряду в кінці видиху та ін.) [109, 110, 150].

Фібриляція передсердь вперше була купірована за допомогою електричного струму (60 Гц, 650 В, 150 мс) в 1962 р. Дослідники повернулися до постійного струму, коли стало очевидно, що змінний струм індукував шлуночкові порушення ритму, а коли повторювався – то був причиною пошкодження міокарда. Трансторакальна дефібриляція передсердь (ДФП) за допомогою

постійного струму була вперше описана D. Lown більш ніж 35 років тому. Ці дослідники описали техніку, яка припиняла аритмії в 94 % випадків з 456 епізодів аритмії. Для того, щоб припинити ФП, необхідно дефібрилювати критичну масу міокарда передсердь. Щільність електричного струму, що проходить через передсердний міокард, є критичним фактором, який визначає успішність дефібриляції. На щільність струму впливають різні чинники: доставлена енергія, розмір електродів, їхня локалізація, супровідні органічні захворювання серця [1, 2, 27, 31, 152].

Альтернативою може бути внутрішня кардіоверсія, що потребує значно меншої енергії. Больові відчуття при цьому переносяться значно легше, тому в даному випадку можлива лише легка седация. Кардіоверсія повинна бути синхронізована з хвилею R ЕКГ, в іншому випадку розряд, нанесений, наприклад, у період реполяризації шлуночків, може спричинити фібриляцію. Застосування кардіоверсії має цілий ряд обмежень і ускладнень: наявність супровідного синдрому слабкості синусового вузла небезпечна розвитком брадисистолії з необхідністю подальшої стимуляції, наявність тромбозу в лівих відділах серця – розвитком тромбоеMBOLІчних ускладнень [102, 150, 152].

Вивченню та аналізу результатів двох різних стратегій лікування ФП присвячена велика кількість досліджень.

Дослідження AFFIRM було присвячене аналізу та порівнянню стратегій контролю ритму та частоти серцевих скорочень при лікуванні фібриляції передсердь (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management). В результаті дослідження не було отримано жодних суттєвих відмінностей в летальності та частоті виникнення інсульту між групами пацієнтів [86]. Після проведення дослідження RACE було встановлено, що контроль частоти не відрізняється від контролю ритму щодо запобігання серцево-судинної смертності та захворюваності (Rate Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation).

Дослідження AF-CHF (Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure) не встановило відмінностей в смертності від серцево-судинних подій,

прогресуванні серцевої недостатності між тактиками контролю частоти і ритму навіть у вкрай тяжкій категорії пацієнтів з ФВ < 35 %, симптомами застійної серцевої недостатності і тривалим анамнезом ФП [70, 150, 152, 156].

Визначення тактики лікування (контролю частоти або контролю синусового ритму) має прийматися в кожному конкретному випадку з урахуванням усіх факторів ризику і думки пацієнта [70]. Перед вибором тактики контролю частоти скорочень лікар повинен оцінити, як тривалий перебіг фібриляції передсердь впливатиме на прогноз і якість життя кожного конкретного пацієнта і чи можливе ефективне утримання синусового ритму в майбутньому. Тяжкість і вираженість симптомів фібриляції передсердь визначає вибір тієї чи іншої тактики лікування пацієнтів, визначальними факторами є тривалість анамнезу фібриляції передсердь, вік, супровідна органічна патологія серця, розмір лівого передсердя.

Контроль ЧСС в будь-якому випадку необхідний при вираженій тахісistolії під час ФП, перехід до тактики контролю ритму також необхідний при збереженні симптоматики. Крім того, тактика контролю ритму більш показана пацієнтам з високим рівнем активності, молодого віку з вираженою симптоматикою під час нападів ФП. Перехід до тактики контролю частоти можливий у випадку тривало персистуючої та хронічної форм фібриляції передсердь, а в разі пароксизмальної ФП, особливо за наявності симптоматичних пароксизмів, без супровідної органічної патології серця більш виправданою є тактика контролю ритму.

1.6 Хірургічні й інтервенційні модифікації лікування фібриляції передсердь

Електрофізіологічні основи катетерної абляції фібриляції передсердь

Загальновизнано, що для виникнення ФП необхідна наявність тригера, що запускає, і субстрату, що підтримує. Мета абляції ФП – запобігти ФП або шляхом ліквідації тригера, який ініціює ФП, або шляхом впливу на аритмогенний субстрат. Сьогодні найчастіше застосовуються методи абляції, спрямовані на

ізоляцію легеневої вени (ЛВ) шляхом створення ушкоджень, оточуючих вічка лівих і правих ЛВ. Ця методика, можливо, задіює і тригер, і субстрат ФП [2, 68, 120, 133]. Зокрема, даний підхід спрямований на електричну ізоляцію ЛВ, найбільш частого місця локалізації тригерів ФП. Інші, більш рідкісні місця локалізації тригерів ФП (особливо зв'язка Маршалла і задня стінка ЛП), також оточуються таким видом впливу. Циркулярні впливи можуть ліквідувати аритмогенний субстрат шляхом пошкодження тканини, розташованої біля з'єднання ЛП-ЛВ, і яка є субстратом для кіл рі-ентрі, які можуть генерувати або підтримувати ФП, та/або шляхом зменшення маси передсердного міокарда, необхідного для підтримки рі-ентрі [116]. Зрештою, циркулярні пошкодження можуть перетинати симпатичну і парасимпатичну іннервацію від автономних гангліїв, потенційних тригерів ФП.

Показання до катетерної абляції фібриляції передсердь і відбір пацієнтів

У рекомендаціях ACC/AHA/ESC (2006) з лікування пацієнтів з ФП, складених у співпраці з Heart Rhythm Society, сформульовано таке: «катетерна абляція – це розумна альтернатива фармакологічної терапії для запобігання поворотній симптоматичній ФП у пацієнтів з невеликим збільшенням ЛП або без нього» (клас рекомендацій 2А, рівень доказовості С). Заслуговує на увагу, що в І класі показань у цьому розділі рекомендацій зазначено тільки те, що до початку антиаритмічної терапії необхідне лікування оборотних причин ФП. Крім того, в алгоритмі підтримання синусового ритму катетерна абляція перерахована як метод лікування другої лінії для всіх груп пацієнтів [31].

У рекомендаціях з лікування пацієнтів з ФП ACCF/AHA/HRS (2011) [22] катетерній абляції приділено більше уваги. Так, в І класі показань зазначено, що катетерна абляція корисна для підтримання синусового ритму в окремих пацієнтів з нормальним або помірно збільшеним лівим передсердям, нормальною або злегка зниженою функцією лівого шлуночка і без наявності вираженого ураження легень, при пароксизмальній ФП, яка супроводжується вираженою симптоматикою, в яких неефективна терапія антиаритмічним препаратом (рівень доказовості А). Дане показання засноване на результатах

цілої серії клінічних досліджень [29, 42, 49, 51, 60, 66, 74, 78, 120, 151, 156, 182, 192, 195].

У класі показань Па зазначено, що на підставі результатів II клінічних досліджень [40, 45, 49, 59, 78, 103, 108, 152, 154] катетерна абляція обґрунтована для лікування симптомної персистоючої ФП (клас доказовості А).

До IIb класу показань віднесено положення, що катетерна абляція може бути обґрунтована для лікування пароксизмальної ФП з вираженим збільшенням ЛП або з вираженою дисфункцією лівого шлуночка при неефективності антиаритмічної терапії (рівень доказовості А).

У рекомендаціях Всеросійського Наукового Товариства Аритмологів (2011) [6] показання до катетерної абляції ФП збігаються з такими товариств ACCF/АНА/НRS (2011).

Методи і кінцеві точки абляції фібриляції передсердь

J. Cox et al. запропонували техніку хірургічного лікування ФП і продемонстрували її ефективність [67, 85]. В подальшому хірурги оцінили ефективність операцій з обмеженим набором пошкоджень для ізоляції ЛВ [4, 14, 83, 164]. Останній варіант процедури, описаної J. Cox, що має назву Лабіринт-III (Maze-III), заснований на моделі ФП, при якій у підтримці аритмії бере участь критична кількість циклів рі-ентрі.

Успіх процедури Maze-III підштовхнув інтервенційних електрофізіологів на початку 1990-х рр. до відтворення процедури за допомогою радіочастотного (РЧ) катетерного впливу через трансвенозний доступ. J. F. Swartz et al. описали відтворення процедури Maze-I у невеликої кількості пацієнтів з використанням спеціально розроблених інтродьюсерів і стандартних РЧ-катетерів [154]. Незважаючи на те, що ефективність процедури була незначною, частота ускладнень високою, а сама процедура і час флюороскопії тривалими, цей досвід продемонстрував доказ концепції, що змусило інших дослідників спробувати поліпшити катетерну методику. Багато авторів намагалися відтворити хірургічну процедуру Maze з використанням систем тривимірного картування або з багатополюсних абляційних катетерів, але вони мали обмежений успіх [39, 48,

72, 100, 165, 184, 192]. На підставі результатів цих досліджень, а також через швидкий розвиток абляції фокусних тригерів ФП електрофізіологи втратили інтерес до процедури циркулярної ізоляції легеневих вен.

Підходи до абляції легеневих вен

Методика ідентифікації і катетерної абляції тригерних вогнищ в ЛВ дозволила досягти відсутності рецидивів ФП [82, 92, 97, 162, 191]. Пряма катетерна абляція тригерів обмежена рідкісними ситуаціями, в яких ФП відтворено індукується тригером під час втручання. Також до обмеження такого підходу відносять множинні джерела тригерної активності. Для подолання цих недоліків М. Haissaguerre et al. розробили метод електричної ізоляції міокарда ЛВ. Така сегментарна ізоляція ЛВ полягала в послідовній ідентифікації й абляції вічок ЛВ поблизу місць найбільш ранньої активації мускулатури ЛВ. Зазвичай під час такої процедури проводяться впливи на 30–80 % окружності ЛВ. Кінцевою точкою процедури є електрична ізоляція як мінімум трьох ЛВ.

Згодом С. Rappone et al. розробили метод абляції, заснований на анатомічному підході створення впливів, що оточують ЛВ, під контролем тривимірного електроанатомічного картування [48, 60].

Часте виникнення стенозів ЛВ (як ускладнення РЧ-впливів всередині ЛВ), а також факт, що місця ініціації та/або підтримання ФП часто локалізуються у переддвір'ї ЛВ, привели до рішення, що абляцію потрібно проводити у місцях ініціації. Абляція цих ділянок також виконувалася сегментарно під контролем циркулярного картуючого катетера [91, 172], розташованого поруч з вічком ЛВ, або шляхом створення безперервних колових впливів, створюваних для обведення правих або лівих ЛВ [48,60]. Циркулярна лінія абляції оточує або кожну іпсилатеральну ЛВ, або обидві іпсилатеральні ЛВ разом. Колова лінія абляції/ізоляції також може бути створена під керуванням систем тривимірного електроанатомічного картування [48, 60, 68], під контролем флюороскопії [85] або внутрішньосерцевої ехокардіографії [1, 84, 133]. Хоча методи абляції, націлені на ЛВ, залишаються наріжним каменем при абляції пароксизмальної і

персистуючої ФП, все ще тривають пошуки додаткових методів поліпшення результатів. Один із цих підходів – це створення додаткових лінійних впливів у ЛП, подібних таким, створюваним при процедурі Maze-III, способі Swartz та інших підходах [52, 145, 183, 184]. Найчастіші місця лінійних абляцій – це «дах» ЛП, між верхніми ділянками лівих і правих верхніх ЛВ, ділянка між мітральним клапаном і лівою нижньою ЛВ (мітральний істмус) і допереду між лінією даху від лівого або правого циркулярного впливу і кільцем мітрального клапана (септальна лінія) [52].

Абляція кавотрикуспідального перешийка рекомендується пацієнтам з анамнезом типового тріпотіння передсердь або індукованим істмус-залежним тріпотінням під час втручання [18, 157].

Абляція зон комплексної фрагментованої активності

Зони комплексної фракціонованої активності (КФА) передсердь потенційно являють собою субстрат ФП і стали метою для абляції ФП [1, 24, 87, 162]. Зони КФА – це: 1) передсердні електрографи, що складаються з двох або більше відхилень; 2) передсердні електрографи, в яких реєстрація тривалих високочастотних відхилень від ізолінії спостерігається безперервно протягом 10 с; 3) передсердні електрограми з дуже короткою тривалістю виробничого циклу (<120 мс), реєструються протягом 10 с [10]. Первинні кінцеві точки під час РЧ-абляції ФП при використанні цього підходу – повне усунення ділянок з КФА, купірування ФП (прямо або через ПТ) та/або неіндукованість ФП. Коли повністю усунені ділянки з КФА, але триває організоване тріпотіння передсердь або ПТ, такі порушення ритму картуються і виконується їхня абляція.

У пацієнтів з довгостроково існуючою персистуючою ФП було показано, що більш ніж у 80 % випадків успішне купірування ФП в синусовий ритм або ТП відбувається при ступінчастому підході до абляції [45, 46], але кінцева точка неіндукованості ФП не завжди виявляється реальною і навіть необхідною [59].

Додаткові лінійні абляції у лівому передсерді

За допомогою лінійних абляцій ЛП компарменталізується на малі ділянки, нездатні до підтримання рі-ентрі. Крім того, передбачається, що найбільший

ефект від лінійних абляцій полягає в запобіганні розвитку нових макро-рі-ентрі тахікардій. Лінійні абляції також можуть перетинати ділянки, що містять «ротори» ФП, на задній стінці ЛП, даху ЛП, мітральному кільці, в міжпередсердній перегородці (МПП). Лінійні дії належать до одного з найважливіших видів додаткової абляції [13, 21, 198], проте досягнення повної блокади проведення через лінії може виявитися складним завданням [179]. Відсутність блоку проведення через створену лінію сприяє виникненню нових аритмій. Вважається, що найчастіші місця виникнення макро-рі-ентрі після абляції ФП – дах ЛП і мітральне кільце, саме тому в цих ділянках і проводять абляцію. Рідше проводиться додаткова лінійна абляція по нижній стінці ЛП (зазвичай у поєднанні з лінією даху для ізоляції задньої стінки ЛП) [69], результати такої абляції поки залишаються суперечливими.

Існує шість досліджень щодо порівняння тільки ізоляції ЛВ з ізоляцією ЛВ та додаткових ліній абляції при пароксизмальній ФП. У чотирьох роботах показано перевагу додаткових лінійних абляцій [110, 112, 145, 184], в одному дослідженні позитивного ефекту знайдено не було [149]. Ще в одному дослідженні були отримані результати, які свідчать про погіршення результатів при створенні додаткових лінійних абляцій за рахунок збільшення ризику появи нових тахікардій [56]. На підставі цих робіт був проведений мета-аналіз, в якому автори зробили висновок, що з причини гетерогенності популяцій і типу створюваних ліній неможливо дати конкретного висновку про внесок додаткових лінійних абляцій в результат лікування пароксизмальної ФП [72].

Що стосується лінійних абляцій при персистуючій ФП, то було проведено лише два рандомізовані дослідження. В одному було рандомізовано 62 пацієнти на ізоляцію ЛВ або ізоляцію ЛВ плюс абляцію даху і мітрального істмуса [118], в іншому – було рандомізовано 79 пацієнтів у співвідношенні 1:2 [84]. В обох роботах було показано значну перевагу додаткових лінійних абляцій перед ізоляцією ЛВ. Однак було також відзначено, що блокада проведення була досягнута далеко не у всіх випадках (через дах у 44 і 92 % випадків, через мітральний істмус – у 72 і 31 % випадків відповідно).

Абляція гангліонарних сплетінь лівого передсердя

Додаткова абляція гангліонарних сплетінь (ГС) може покращувати результати катетерного лікування ФП [87, 147, 158]. Чотири головних ГС в ЛП (верхнє ліве, нижнє ліве, переднє праве і нижнє праве) локалізуються в епікардіальній жировій подушці по краях переддвір'я ЛВ і можуть бути визначені при епікардіальній високочастотній стимуляції. Для абляції ГС епікардіально наносяться впливи РЧ-струмом на кожній ділянці позитивної вагусної відповіді на високочастотну стимуляцію. Високочастотна стимуляція повторюється, і додаткові дії можуть бути нанесені до зникнення вагусної реакції. Оскільки топографічне розташування ГС на стінці ЛП досить добре вивчене [136], Є. Покушалов et al.[213] запропонували виконувати епікардіальну катетерну абляцію ділянок ЛП біля вічок ЛВ з анатомічним підходом – в місцях скупчення ГС – без попереднього стимуляційного картування вегетативних гангліїв. Такий підхід значно спрощував процедуру катетерної абляції і скорочував час операції. При цьому ефективність процедури в оригінальному дослідженні щодо відсутності рецидивів ФП становила 86 %.

Кріобалонна ізоляція легеневих вен при лікуванні фібриляції передсердь

Найчастіше для електричної ізоляції ЛВ використовується енергія РЧ-струму. Однак цьому виду енергії властиві деякі небажані характеристики, які можуть бути причиною серйозних ускладнень: висока проникна здатність, тромбогенність, формування неоднорідного за структурою пошкодження, ретракція рубця після нанесення впливів на судинній стінці [35, 69, 94]. Більше того, катетерна абляція, заснована на послідовних аплікаціях «точка за точкою» для створення суцільних ліній ушкодження, є складною процедурою, що вимагає тривалого навчання оператора [18, 99].

З метою подолання цих недоліків були запропоновані інші методи катетерної абляції у ЛП. Одним із нових методів є кріобалонна абляція, основна ідея якої полягає в досягненні електричної ізоляції ЛВ з допомогою одноразової аплікації завдяки використанню балона, що примикає до всіх стінок ЛВ. Методика спрощує маніпуляції в ЛП і стандартизує ізоляцію ЛВ [33]. Метод

кріобалонної абляції використовує заморожування тканини для створення циркулярного пошкодження у вічку ЛВ. Створення внутрішньоклітинного льоду з подальшим його відтаванням приводить до надійного, а найголовніше, більш безпечного, ніж РЧ-вплив, пошкодження [81].

На відміну від РЧ-впливу, кріотермічне пошкодження при катетерній абляції характеризується чітко окресленою лінією некрозу, однорідністю зони некрозу, збереженням ендокардіального шару і відсутністю тромбоутворення в місці дії [69, 94]. Було показано, що діаметр кріотермічного пошкодження прямо пропорційний розміру абляційного електрода, проте глибина ушкодження при цьому залишається незмінною [49].

Сегментарна ізоляція легневих вен із застосуванням кріотехнології

Перші спроби використання кріотехнології для лікування ФП були реалізовані у вигляді «поточної» сегментарної абляції вічок ЛВ [120]. Ефективність сегментарної кріоабляції становила 56–62 % при спостереженні протягом 6–12 міс. Незважаючи на хороші результати і повну відсутність стенозів ЛВ, методика не отримала значного поширення через тривалість процедури (6–7,5 год) і часу флюороскопії (114–131 хв).

Особливості кріобалонної абляції легневих вен

Катетерна абляція з використанням РЧ-енергії є найпоширенішим методом лікування ФП. Однак для створення суцільного пошкодження при абляції «точка за точкою» необхідне розуміння індивідуальної анатомії ЛП і точна ідентифікація вічок ЛВ [9, 103]. На противагу цьому, кріотермальна балонна абляція була розроблена для досягнення суцільного циркулярного пошкодження навколо ЛВ, незалежно від індивідуальної анатомії ЛВ. Таким чином, ця нова технологія абляції може спростити і підвищити безпеку ізоляції ЛВ. Умовою успішної ізоляції ЛВ при використанні кріобалона є досягнення повного контакту балона зі стінками ЛП навколо ЛВ. Сьогодні на ринку представлені балони діаметром 23 і 28 мм. Недостатнє прилягання великого балона може призвести до утворення щілин проведення і перешкоджати досягненню електричної ізоляції ЛВ. Балон меншого діаметра може краще оклюзувати вену,

однак такий балон може проникати глибоко в дистальні відділи ЛВ, що менш вигідне, оскільки не відбувається абляція міокарда переддвір'я ЛВ, що бере участь в індукції і підтриманні ФП [53, 93]. Більше того, абляція глибоко в правих ЛВ може призвести до пошкодження діафрагмального нерва.

Ускладнення абляції

Парез правого діафрагмального нерва є найчастішим ускладненням кріобалонної абляції ЛВ, він розвивається у 1,6–14 % пацієнтів [58, 126, 155]. Цьому ускладненню сприяє близьке прилягання правого діафрагмального нерва до передньої стінки правої верхньої ЛВ. При дистальному розташуванні балона ризик парезу діафрагмального нерва підвищується. Було відзначено, що використання балона більшого діаметра (28 мм), контроль скорочень діафрагми під час абляції (при стимуляції з верхньої порожнистої вени (ВПВ) дозволяють знизити ризик цього ускладнення. Функція нерва відновлюється до 6–12 міс. у всіх пацієнтів.

В жодному дослідженні із застосуванням кріобалонної технології не було відзначено формування стенозів ЛВ, що відображає особливість кріопошкодження – формування еластичного рубця в місці дії [58, 81, 126, 155, 189].

Пошкодження стінки стравоходу і формування передсердно-стравохідної фістули – найбільш грізне, але й одне з найбільш рідкісних ускладнень при РЧ-абляції по задній стінці ЛП. У дослідженні А. Furnkranz et al. під час кріоабляції відзначалося значне зниження температури в стравоході, особливо при абляції в нижніх ЛВ (до -30 °С) [94]. Після кріоабляції проводилася фіброезофагоскопія на 3–7-й день, пошкоджень стінки стравоходу виявлено не було. В роботі Н. Ahmed et al. у 17 % випадків відзначалися безсимптомні ерозії слизової стравоходу [186]. Нині немає опублікованих випадків розвитку передсердно-стравохідної фістули після кріобалонної ізоляції ЛВ.

Катетери втручання у лівих камерах серця несуть в собі ризик тромбоемболічних ускладнень, і абляція ФП не є винятком [195]. У дослідженні L. D. Sauren et al. проводилася доплерографія сонних артерій під час катетерної

ізоляції ЛВ із застосуванням трьох різних методик: РЧ-абляції із застосуванням 4-мм електрода, РЧ-абляції з 4-мм зрошуваним катетером і кріобалонної абляції. Кількість церебральних мікроемболічних сигналів значно відрізнялася між трьома групами пацієнтів з найменшою кількістю в групі кріобалонної абляції [190]. В роботі Т. Неймана et al. до і після РЧ (44 пацієнти) і кріобалонної (45 пацієнтів) абляції проводилася магнітно-резонансна томографія головного мозку з метою виявлення «старих» і «нових» вогнищевих змін [117]. Появу нових осередкових церебральних змін на 1-шу добу після абляції було відмічено у 3 і 4 пацієнтів відповідно ($p > 0,05$). Усі виявлені зміни були безсимптомними.

Методи верифікації електричної ізоляції легневих вен

Для верифікації ізоляції електричної активності ЛВ від ЛП різні автори використовують різні методи. Принципова відмінність цих методів полягає у визначенні ізоляції ЛВ із застосуванням циркулярного діагностичного електрода або без такого. При цьому ефективність катетерної абляції ФП у всіх роботах була порівнянною (67–82 %).

Зокрема, С. Рарроне et al. для визначення ізоляції ЛВ пропонують керуватися ступенем зменшення амплітуди електричних потенціалів на абляційному катетері, який розташовують уздовж лінії абляції і всередині зони ізоляції [60].

Також пропонується варіант верифікації ізоляції ЛВ на підставі відсутності нав'язування стимуляції уздовж лінії абляції. При цьому абляційний електрод переміщується уздовж циркулярної абляції і з нього проводиться електрична стимуляція силою струму не більше 10 мА. Відсутність нав'язування стимуляції на ЛП майже в 100 % збігається з відсутністю електричних потенціалів всередині ЛВ [57].

Інші автори використовують факт відсутності електричного проведення на ЛП при стимуляції всередині зони циркулярної абляції (блокада виходу), як спосіб верифікації ізоляції ЛВ [196].

При використанні циркулярного діагностичного електрода про ізоляцію ЛВ свідчить зникнення потенціалів ЛВ на всіх контактах електрода [42].

У двох дослідженнях проводилося порівняння верифікації ізоляції ЛВ за допомогою циркулярного діагностичного електрода і без такого. У першій роботі проводилося порівняння методів верифікації гострої ізоляції ЛВ [148], і автори зробили висновок, що методи співставні між собою. У другій роботі проводилася клінічна оцінка результатів абляції ФП у групі верифікації ізоляції з циркулярним електродом і в групі без нього [85]. Автори зробили висновок, що використання діагностичного циркулярного електрода може поліпшити віддалені результати абляції.

1.7 Результати катетерного лікування фібриляції передсердь

Моніторування ЕКГ до і після абляції

Детекція порушення ритму – це важливий компонент обстеження пацієнта, якому планується катетерна абляція з приводу ФП. До виконання абляції важливо мати підтвердження того, що причиною симптоматики пацієнта є ФП, а також знати тип ФП – пароксизмальна або персистуюча. Точна характеристика типу ФП і її тривалості може бути важлива як для вибору методу абляції, визначення результату процедури, так і для методу антикоагуляції і необхідності виконання ЧСЕХО до процедури. Оцінка адекватності контролю частоти ритму особливо важлива у пацієнтів зі зниженою функцією лівого шлуночка, в яких можлива оборотність кардіоміопатії, індукованої тахісистоїї [165]. Більше того, методи катетерної абляції можуть варіювати, і загальний результат катетерної абляції розрізняється залежно від того, чи має пацієнт пароксизмальну ФП або інший тип порушення ритму. Моніторинг порушень ритму до процедури корисний для виявлення тих пацієнтів, у яких є ритмічні суправентрикулярні тахікардії, що індукують ФП, а також пацієнтів з повторюваними «фокусними залпами» [96]. Такі «фокусні залпи» характеризуються наявністю частих передсердних екстрасистол (>1000/добу) з частими швидкими залпами нестійкою ПТ. Кожен з таких видів запуску ФП дозволяє виявити пацієнтів, у яких може бути використана більш обмежена абляція, яка задіює тільки тригерну аритмію або ЛВ [30, 96]. Клінічні фактори, такі як більш молодий вік, невеликий

розмір ЛП, відсутність артеріальної гіпертензії та наявність пароксизмальної ФП можуть також допомагати у виявленні пацієнтів, яким може бути виконаний більш цілеспрямований або обмежений метод абляції [139].

Моніторування ЕКГ також відіграє важливу роль у веденні пацієнтів після абляції. Ранні рецидиви ФП досить часто зустрічаються в період від 1 до 3 міс. після катетерної абляції [134, 138]. З цієї причини моніторинг порушення ритму для оцінки ефективності катетерної абляції зазвичай відкладається як мінімум на 3 міс. після неї, за винятком ситуації, коли необхідно прицільно дослідити порушення ритму під час раннього післяопераційного періоду.

Клінічне значення моніторування порушення ритму полягає у визначенні типу аритмії, пов'язаної з відчуттям «серцебиття». У кількох дослідженнях було показано, що скарги на «серцебиття» часто викликані передсердними або шлуночковими екстрасистолами і не є точним предиктором рецидиву ФП [72, 181]. Моніторинг порушення ритму також має значення у безсимптомних пацієнтів. Багато досліджень показали, що безсимптомна ФП часто виникає у пацієнтів після абляції [90, 132, 142]. Виявлення цих безсимптомних епізодів ФП може впливати на рішення про продовження антикоагуляції а також на визначення успіху операції.

Моніторування порушення ритму може виконуватися у вигляді періодичного запису стандартної ЕКГ або за допомогою активованого пацієнтом монітора подій. Також доступні для запису ЕКГ різні типи систем моніторування: від 1–7-добових Холтерівських моніторів до моніторів тривалого спостереження з автоматичною детекцією ФП. Імплантовані стимулятори з передсердним електродом також дозволяють оцінювати «навантаження» ФП при виявленні кількості та тривалості епізодів перемикання стимуляції (switch mode).

Добре вивчено, що чим інтенсивніше монітується пацієнт і чим триваліший період моніторування, тим вище ймовірність детекції – як симптоматичної, так і безсимптомної ФП [72, 98, 132, 142, 167, 181, 189]. І навпаки, чим більш складний і тривалий метод моніторування, тим нижча комплаєнтність пацієнта.

Ранній рецидив фібриляції передсердь

Рецидиви ФП зустрічаються досить часто в ранньому післяопераційному періоді і не залежать від використовуваного методу абляції [63, 134, 135, 138]. Після сегментарної абляції ЛВ рецидиви ФП можуть спостерігатися приблизно у 35; 40 і 45 % пацієнтів до 15, 30 і 60 днів спостереження відповідно [63]. Після циркулярної абляції ЛП рецидиви аритмії можуть спостерігатися у 45 % пацієнтів протягом перших 3 міс. спостереження, незважаючи на терапію антиаритмічними препаратами. З них > 90 % подій – це ФП, а решта – нові регулярні ПТ. Порівняно з найближчим періодом до абляції, частота рецидивів ФП під час перших днів після абляції варіює; однак слід зазначити, що близько 15 % пацієнтів можуть відчувати більш часті епізоди аритмії, ніж до абляції. У деяких дослідженнях виникнення ФП у ранньому післяопераційному періоді виявляється вищим у пацієнтів з персистоючою ФП (47 %), ніж у пацієнтів з пароксизмальною ФП (33 %) [135], у пацієнтів старше 65 років (48 %), ніж у пацієнтів віком до 65 років (28 %) та у пацієнтів із структурними захворюваннями серця (47–74 %), ніж у пацієнтів без таких (29–50 %) [134, 135]. На даний момент немає достатньої кількості даних для визначення ролі кожного методу катетерної абляції у розвитку ранніх рецидивів ФП.

Поява раннього рецидиву аритмії не повинна провокувати негайні спроби повторної абляції, оскільки майже 60 % пацієнтів з такими рецидивами за перші місяці після абляції не матимуть будь-яких порушень ритму протягом тривалого періоду спостереження [76, 136]. В одному дослідженні було показано, що анамнез персистоючої ФП більш ніж 30 днів тривалості – єдиний незалежний предиктор рецидиву ФП у віддаленому періоді у пацієнтів з ранніми рецидивами [63]. У пацієнтів із сегментарною ізоляцією ЛВ відсутність структурних і електричних порушень ЛП була фактором, що розділяє пацієнтів з гострим контролем ФП і пацієнтів з відстроченим контролем ФП [76]. Застосування антиаритмічних препаратів у пацієнтів під час виписування зі стаціонару було запропоноване для обмеження подальших рецидивів аритмії в перші місяці після абляції [82, 63], але справжня ефективність цього підходу невідома. Таким

чином, у пацієнтів з ранніми рецидивами ФП на антиаритмічних препаратах не досліджено позитивний ефект від зміни антиаритміку.

Механізми транзиторної ФП в ранньому післяопераційному періоді не досліджені. Можливими причинами можуть бути: 1) транзиторний стимуляційний ефект РЧ-впливу вторинно по відношенню до запальної відповіді, що розвивається після теплового пошкодження та/або перикардиту [85, 139]; 2) транзиторний дисбаланс автономної нервової системи – в кінцевому підсумку виступає як тригер аритмії [130, 191]; 3) затриманий ефект РЧ-абляції, як раніше було описано з іншими субстратами аритмій [72, 110, 135], можливо, з причини зростання або «дозрівання» абляційного ушкодження протягом кількох днів після процедури [39]. В окремих пацієнтів зниження частоти ранньої транзиторної ФП може відображати форму зворотного передсердного ремоделювання з причини часткового контролю ФП або контролю ФП вторинно при додаванні антиаритмічних препаратів.

Післяопераційні передсердні тахікардії

Нові передсердні тахікардії (ПТ) становлять як мінімум 10 % усіх порушень ритму в ранній фазі після абляції ФП [63, 109, 116, 144]. Ці тахікардії зазвичай виникають у ЛП, і більшість з них має тривалість циклу між 200 і 270 мс [116, 159]. Пацієнти з новими регулярними ПТ можуть скаржитися на погіршення самопочуття через більш високу частоту шлуночкових скорочень, ніж при ФП до абляції. Порушення ритму зазвичай рефрактерне до антиаритмічних препаратів. Симптоматика може бути зменшена за допомогою лікарських препаратів, що знижують АВ проведення. Так само як при ранній ФП після абляції, спонтанне зменшення нападів регулярної ЛП тахікардії відбувається приблизно у одній третині пацієнтів в межах 6 міс. після оперативного втручання [144].

Механізми, що лежать в основі нових регулярних ПТ після абляції, можуть залежати від катетерної техніки лікування ФП. У пацієнтів з сегментарною ізоляцією ЛВ виявляються фокусні передсердні джерела, розташовані в ЛВ з відновленим проведенням, або джерела поза ЛВ (найчастіше з даху ЛП або

попереду від правих ЛВ) [116, 127, 159]. На підставі відповіді на стимуляцію і інфузію аденозину фокусні ритми з ЛВ розрізняють за механізмом мікро-рі-ентрі із залученням як мінімум частини вічка ЛВ, а також автоматичні або тригерні [161]. У пацієнтів з циркулярною ізоляцією ЛВ джерела регулярних ПТ виявляються в ізольованих ЛВ, вони активують суміжну передсердну тканину через щілини проведення в окружних лініях пошкодження; а також ці порушення ритму можуть бути за механізмом макро-рі-ентрі, з формуванням циклу навколо іпсилатеральних вен або кільця мітрального клапана [159]. У пацієнтів з циркулярною абляцією ЛП, лінійною абляцією задньої стінки ЛП і мітрального істмуса виявляються цикли макро-рі-ентрі з критичними перешийками в різних місцях: мітральний істмус, МПП, дах ЛП, коронарний синус [43, 97, 144].

Повторні абляції фібриляції передсердь

Через рецидиви ФП або ПТ повторні абляції необхідні у 20–40 % пацієнтів [107]. Оскільки ранні рецидиви ФП та/або розвиток ПТ зустрічаються досить часто протягом перших 2–3 міс. після абляції ФП і вони можуть перебігати спонтанно, існує загальна думка, що повторні абляції слід проводити як мінімум через 3 міс. після первинної процедури [99]. Також відомо, що деякі пацієнти відчувають високосимптоматичні передсердні порушення ритму, які не піддаються лікуванню антиаритмічними препаратами або препаратами, що сповільнюють АВ проведення. В такому випадку краще виконувати повторну абляцію в межах перших 3 міс.

Більшість досліджень показують, що у пацієнтів з неефективною первинною спробою абляції при повторній процедурі виявляється відновлення проведення в первинно ізольованих ЛВ, а також поява нових позалегенових аритмогенних джерел [84, 103, 163, 164]. Тригери в ЛВ, що індукують ФП, зазвичай можуть бути виявлені при введенні ізопротеренолу [103]. Відновлення проведення з ЛВ не обов'язково є предиктором рецидиву ФП [146], причина чого достовірно не відома: чи то часткова денервація ЛВ, чи ефективна часткова ізоляція ЛВ та успішна елімінація тригерів ФП, чи інший механізм. В іншому дослідженні було знайдено відновлення уповільненого проведення з ЛВ у

пацієнтів без рецидивів ФП [163]. Навпаки, майже у всіх пацієнтів з рецидивом ФП продемонстровано відновлення проведення з ЛВ, що підкреслює важливість такого відновлення проведення як можливого етіологічного чинника рецидивів ФП. У пацієнтів з аритміями через відновлення проведення з ЛВ повторна ізоляція ЛВ часто є достатньою для лікування таких порушень ритму.

Зміни автономної нервової регуляції

Після остіальної ізоляції ЛВ, так само як і після циркулярної абляції ЛВ, були описані помірні зміни в автономній модуляції синусового вузла [78, 87, 147, 191, 173]. Ці зміни, включаючи трохи підвищену частоту синусового ритму в спокої, зниження варіабельності серцевого ритму (ВРС) та зниження швидкості наростання і зниження частоти ритму, часто відбуваються протягом місяця після остіальної ізоляції ЛВ та можуть існувати протягом року після циркулярної абляції ЛВ.

Зміна автономного контролю, можливо, є результатом пошкодження автономних гангліонарних сплетень або аксонів, що йдуть з ГС. РЧ-аплікації під час циркулярної абляції ЛВ часто наносяться близько до верхнього лівого ГС і переднього правого ГС й іноді викликають транзиторну глибоку вагусну відповідь [147]. РЧ-аплікації під час остіальної ізоляції ЛВ, можливо, пошкоджують аксони, що йдуть з ГС до м'язових муфт ЛВ. З'єднання між ГС можуть бути задіяні при обох підходах. Такі зміни в активності синусового вузла були подібними у пацієнтів після циркулярної абляції ЛВ (без абляції ГС) та у пацієнтів після абляції ГС (без циркулярної абляції ЛВ), що підтримує цю гіпотезу [173].

Нерандомізовані клінічні дослідження

Розглянуто результати досліджень катетерної абляції ФП у публікаціях з включенням не менше 50 пацієнтів [24, 30, 40, 42, 46, 65, 67, 68, 98, 108, 110, 114, 115, 118, 138, 152, 154, 160, 179, 183, 184]. У цих роботах результати первинної процедури абляції широко варіюють. Так, при пароксизмальній ФП успіх першої процедури катетерної абляції лежить в діапазоні 38–78 %. При цьому в більшості досліджень йдеться про ефективність первинної абляції 60 % і більше.

Ефективність первинної катетерної абляції у пацієнтів з персистою ФП знаходиться в діапазоні 22–45 %, більша кількість центрів повідомляють про успішність у 30 % випадків і менше. Успіх первинної абляції пацієнтів зі змішаним типом ФП варіює від 16 до 84 %. Не дивно, що повторні процедури абляції приводять до більшого успіху. Успіх кількох процедур катетерної абляції у пацієнтів з пароксизмальною ФП варіює в діапазоні 54–84 %, з більшістю звітів про ефективність вище 70 %. Успіх множинних процедур абляції пацієнтів зі змішаним типом ФП варіює від 30 до 81 %.

Рандомізовані клінічні дослідження

Було проведено 5 рандомізованих клінічних досліджень з катетерної абляції ФП. Перше дослідження було опубліковано в 2005 р. [156]. Це було проспективне багатоцентрове клінічне дослідження, в якому було рандомізовано 70 пацієнтів (18–75 років) з пароксизмальною ФП для лікування антиаритмічними препаратами (флекаїнід, або соталол) або катетерної абляції. До кінця одного року спостереження 63 % пацієнтів, рандомізованих на прийом антиаритміків, мали як мінімум 1 епізод аритмії порівняно з 13 % пацієнтів з групи катетерної абляції. Друге дослідження було опубліковано в 2006 р. [59]. Це було проспективне двохцентрове дослідження, в якому було рандомізовано 146 пацієнтів (18–70 років) з персистою ФП для лікування методом катетерної абляції проти кардіоверсії. У групі абляції 74 % пацієнтів і в контрольній групі 58 % пацієнтів не мали рецидивів ФП без антиаритмічної терапії до кінця першого року спостереження. Третє рандомізоване дослідження з абляції ФП було опубліковано в 2006 р. [49]. Це було проспективне багатоцентрове клінічне дослідження, в якому вивчалася додаткова роль катетерної абляції у 137 пацієнтів з пароксизмальною або персистою ФП. До 12 міс. спостереження 9 % пацієнтів на антиаритмічних препаратах були вільні від рецидивів ФП порівняно з 56 % пацієнтів групи катетерної абляції. Четверте рандомізоване дослідження з абляції ФП опубліковано в 2006 р. (199 пацієнтів з пароксизмальною ФП) [29]. У пацієнтів, які отримали лікування методом катетерної абляції, була показана більш висока ефективність: 86 проти 22 %

пацієнтів. П'яте дослідження показало, що після абляції 75 % пацієнтів не мали рецидивів ФП порівняно з 7 % при антиаритмічній терапії. У цьому дослідженні 63 % пацієнтів на антиаритмічній терапії були перенаправлені на абляцію [35].

Результати опитування фахівців (2005)

Перше опитування фахівців про методи, ефективності та безпеки катетерної абляції було опубліковане у 2005 р. [199]. Це дослідження було засноване на деталізованому опитувальнику, який був заповнений більш ніж 180 центрами, розташованими в різних країнах. До того часу, як було завершено дослідження в 2002 р., середня кількість процедур абляції ФП на один центр становила 38. У кожному центрі виконувалися абляції пароксизмальної ФП, у 53 % центрів проводилася абляція персистуючої ФП і в 20 % центрів – абляція постійної ФП. Було надано звіт про результати близько 9000 абляцій ФП. Середня тривалість спостереження цих пацієнтів – (12 ± 8) міс. Більше однієї процедури абляції було виконано у 27 % пацієнтів. Частота успіху, визначена як свобода від симптоматичною ФП за відсутності антиаритмічної терапії, була 52 %. Додатково 24 % пацієнтів були вільні від симптоматичної ФП при лікуванні раніше неефективної антиаритмічної терапії. Частота виникнення серйозних ускладнень дорівнювала 6 %.

Результати опитування фахівців (2010)

Друге опитування фахівців про методи, ефективності та безпеки катетерної абляції були опубліковані у 2010 р. [195]. Анкета за методами і результатами абляції ФП була заповнена 85 центрами. Було надано звіт про результати 20 825 абляцій ФП у 16 309 пацієнтів. Середня тривалість спостереження пацієнтів – (10 ± 8) міс. Ефективність катетерної абляції ФП становила 62 % без антиаритмічної терапії. Частота виникнення серйозних ускладнень дорівнювала 4,5 %. Також було визначено, що летальні ускладнення виникають у 1 пацієнта на 1000 втручань [141].

Результати досліджень, розглянуті вище, вказують на ефективність катетерної абляції для лікування пацієнтів з ФП. Однак також ясно, що результати значно варіюють. На результати можуть впливати такі потенційні

фактори: 1) відмінності в техніці абляції; 2) відмінності в спостереженні і визначенні успіху; 3) відмінності у використанні антиаритмічної терапії; 4) відмінності в досвіді й кваліфікації та ін.

Ускладнення абляції фібриляції передсердь

Катетерна абляція ФП – це одна з найскладніших інтервенційних електрофізіологічних процедур. Тому мається на увазі, що ризик цього втручання вищий, ніж при абляції інших аритмій. В опитуванні фахівців про абляцію ФП повідомляється, що як мінімум одне серйозне ускладнення спостерігалось у 6 % пацієнтів, але серед 8745 пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді описані тільки 4 смерті [199]. Необхідно пам'ятати, що заповнення анкет у цьому дослідженні було добровільним, що може сприяти недооцінці справжньої частоти ускладнень. Серйозне ускладнення визначається як таке, що призводить до довготривалого ушкодження або смерті, потребує інтервенційного лікування, збільшує госпіталізацію або вимагає нової [99].

Резюме

Сьогодні поширеність фібриляції передсердь набуває епідемічного характеру. Незважаючи на проведену велику кількість досліджень, присвячених вивченню механізмів запуску та підтримки ФП й можливих методів впливу, і зараз до кінця невідома роль маркерів фіброзу та запалення у патогенезі ФП. Немає єдиної точки зору на їхній вплив на перебіг аритмії. Неясно, який з маркерів фіброзу та запалення є найбільш діагностично значущим при даних захворюваннях. Літературні дані дуже рідко підтверджені гістологічними дослідженнями тканин серця, і тим більше імуногістохімічними дослідженнями міокарда, під час яких відбувалося б визначення рівня продукції цитокінів та маркерів фіброзу безпосередньо в тканинах. Не до кінця зрозумілі їхні зв'язки зі структурно-функціональним ремоделюванням міокарда, варіабельністю ритму серця і електрофізіологічними параметрами.

Немає єдиної концепції, яка б могла пов'язати дані показники ураження міокарда з тактикою хірургічного лікування та прогнозом у післяопераційному періоді.

Подальше уточнення цих даних необхідне для їх раціонального використання в клінічній практиці.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Горячий О. В., Карпенко Ю. І., Левченко О. М., Гоженко О. А., Гоженко А. І. Предиктори структурного ремоделювання міокарда лівого передсердя у пацієнтів з миготливою аритмією. *Фізіологічний журнал*. 2017. № 6 (63). С. 39–46.

2. Goryachiy A. V., Karpenko Yu. I., Levchenko E. M., Gozhenko A. I. Predictors of Left Ventricular Myocardial Structural Remodeling in Patients with Atrial Fibrillation. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2018. Vol. 9, No. 3. P. 26–60.

3. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Mechanisms, clinical significance and relationship of tissue fibrosis and atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 11. P. 520–536.

4. Gozhenko A. I., Bayazitov N. R., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Pathogenic mechanisms of atrial fibrillation and atrial fibrosis formation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 11. P. 22–33.

5. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Not invasive imaging techniques of structural changes of the myocardium of the left atrium in patients with atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016. Vol. 6, No. 8. P. 614–624.

6. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние зон высокочастотной фрагментированной активности миокарда левого предсердия на поддержание фибрилляции предсердий. *Вісник морської медицини*. 2017. № 2 (75). С. 57–60.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика клінічного матеріалу

Дане дослідження проведено на базі Регіонального центру кардіохірургії, Одеської обласної клінічної лікарні в період з 2011 по 2017 рр. У дослідженні взяли участь 210 пацієнтів (рис. 2.1).

Основну групу утворили 130 пацієнтів з різними формами ФП, резистентної до медикаментозної терапії. Контрольна група – 80 пацієнтів без порушень серцевого ритму і практично здорові пацієнти. Середній вік пацієнтів основної групи становив $(53,5 \pm 7,6)$ року, з них: 54 (41 %) жінки і 77 (59 %) чоловіків. У пацієнтів контрольної групи середній вік дорівнював $(52,7 \pm 5,6)$ року, з них: 31 (38,8 %) жінка і 49 (61,3 %) чоловіків. Обидві групи порівнянні за віком (U-критерій; $p=0,17$) і статевую ознакою (критерій Фішера; $p=0,55$).

Критерії включення в дослідження:

1. Фібриляція передсердь, резистентна до медикаментозної терапії (як мінімум, до двох препаратів I або III класу).
2. Анамнез ФП більше 6 міс.

Критерії виключення:

1. Вік 75 років і більше.
2. Активний ендоміокардит.
3. Активний перикардит.
4. Вади серця (вроджені та набуті).
5. Недостатність кровообігу III–IV функціонального класу за NYHA.
6. Інфаркт міокарда в анамнезі, ішемічна кардіоміопатія, стенози коронарних артерій більше 70 %.
7. Гіпертонічна хвороба III стадії, симптоматичні артеріальні гіпертензії.
8. Кардіоміопатія (гіпертрофічна, дилатаційна).

9. Імплантація електрокардіостимулятора, кардіовертера-дефібрилятора.
10. Ішемічна хвороба серця.
11. Кардіоміопатії.
12. Загострення хронічних захворювань або гостра соматична патологія.
13. Тромботичні маси в порожнині серця.
14. Захворювання печінки.
15. Хронічна ниркова недостатність.
16. Пневмофіброз і тяжке хронічне обструктивне захворювання легень.
17. Злоякісні новоутворення.
18. Наявність дифузної патології сполучної тканини.
19. порушення функції щитоподібної залози.
20. Цукровий діабет 1-го і 2-го типів.

Усім пацієнтам, включеним у дослідження, було надано для ознайомлення дизайн дослідження українською/російською мовами на вибір. Усі пацієнти дали добровільну письмову згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження відповідає міжнародним етичним вимогам ВООЗ та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації з проведення біометричних досліджень на людях (1993) [22].

Відповідно до класифікації ACC/AHA/ESC/2015 рр., усі 130 пацієнтів з ФП були розділені на 4 підгрупи:

- Ia підгрупа – пацієнти з пароксизмальною формою ФП (n=30);
- Iб підгрупа – пацієнти з персистуючою формою ФП (n=32);
- Iв підгрупа – пацієнти з тривало персистуючою формою ФП (n=35);
- Iг підгрупа – пацієнти з хронічною формою ФП (n=33).

Підгрупи були порівнянні за статтю (F-критерій; $p=0,2$) і віком (U-критерій; $p=0,06$).

У всіх пацієнтів діагноз ФП був підтверджений даними анамнезу, а також електрокардіограми, холтеровського моніторингу електрокардіограми, рівнем артеріального тиску (АТ).

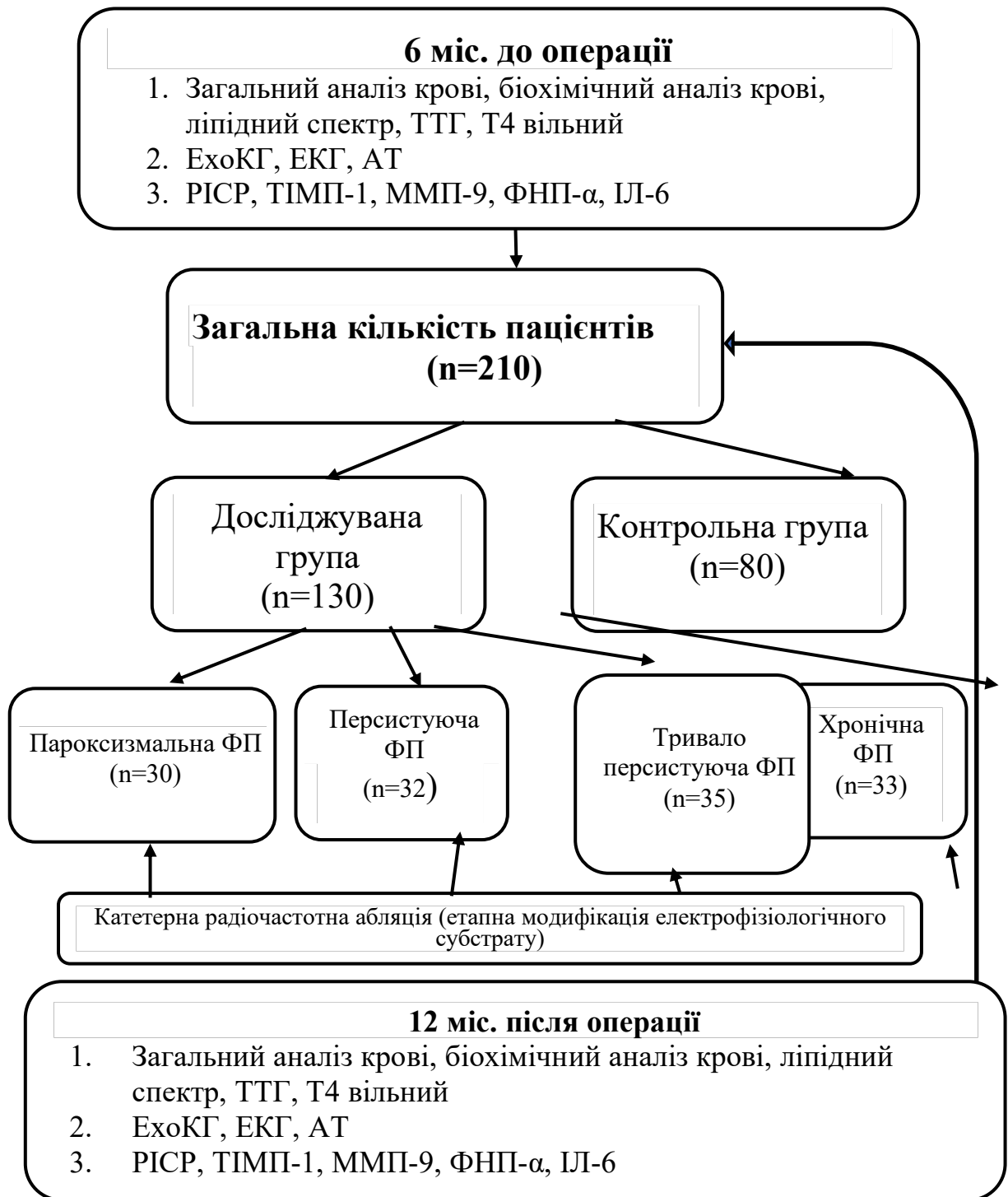


Рис. 2.1 Дизайн дослідження

2.2 Клінічна характеристика хворих

Клінічну характеристику обстежуваних хворих подано в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клінічна характеристика пацієнтів основної групи

Параметри	Пацієнти з ФП				p
	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП	
Кількість, n	30	32	35	33	
Вік, років	52,6±6,8	53,4±7,2	54,1±8,1	53,9±8,2	0,41
Стать Ч, n (%)	19 (63,3)	18 (56,3)	21 (60)	20 (60,6)	0,3
Стать Ж, n (%)	11 (36,7)	14 (43,8)	14 (40)	13 (39,4)	0,28
Тривалість ФП, років	5,3±0,7	6,1±0,6	5,7±1,1	6,4±1,3	0,31
АГ, n (%)	19 (63,3)	20 (62,5)	23 (65,7)	21 (63,6)	0,2
ІХС, n (%)	4 (13,3)	4 (12,5)	5 (14,3)	4 (12,1)	0,24
АГ + ІХС, n (%)	2 (6,7)	2 (6,3)	3 (8,6)	4 (12,1)	0,29
Ідіопатична ФП	5 (16,7)	6 (18,8)	4 (11,4)	4 (12,1)	0,28
Індекс EHRA					
I, n (%)	5 (16,7)	5 (15,6)	10 (28,6)	15 (45,5)	
II, n (%)	19 (63,3)	18 (56,3)	4 (11,4)	10 (30,3)	
III, n (%)	6 (20)	9 (28,1)	21 (60)	8 (24,2)	
Супровідні порушення ритму					
Шлуночкові, n (%)	11 (36,7)	11 (34,4)	12 (34,3)	11 (33,3)	*0,38
Суправентрикулярні, n (%)	13 (43,3)	12 (37,5)	14 (40)	14 (42,4)	*0,06
ХСН (ФК за NYHA)					
I ФК, n (%)	18 (60)	6 (18,8)	6 (17,1)	6 (18,2)	
II ФК, n (%)	12 (40)	25 (78,1)	28 (80)	26 (78,8)	
Немає	0 (0)	1 (3,1)	1 (2,9)	1 (3,0)	

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні; p* – критерій Фішера

У досліджувану групу увійшло 130 (61,9 %) пацієнтів з ФП:

1. З патологією серцево-судинної системи (ССС):

а) АГ – 83 (63,8 %) пацієнтів;

б) ІХС – 17 (13,1 %) пацієнтів;

в) комбінована патологія (ІХС + АГ I або II стадії) – 11 (8,5 %) пацієнтів.

2. З ідіопатичною ФП – 19 (14,6 %) пацієнтів.

Для хірургічного відновлення синусового ритму використовували метод етапної модифікації електрофізіологічного субстрату (ЕМЕС).

Для профілактики тромботичних ускладнень усім пацієнтам призначався варфарин у період не менше ніж 1 міс. до операції і 6 міс. після під контролем міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) – 2–3 од.

З метою профілактики порушень серцевого ритму 127 (97,7 %) пацієнтам призначали антиаритмічну терапію тривалістю до 3 міс. після операції (пропанорм, кордарон, β -блокатори). Профілактична антиаритмічна терапія (ААТ) проводилась протягом від 7 до 136 міс. – у середньому ($3,1 \pm 0,7$) року. За весь період лікування обстежені пацієнти у середньому приймали $2,7 \pm 0,4$ антиаритмічних препаратів. Середній період спостереження в досліджуваних групах сягав ($23,1 \pm 4,6$) міс. Аналіз проводився на підставі загальноприйнятих даних (24-годинний холтерівський моніторинг, запис ЕКГ під час нападу). Надалі корекція медикаментозної терапії здійснювалась на підставі клінічної картини та інструментальних даних (ЕКГ, холтерівське моніторування). У разі їхньої неефективності проводили корекцію ААТ.

Підгрупа Ia включала 11 (36,7 %) жінок і 19 (63,3 %) чоловіків. Вік пацієнтів варіював від 34 до 72 років, у середньому ($52,6 \pm 6,8$) року.

Тривалість аритмічного анамнезу становила ($5,3 \pm 0,7$) року. У 6 осіб були вказівки на сімейний анамнез аритмії, у 11 хворих не вдалося простежити сімейного зв'язку, а 13 осіб заперечували обтяженість спадковості за аритмією (рис. 2.2).

Артеріальна гіпертензія простежувалась у 19 ($63,3 \pm 8,8$) % пацієнтів. За ступенем підвищення АТ вони розподілилися так: у 5 (26,3 %) пацієнтів був 1-й ступінь підвищення АТ, 8 (42,1 %) мали 2-й ступінь і 6 (31,6 %) пацієнтів – 3-й ступінь. Стаж АГ становив ($6,2 \pm 3,5$) року.

Діагноз ІХС встановлювали за даними анамнезу або проведеної коронарорентрикулографії (КВГ). Із 30 пацієнтів ІХС виявлено у 4 ($13,3 \pm 6,2$) %. Усім пацієнтам даної групи для уточнення функціонального класу стенокардії були виконані навантажувальні проби, відповідно з I ФК був 1 (25 %) хворий, у 2 (50 %) пацієнтів зафіксовано II ФК і у 1 (25 %) – III ФК. Пацієнти з IV ФК стенокардії напруження не були включені до дослідження, зважаючи на

нестабільність даної форми і можливості зміни на тлі цього показників запалення і фіброзу.

У 2 ((6,7±4,5) %) пацієнтів спостерігалась комбінована супровідна патологія (АГ + ІХС). Із них: у 1 пацієнта була виявлена гіпертонічна хвороба II стадії, в 1 пацієнта – III стадії; в 1 пацієнта також виявлено ІХС I стадії та у 1 пацієнта – ІХС II стадії. З ідіопатичною формою ФП було 5 ((16,7±6,8) %) пацієнтів (рис. 2.2).

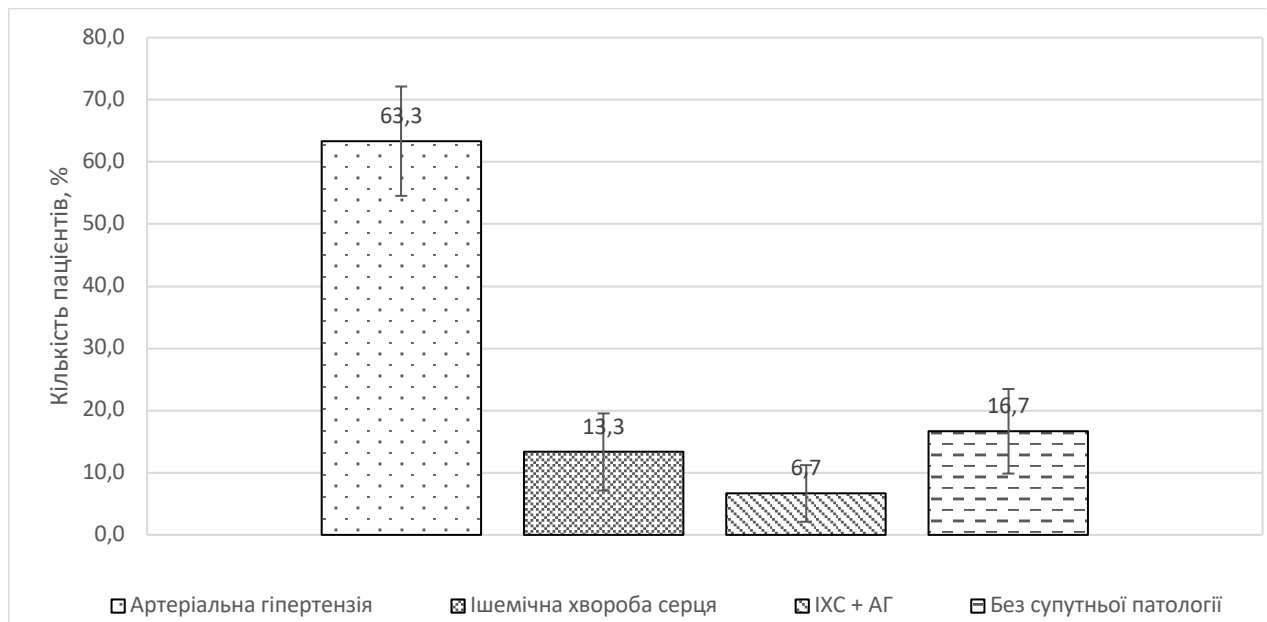


Рис. 2.2 Характеристика пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь

Підгрупу Іб утворили 18 (56,3 %) чоловіків і 14 (43,8 %) жінок з персистуючою формою ФП віком від 32 до 69 років із середнім значенням (53,4±7,2) року.

Тривалість аритмічного анамнезу становила (6,1±0,6) року. У 5 осіб були вказівки на сімейний анамнез аритмії, у 10 пацієнтів не вдалося простежити сімейного зв'язку, а 17 хворих заперечували обтяженість спадковості за аритмією.

Артеріальна гіпертензія виявлена у 20 ((62,5±8,6) %) пацієнтів. За ступенем підвищення АТ вони розподілилися так: у 6 (30 %) пацієнтів – 1-й ступінь підвищення АТ, 8 (40 %) мали 2-й ступінь і у 6 (30,0 %) був 3-й ступінь. Стаж АГ становив (6,2±3,5) року.

Діагноз ІХС встановлювали за даними анамнезу або проведеної КВГ. З-поміж 32 пацієнтів ІХС спостерігалась у 4 ((12,5±5,8) %) осіб. Усім пацієнтам даної групи

для уточнення функціонального класу стенокардії були виконані навантажувальні проби, відповідно до групи I ФК увійшли 2 (50 %) особи, у 1 (25 %) пацієнта був зафіксований II ФК і у 1 (25 %) – III ФК. Пацієнтів з IV ФК стенокардії напруження не включено до дослідження, зважаючи на нестабільність даної форми і можливості зміни на тлі цього показників запалення і фіброзу.

У 2 ((6,3±4,3) %) пацієнтів спостерігалась комбінована супровідна патологія (АГ + ІХС). Із них: у 1 пацієнта була виявлена ГХ I стадії та у 1 пацієнта – ГХ II стадії; у 1 пацієнта – ІХС I стадії та у 1 пацієнта – ІХС III стадії.

З ідіопатичною формою ФП було 6 ((18,8±6,9) %) пацієнтів (рис. 2.3).

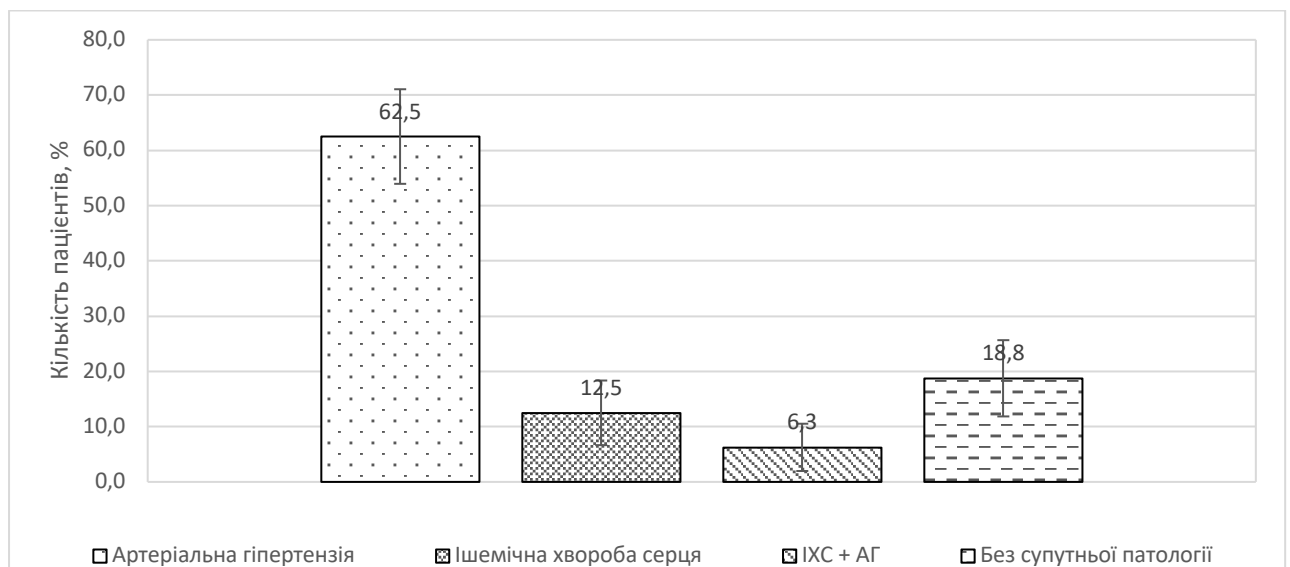


Рис. 2.3 Характеристика пацієнтів з персистоючою формою фібриляції передсердь

Підгрупу Ів утворили 21 (60,0 %) чоловік і 14 (40,0 %) жінок з тривало персистоючою формою ФП віком від 37 до 70 років із середнім значенням (54,1±8,1) року.

Тривалість аритмічного анамнезу становила (5,7±1,1) року. У 7 осіб були вказівки на сімейний анамнез аритмії, у 12 осіб не вдалося простежити сімейного зв'язку, а 16 осіб заперечували обтяженість спадковості за аритмією.

Артеріальна гіпертензія простежувалась у 23 ((65,7±8,0) %) пацієнтів. За ступенем підвищення АТ вони розподілилися так: у 7 (30,4 %) пацієнтів був

1-й ступінь підвищення АТ, 8 (34,8 %) мали 2-й ступінь і у 8 (34,8 %) пацієнтів був 3-й ступінь. Стаж АГ становив $(6,2 \pm 3,5)$ року.

Діагноз ІХС встановлювали за даними анамнезу або проведеної КВГ. Із 35 пацієнтів ІХС виявлено у 5 ($(14,3 \pm 5,9)$ %) хворих. Усім пацієнтам даної групи для уточнення функціонального класу стенокардії були виконані навантажувальні проби, відповідно пацієнти з I ФК утворили групу з 2 (40,0 %) осіб, у 2 (40 %) пацієнтів був зафіксований II ФК, у 1 (20 %) – III ФК. Пацієнтів з IV ФК стенокардії напруження не включено до дослідження, зважаючи на нестабільність даної форми і можливості зміни на тлі цього показників запалення і фіброзу.

У 3 ($(8,6 \pm 4,7)$ %) пацієнтів спостерігалась комбінована супровідна патологія (АГ + ІХС). Із них: у 1 пацієнта була виявлена ГХ I стадії, у 1 пацієнта ГХ II стадії, у 1 пацієнта ГХ III стадії; ІХС I, II та III стадій мали по одному пацієнту.

З ідіопатичною формою ФП було 4 ($(11,4 \pm 5,4)$ %) пацієнти (рис. 2.4).

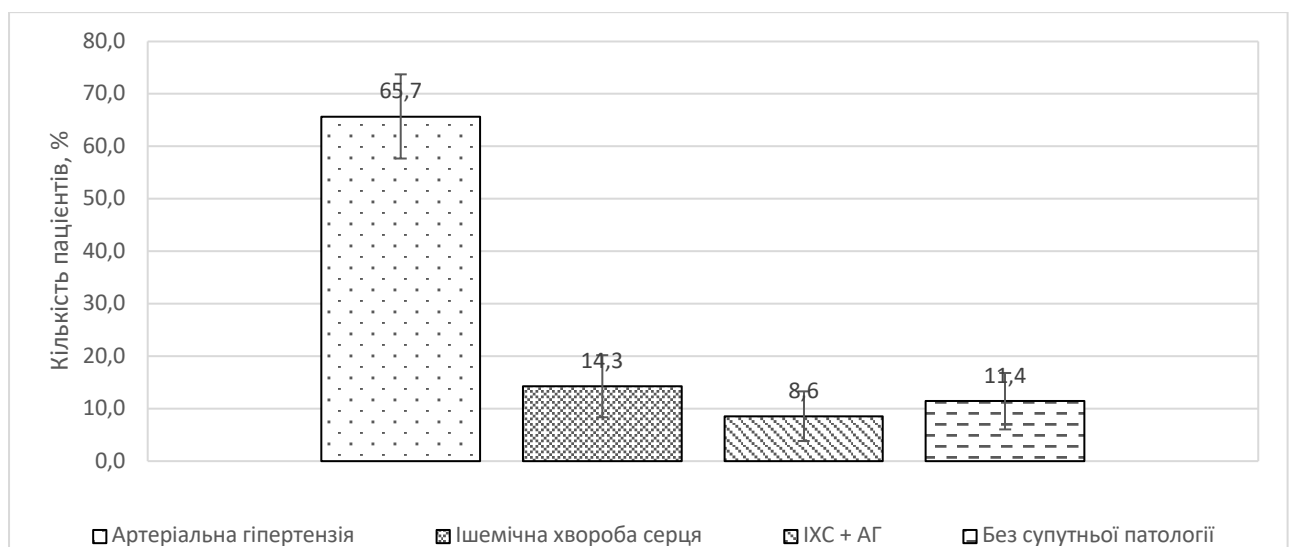


Рис. 2.4 Характеристика пацієнтів з тривало персистуючою формою фібриляції передсердь

Підгрупу Іг утворили 20 (60,6 %) чоловіків і 13 (39,4 %) жінок з хронічною формою ФП віком від 37 до 72 років із середнім значенням $(54,9 \pm 8,0)$ року.

Тривалість аритмічного анамнезу становила $(6,4 \pm 1,3)$ року. У 7 осіб були вказівки на сімейний анамнез аритмії, у 10 осіб не вдалося простежити сімейного зв'язку, а 16 осіб заперечували обтяженість спадковості за аритмією.

Артеріальна гіпертензія спостерігалась у 21 ((63,6±8,4) %) пацієнта. За ступенем підвищення АТ вони розподілилися так: у 6 (28,6 %) пацієнтів був 1-й ступінь підвищення АТ, 8 (38,1 %) мали 2-й ступінь і 17 (33,3 %) пацієнтів 3-й ступінь. Стаж АГ становив (6,2±3,5) року.

Діагноз ІХС встановлювали за даними анамнезу або проведеної КВГ. Із 33 пацієнтів ІХС діагностовано у 4 ((12,1±5,7) %) хворих. Усім пацієнтам даної групи для уточнення функціонального класу стенокардії були виконані навантажувальні проби, відповідно пацієнти з I ФК утворили групу з 2 (50,0 %) осіб, у 1 (25 %) пацієнта був зафіксований II ФК, у 1 (25 %) – III ФК. Пацієнтів з IV ФК стенокардії напруження не включали до дослідження, зважаючи на нестабільність даної форми і можливості зміни на тлі цього показників запалення і фіброзу.

У 4 ((12,1±5,7) %) пацієнтів спостерігалась комбінована супровідна патологія (АГ + ІХС). Із них: у 1 пацієнта була виявлена ГХ I стадії, у 2 пацієнтів – ГХ II стадії, ГХ III стадії – в 1 пацієнта; ІХС I стадії – в 1 пацієнта, II стадії – у 2 пацієнтів, ІХС III стадії мав 1 пацієнт. З ідіопатичною формою ФП було 4 ((12,1±5,7) %) пацієнти (рис. 2.5).

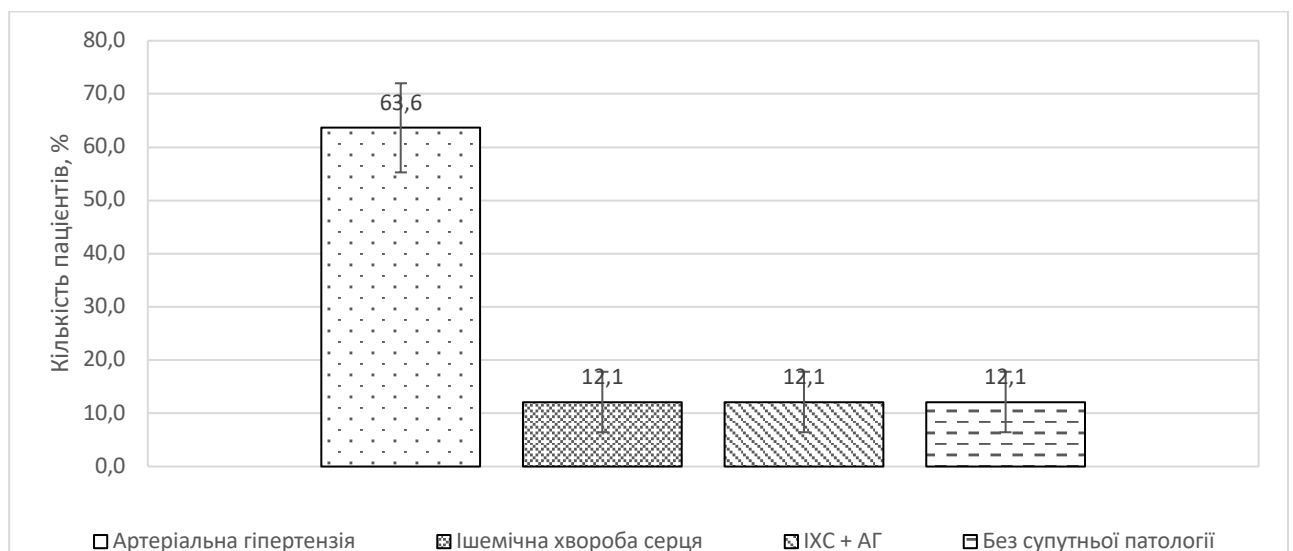


Рис. 2.5 Характеристика пацієнтів з хронічною формою фібриляції передсердь

У пацієнтів з пароксизмальною ФП тривалість пароксизмів становила (7,1±1,7) год (від 4 хв до 5 діб), з персистою ФП – (17,9±2,1) год (від 7 до 30 діб). Насиченість ФП (відсоток існування ФП протягом місяця) дорівнювала від 6,47 % у

пацієнтів з пароксизмальною ФП до 66,7 % у пацієнтів з персистою ФП і 100 % у пацієнтів з хронічною ФП (середнє – $(29,9 \pm 5,7)$ %). Періоди синусового ритму між пароксизмами становили $(1,2 \pm 1,5)$ діб (від 2 год до 9 діб) при пароксизмальній ФП і $7,9 \pm 3,7$ (від 2 до 55 діб) при персистуючій ФП.

Під час аналізу частоти нападів аритмії у 97 (74,6 %) пацієнтів з рецидивною формою ФП була використана класифікація для пароксизмальних порушень свідомості і виділені такі групи: рідкісні напади (рідше 1 разу на місяць) – 39 ($(40,2 \pm 5)$ %) осіб, середньої частоти (1–3 рази на місяць) – 25 ($(25,8 \pm 4,4)$ %) осіб, часті (1 раз на тиждень) – 19 ($(19,6 \pm 4,4)$ %) осіб, вкрай часті (щодня) – 14 ($(14,4 \pm 3,6)$ %) осіб (рис. 2.6).

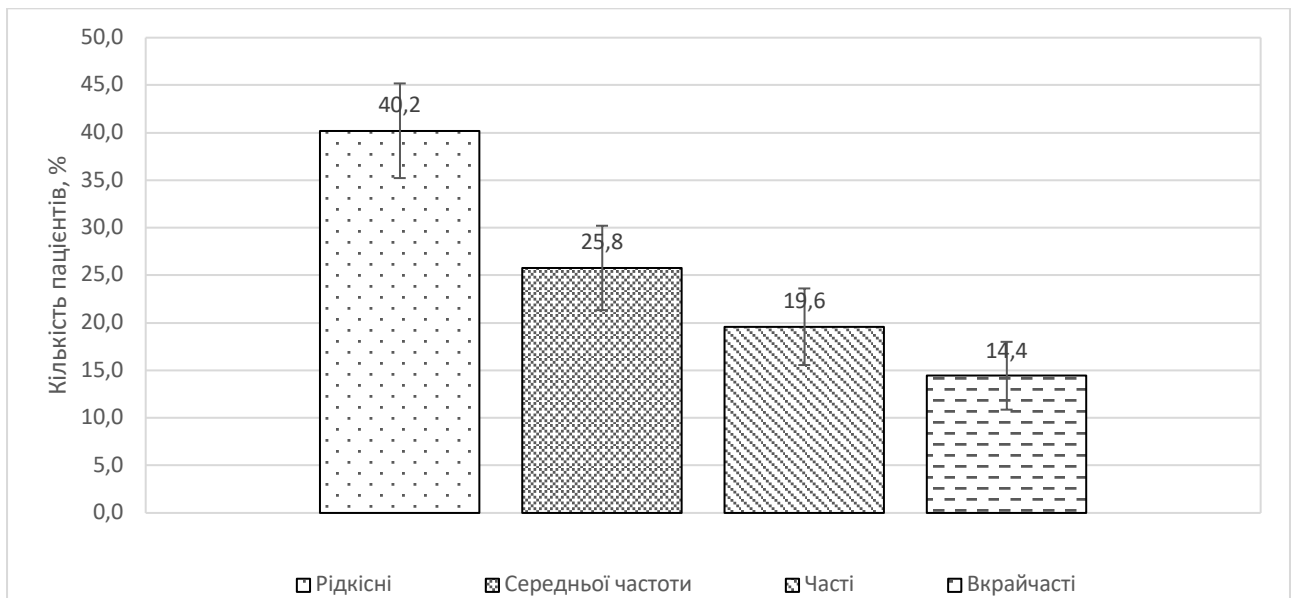


Рис. 2.6 Частотний аналіз аритмії

Серед провокуючих факторів нападів ФП у 97 пацієнтів з рецидивною ФП найбільш значущими виявилися психоемоційні стреси – у 24 ($(24,7 \pm 4,4)$ %) пацієнтів, фізичне навантаження – у 16 ($(16,5 \pm 3,8)$ %) пацієнтів, вживання алкоголю – в 11 ($(11,3 \pm 3,2)$ %) хворих. Не змогли визначитися з факторами, що провокують виникнення аритмії, 46 ($(47,4 \pm 5,1)$ %) пацієнтів (рис. 2.7).

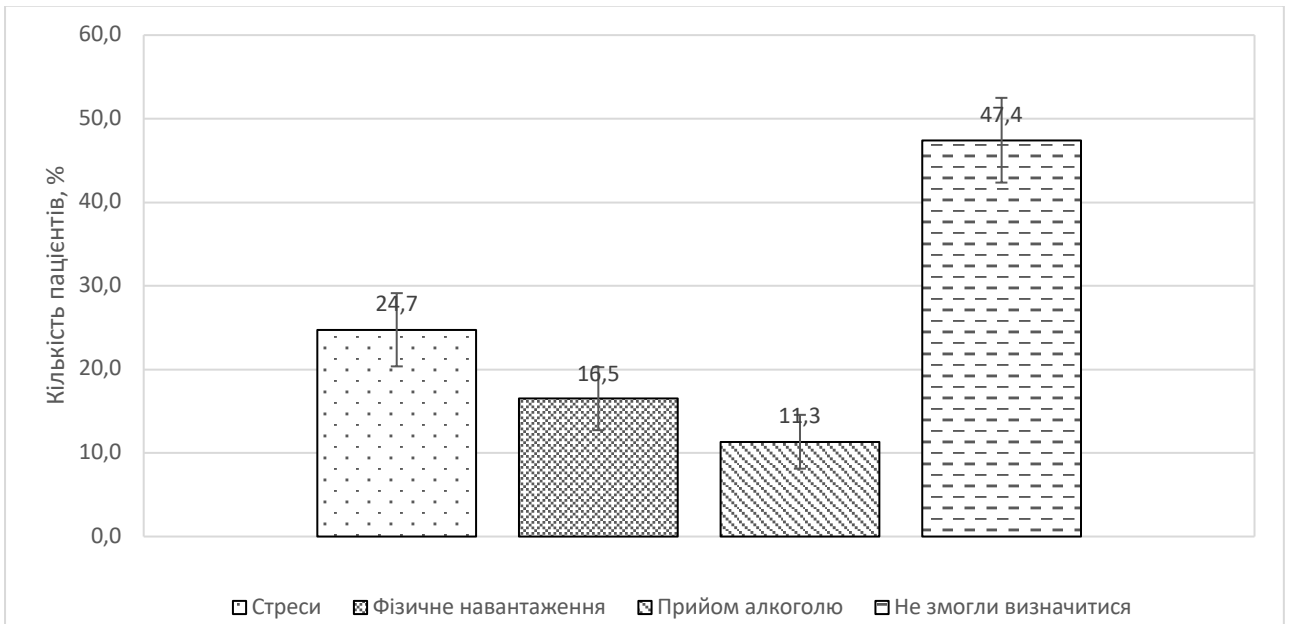


Рис. 2.7 Провокуючі фактори

З усіх 130 пацієнтів досліджуваної групи більшість отримували ААТ: аміодарон – 77 ((59,2±4,3) %) осіб, 22 ((16,9±3,3) %) особи – соталол, 8 ((6,2±2,1) %) пацієнтів – алапенін, пропафенон – 11 (8,5±2,4 %) пацієнтів. Решта 12 ((9,2±2,5) %) осіб не отримували антиаритмічних препаратів (рис. 2.8).

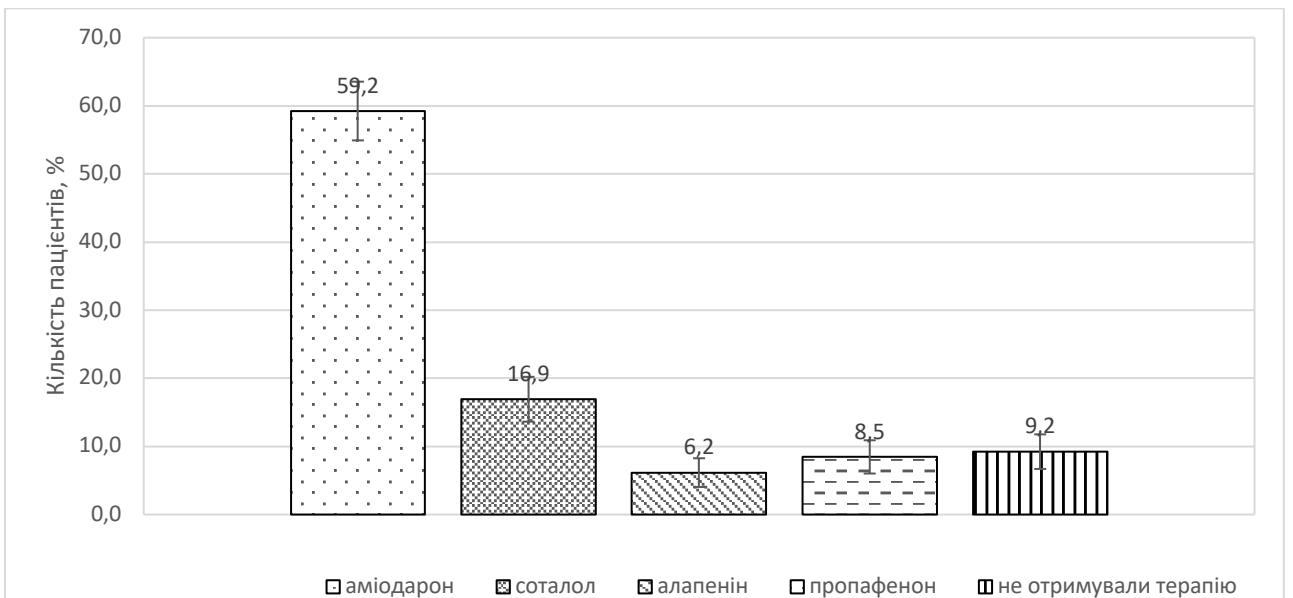


Рис. 2.8 Антиаритмічна терапія

Згідно з рекомендаціями ВНОК і ВНОА щодо діагностики та лікування фібриляції передсердь 2011 р., за тяжкістю симптомів, пов'язаних з ФП, у всіх обстежених були виділені такі функціональні класи індексу EHRA: клас I – симптомів немає, клас II – повсякденна активність не порушена, клас III – повсякденна активність утруднена і клас IV – повсякденна активність неможлива. У 38 (29,2 %) пацієнтів не було симптомів, пов'язаних з проявами ФП, у більшості пацієнтів – 74 (56,9 %) хворих, симптоми, пов'язані з ФП, не порушували повсякденну активність, і у 18 (13,9 %) осіб – повсякденна активність була утруднена (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів за індексом оцінки симптомів, абс. (%)

Клас EHRA	Кількість хворих, n=130
I	35 (26,9)
II	51 (39,2)
III	44 (33,8)
IV	-

З-поміж усіх осіб в основній групі у 45 (34,6 %) пацієнтів реєструвалась супровідна шлуночкова екстрасистоля. У решти 85 (65,4 %) пацієнтів ФП була асоційована з надшлуночковими порушеннями ритму серця. Надшлуночкові порушення ритму реєструвалися у 53 (40,8 %) осіб.

Шлуночкові порушення ритму спостерігалися в 11 ((36,7±8,8) %) пацієнтів у групі з пароксизмальною формою ФП, в 11 ((34,4±8,4) %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, у 12 ((34,3±8,0) %) пацієнтів з тривало персистуючою формою та в 11 ((33,3±8,2) %) пацієнтів з хронічною формою ФП (F-критерій; p=0,35). Часта надшлуночкова екстрасистоля розподілилася в групах так: у 13 ((43,3±9,0) %) пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, у 12 ((37,5±8,6) %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, у 14 ((40,0±8,3) %) пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП, у 14 ((42,4±8,6) %) пацієнтів з хронічною формою ФП (F-критерій; p=0,29) (рис. 2.9).

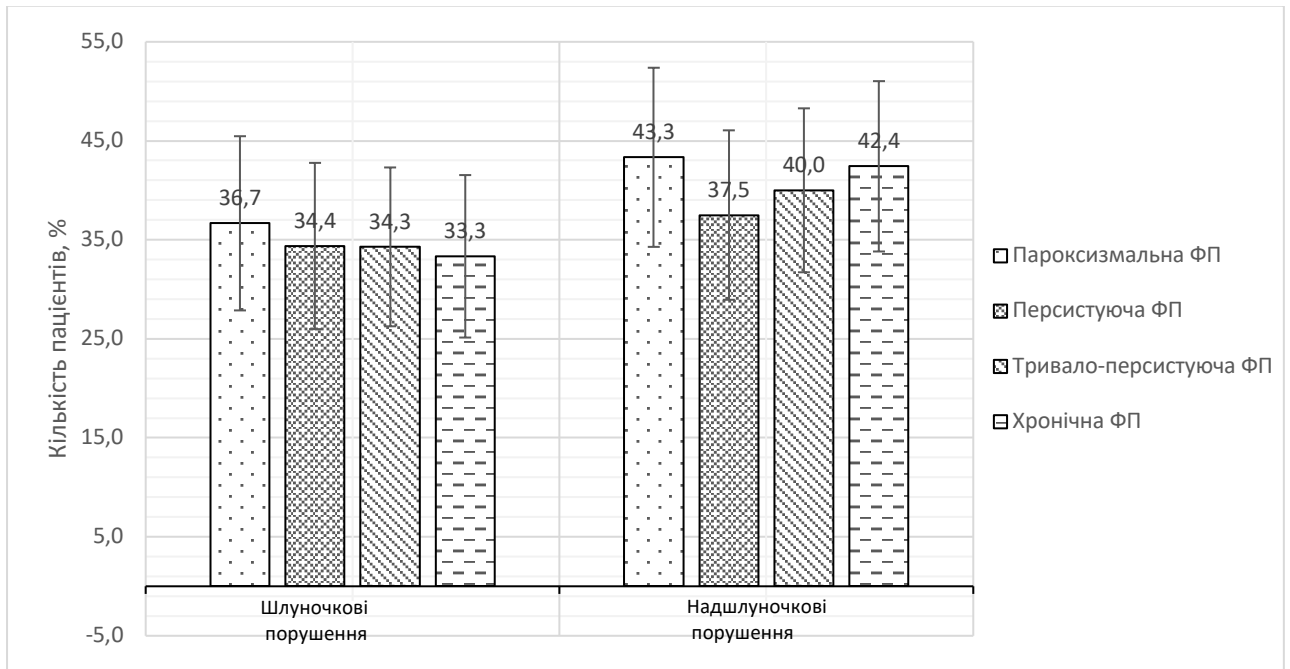


Рис. 2.9 Супровідні порушення ритму

Аналіз клінічної вираженості серцевої недостатності показав, що у більшості пацієнтів спостерігався II ФК ХСН – 91 (7 %) хворий, I ФК відзначений у 36 (27,7 %) пацієнтів, лише у 3 (2,3 %) осіб не було симптомів ХСН. У групі пацієнтів з персистуючою формою ФП у 6 (18,8 %) відмічався I ФК ХСН і у 25 (78,1 %) – II ФК ХСН. У групі пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП у 6 (17,1 %) хворих спостерігається I ФК ХСН і у 28 (80,0 %) – II ФК ХСН. У групі пацієнтів з хронічною формою ФП у 6 (18,2 %) спостерігається I ФК ХСН і у 26 (78,8 %) – II ФК ХСН, що значуще відрізняло їх від пацієнтів з пароксизмальною ФП: 18 (60 %) мали I ФК ХСН і 12 (40 %) – II ФК ХСН (F-критерій; $p=0,05$; $p=0,001$ і $p=0,01$ відповідно).

При оцінці індексу маси тіла (ІМТ) у більшості – 162 ((77,1 \pm 2,9) %) обстежених пацієнтів спостерігалася надмірна маса тіла або ожиріння: ІМТ $\geq 25,0$ –29,9 або ≥ 30 кг/м² (рис. 2.10).

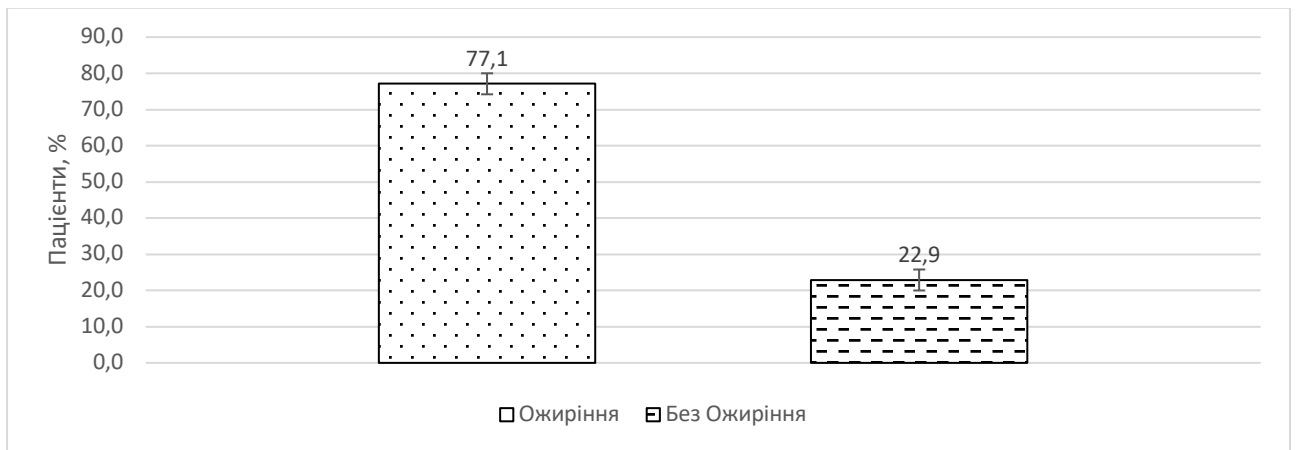


Рис. 2.10 Загальна оцінка індексу маси тіла

Індекс маси тіла (ІМТ, ВМІ – body mass index) визначали за формулою: $ВМІ = m/h^2$, де m – маса тіла (кг), h – зріст (м). Оцінку маси тіла і ступеня ожиріння проводили за класифікацією ВООЗ (1997), дані подано в табл. 2.3:

- нормальна маса тіла – ІМТ = 19–24,9 кг/м²;
- надмірна маса тіла – ІМТ = 25–29,9 кг/м²;
- ожиріння I ступеня – ІМТ = 30–34,9 кг/м²;
- ожиріння II ступеня – ІМТ = 35–39,9 кг/м²;
- ожиріння III ступеня – ІМТ \geq 40 кг/м².

Таблиця 2.3

Визначення індексу маси тіла, абс. (%)

ІМТ	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП	Контрольна група
Нормальна МТ	2 (6,7)	2 (6,3)	4 (11,4)	3 (9,1)	9 (11,2)
Надмірна МТ	3 (10,0)	4 (12,5)	3 (8,6)	5 (15,2)	13 (16,3)
Ожиріння I ст.	7 (23,3)	8 (25,0)	9 (25,7)	7 (21,2)	16 (20)
Ожиріння II ст.	8 (26,7)	9 (28,1)	8 (22,9)	8 (24,2)	18 (22,5)
Ожиріння III ст.	10 (33,3)	9 (28,1)	11 (31,4)	10 (30,3)	30

Аналіз даних табл. 2.3 показав, що у більшості пацієнтів з пароксизмальною формою ФП спостерігалась надмірна маса тіла, розподіл за ІМТ відбувався у такому спектрі: нормальна маса тіла спостерігалась у 2 ((6,7 \pm 4,4) %) пацієнтів, надмірна маса

тіла – у 3 ((10,0±5,4) %) пацієнтів, ожиріння I ступеня у 7 ((23,3±7,7) %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 8 ((26,7±8,0) %) пацієнтів, ожиріння III ступеня – у 10 ((33,3±8,5) %) хворих (рис. 2.11).

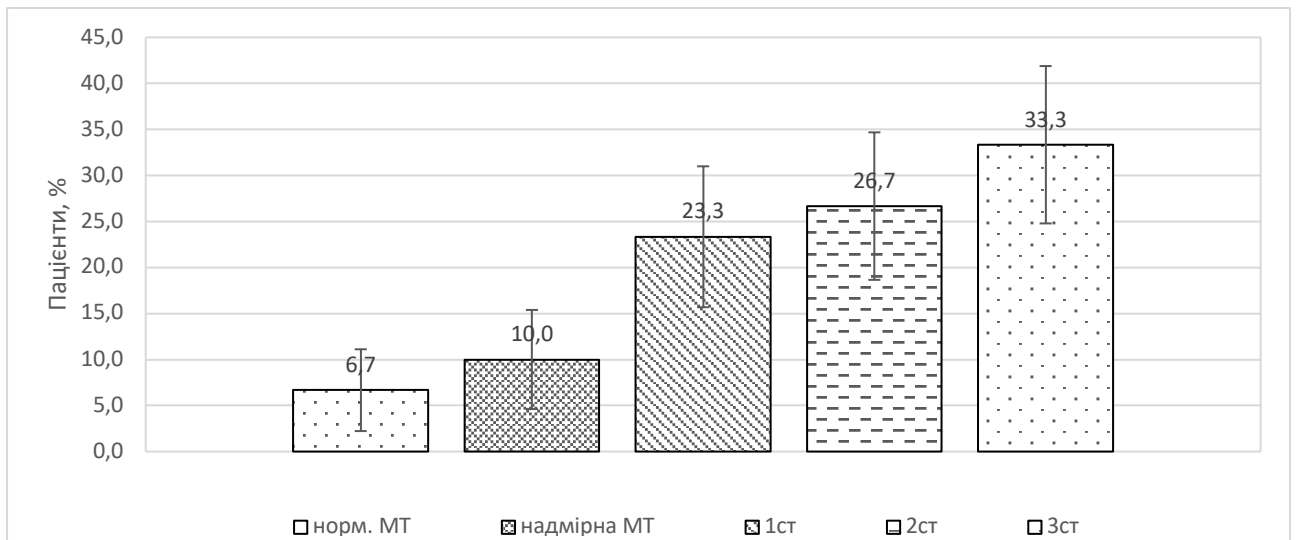


Рис. 2.11 Індекс маси тіла у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь

Серед пацієнтів підгрупи 2 нормальна маса тіла спостерігалась у 2 ((6,3±4,2) %) осіб, надмірна маса тіла – у 4 ((12,5±5,8) %), ожиріння I ступеня у 8 ((25,0±7,6) %), ожиріння II ступеня – у 9 ((28,1±7,9) %), ожиріння III ступеня – у 9 ((28,1±7,9) %) хворих (рис. 2.12).

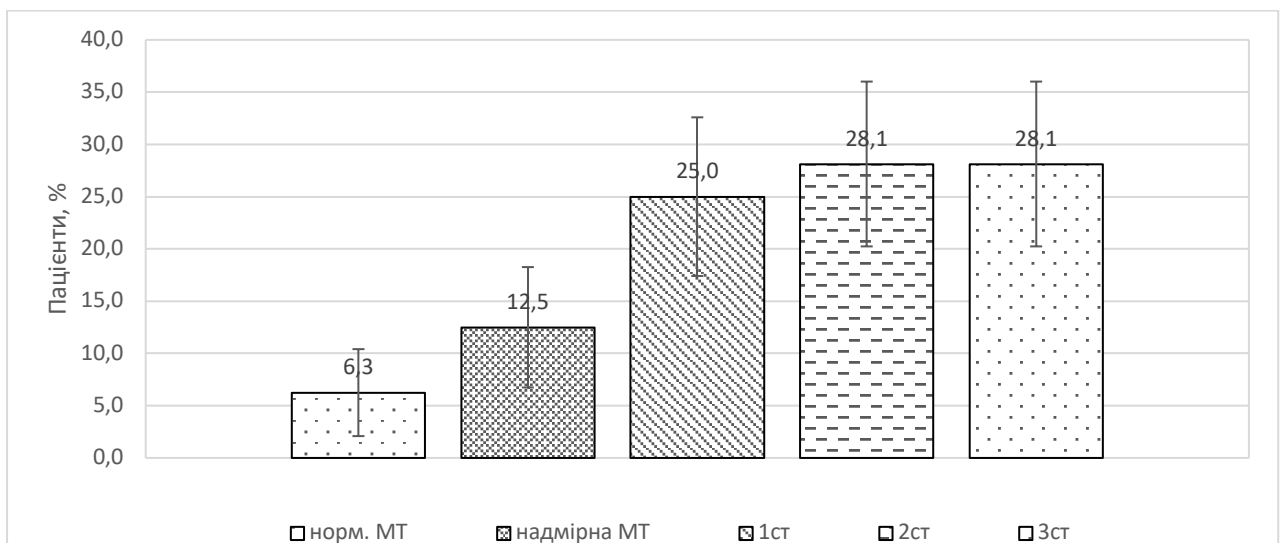


Рис. 2.12 Індекс маси тіла у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь

За отриманими даними, у підгрупі 3 нормальна маса тіла спостерігалась у 4 ((11,4±5,3) %) пацієнтів, надмірна маса тіла – у 3 ((8,6±4,6) %) пацієнтів, ожиріння I ступеня – у 9 ((25,7±7,3) %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 8 ((22,9±7,0) %) пацієнтів, ожиріння III ступеня – в 11 ((31,4±7,8) %) хворих (рис. 2.13).

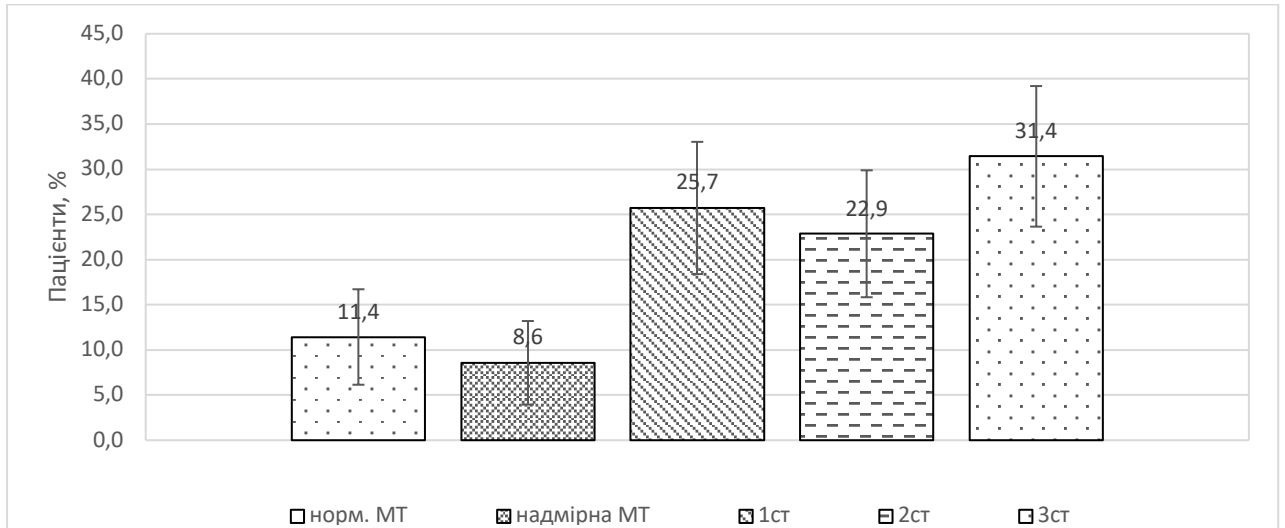


Рис. 2.13 Індекс маси тіла у пацієнтів з тривало персистуючою формою фібриляції передсердь

У підгрупі 4 нормальна маса тіла спостерігалась у 3 ((9,1±4,9) %) пацієнтів, надмірна маса тіла – у 5 (15,2±6,2) %) пацієнтів, ожиріння I ступеня – у 7 ((21,2±7,0) %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 8 ((24,2±7,4) %) пацієнтів, ожиріння III ступеня – у 10 ((30,3±7,9) %) хворих (рис. 2.14).

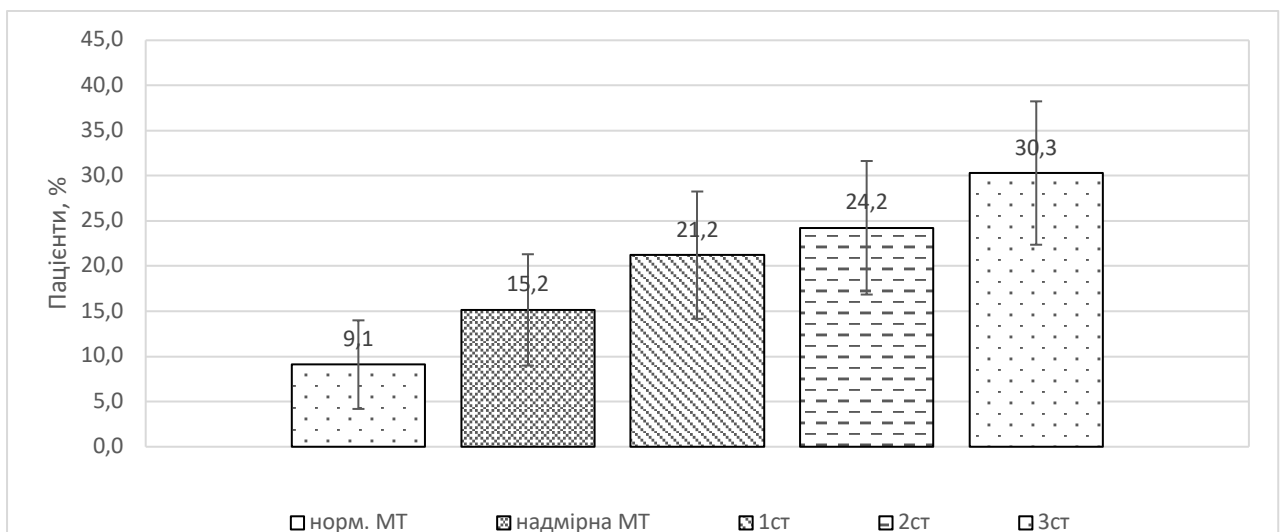


Рис. 2.14 Індекс маси тіла у пацієнтів з хронічною формою фібриляції передсердь

У контрольній групі нормальна маса тіла спостерігалась у 9 (11,2 %) пацієнтів, надмірна маса тіла – у 13 (16,3 %) пацієнтів, ожиріння I ступеня – у 16 (20 %) пацієнтів, ожиріння II ступеня – у 18 (22,5 %) пацієнтів, ожиріння III ступеня – у 10 (30 %) хворих (рис. 2.15).

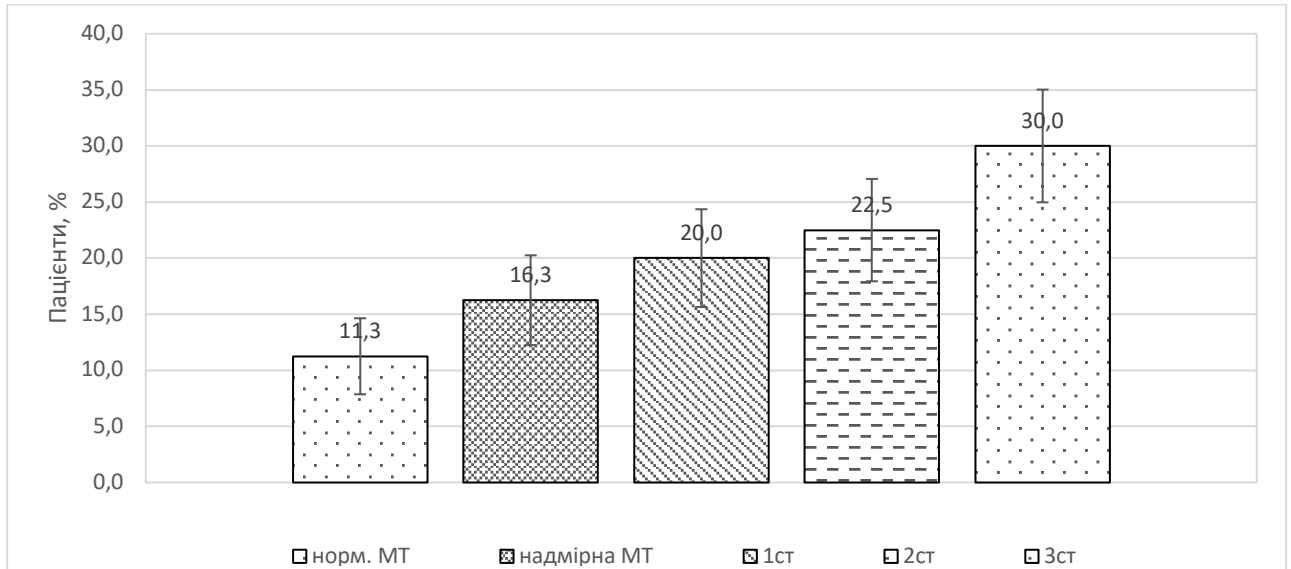


Рис. 2.15 Індекс маси тіла у пацієнтів контрольної групи

При порівнянні даних пацієнтів різних груп значущих відмінностей між групами не виявлено.

За значеннями основних показників ліпідного спектра значущих відмінностей між підгрупами з патологією не спостерігалось. У здорових осіб показники ліпідограми не виходили за межі прийнятих нормативних значень (табл. 2.4)

Таблиця 2.4

Показники ліпідного спектра у обстежуваних пацієнтів

Показник	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП	Контрольна група	p
ЗХС, ммоль/л	4,50±1,22	5,24±0,76	5,62±1,12	5,73±1,13	4,5±0,9	0,60
ЛПНЩ, ммоль/л	2,77±0,88	2,71±0,79	2,81±1,02	3,39±0,83	2,76±0,64	0,11
ЛПВЩ, ммоль/л	1,25±0,36	1,22±0,34	1,15±0,29	1,17±0,25	1,34±0,20	0,11
ЛПДНЩ, моль/л	0,92±0,57	0,66±0,31	0,60±0,14	1,18±1,57	0,97±0,55	0,89
ТГ, ммоль/л	1,64±0,68	1,7±0,4	1,82±1,70	1,94±1,44	1,5±0,7	0,87
ІА	2,6±0,7	3,30±0,79	3,9±0,78	3,90±0,96	2,20±0,58	0,56

Примітка. p – критерій Крускала – Уолліса.

При порівнянні показників у групах з патологією вони не відрізнялися один від одного значуще за середніми значенням ліпідограми.

Так, значення загального холестерину (ЗХС) у цих підгрупах становили: $(4,50 \pm 1,22)$ ммоль/л при пароксизмальній формі ФП і $(5,24 \pm 0,76)$ ммоль/л при пресистуючій формі ФП; $(5,62 \pm 1,12)$ ммоль/л при тривало пресистуючій формі ФП та $(5,73 \pm 1,12)$ ммоль/л при хронічній формі ФП. Рівень ЗХС в контрольній групі становив $(4,5 \pm 0,9)$ ммоль/л. Рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) значно відрізнявся від контрольної групи у пацієнтів з тривало персистоючою та хронічною формами ФП – $(1,15 \pm 0,29)$ ммоль/л та $(1,17 \pm 0,25)$ ммоль/л. Рівень тригліцеридів (ТГ) перевищував цільові значення (1,7 ммоль/л) у групах пацієнтів з тривало персистоючою та хронічною формами ФП – $(1,82 \pm 1,7)$ ммоль/л та $(1,94 \pm 1,44)$ ммоль/л. Індекс атерогенності (ІА) – відношення $(\text{ХС} - \text{ХС ЛПВЩ})/\text{ХС ЛПВЩ}$ – в нормі не повинен перевищувати 4, однак у групах з тривало персистоючою та хронічною формами ФП його значення були вищими порівняно з контрольною групою $(3,90 \pm 0,78)$ та $(3,90 \pm 0,96)$. В інших групах з патологією його показники не виходили за межі норми (див. табл. 2.4).

Антикоагулянтна терапія проводилась варфарином не менше 4 тиж. до операції під контролем МНВ 2–3 од. і тривала у пацієнтів до 6 міс. після операції, а в разі збереження стійких пароксизмів ФП – більше 6 міс.

Антиаритмічна терапія призначалась не менше ніж на 3 міс. після операції, пацієнти приймали ті ж самі препарати, що й напередодні процедури. У разі їхньої неефективності виконували корекцію антиаритмічної терапії.

Таким чином, профілактична антиаритмічна терапія проводилась протягом від 8 до 136 міс. (середнє – $(3,2 \pm 0,6)$ року) у 127 (97,7 %) пацієнтів. За весь період лікування до операції обстежувані пацієнти приймали $(2,9 \pm 0,3)$ антиаритмічних препаратів.

Середній період спостереження в досліджуваних групах – $(24,2 \pm 4,7)$ міс. Аналіз проводився на підставі загальноприйнятих даних (24-годинний холтеровський моніторинг, запис ЕКГ під час нападу).

Усі пацієнти протягом 3 міс. після операції при пароксизмальних формах приймали плавікс, при хронічних та персистуючих формах – варфарин при МНВ 2–3 од. Антиаритмічна терапія, що проводиться і максимально ефективна початково до операції, тривала до 3 міс. після операції (пропанорм, кордарон, β -блокатори). Надалі корекція медикаментозної терапії здійснювалась на підставі клінічної картини та інструментальних даних (ЕКГ, холтерівське моніторування).

2.3 Методи дослідження

1. Загальноклінічні (табл. 2.5).
2. Доопераційний етап.
3. Інтраопераційний етап.
4. Ранній післяопераційний: 5–25 днів після операції.
5. Віддалений післяопераційний: до 3 років після операції.

Таблиця 2.5

Методи дослідження, застосовувані на кожному етапі

I етап	II етап	III, IV етап
ЕКГ	ЕФД	ЕКГ
ЕхоКГ	Інтраопераційне	ЕхоКГ
ХМ ЕКГ	картування	ХМ ЕКГ
Ліпідний спектр крові		Варіабельність
ЧС ЕхоКГ		серцевого ритму
МСКТ серця		Моніторування
ІМТ		ЕКГ
Анкетування		Анкетування
Опитувальник SF-36		Опитувальник SF-36
Маркери запалення		Маркери запалення

На першому етапі всім пацієнтам виконували огляд, розрахунок ІМТ, електрокардіографію (ЕКГ), трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ), холтерівське моніторування електрокардіограми (ХМ ЕКГ), визначення вмісту ЗС і ТГ у сироватці крові проводили імуноферментними методами. Черезстравохідну ехокардіографію (ЧС ЕхоКГ) здійснювали для точної оцінки розміру передсердних

камер, а також для виключення тромбозу лівого передсердя. Коронароангіографія виконувалася всім пацієнтам після 45 років для виключення асимптомного атеросклерозу коронарних артерій або при скаргах на характерні стенокардитичні болі. Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) проводилася з метою виключення тромбозу ЛП і візуалізації макроанатомії легеневих вен.

Для обстеження пацієнтів після втручання були застосовані такі методи: загальноклінічний огляд, ЕКГ, ХМ ЕКГ, ЕхоКГ. Контрольними термінами подальшого огляду аритмолога визначено 3, 6, 12 міс., 2 роки після процедури. У пацієнтів після операції вирішувалося питання про скасування ААТ за відсутності ФП за минулий термін або про її модифікації шляхом переходу на бета-блокатори в разі рідкісних пароксизмів ФП (не більше двох за минулий термін).

У процесі роботи використовували такі класифікації ФП.

Класифікація ACC / AHA / ESC, 2001 р. [77]:

1. Пароксизмальна ФП – тривалість менше 7 днів, спонтанне купірування.
2. Персистуюча ФП – тривалість більше 7 днів, ефективна медикаментозна або електрична кардіоверсія.
3. Хронічна (постійна) ФП – неефективність кардіоверсії.

Класифікація пароксизмальної фібриляції передсердь (S. Levy et al. (1998) [119]):

1. Перший симптоматичний пароксизм ФП:
 - а) самостійно купірувався;
 - б) потребує кардіоверсії.
2. Багаторазові епізоди ФП без ААТ (за винятком використання β -блокаторів або антагоністів кальцію):
 - а) асимптомні;
 - б) менше 1 симптомної атаки за 3 міс.;
 - в) більше 1 симптомної атаки за 3 міс.
3. Багаторазові епізоди ФП, незважаючи на лікарську терапію (блокаторами натрієвих або калієвих каналів):
 - а) асимптомні;

б) менше 1 симптомної атаки за 3 міс.;

в) більше 1 симптомної атаки за 3 міс.

Маркери запалення визначали до проведення оперативного втручання і через 12 міс. після процедури. До маркерів запалення належали: фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-17 (ІЛ-17), С-реактивний білок (СРП). До факторів кардіального фіброзу: матриксна металопротеїназа-9 (ММП-9), тканинний інгібітор металопротеїназ-1 (ТІМП-1), С-кінцевий пропептид колагену І типу (СІСР-I).

2.3.1 Ехокардіографічне дослідження. Проводилось на апараті "Hewlett-Packard, Sonos 4500" (США). Використовувалися модальний і двовимірний режими, стандартні позиції [13]. Нормативні показники і порогові значення досліджувалися в М- і В-модальних режимах і представлені в табл. 2.6. Дані значення ґрунтуються на рекомендаціях Американського ехокардіографічного товариства і Європейської ехокардіографічної асоціації (2012) з кількісною оцінкою структури та функцій камер серця [37].

Таблиця 2.6

Нормативи і порогові значення розмірів серця

Показник	Норма	Незначні порушення	Помірні порушення	Значні порушення
ЛР ЛП, см				
Ч	3,0–4,0	4,1–4,6	4,7–5,2	>5,2
Ж	2,7–3,8	3,9–4,2	4,3–4,6	>4,7
ІЛР ЛП до ППТ, см/м ²	1,5–2,3	2,4–2,6	2,7–2,9	>3,0
Об'єм ЛП, мл				
Ч	18–58	59–68	69–78	>79
Ж	22–52	53–62	63–72	>73
ІО ЛП до ППТ, мл/м ²	22±6	29–33	34–39	>40
ПП, см	2,9–4,5	4,6–4,9	5,0–5,4	>5,5
КДР, см				
Ч	4,2–5,9			
Ж	3,9–5,3			
КСР, см	2,9–3,7			
КДО, мл				
Ч	67–155			

Продовження таблиці 2.6

Ж	56–104			
КСО, мл				
Ч	22–58			
Ж	19–49			
КДР МШП і ЗСЛШ, см	0,6–1,0	1,0–1,3	1,4–1,6	>1,7
	0,6–0,9	1,0–1,2	1,3–1,5	>1,6
ММ ЛШ, г	88–224	225–258	259–292	>293
	67–162	163–186	187–210	>211
ІММ ЛШ, ТШ	49–115	116–131	132–148	>149
	43–95	96–108	109–121	>122
ПШ, см	2,0–2,8	2,9–3,3	3,4–3,8	>3,9

1. Розміри лівого передсердя:

- передньозадній, звичайно – діастолічний розмір лівого передсердя (КДР ЛП), см;
- медіально-латеральний КДР ЛП, см;
- верхньонижній КДР ЛП, см;
- індекс передньозаднього розміру ЛП до ППТ, $\text{см}/\text{м}^2$, де ППТ – площа поверхні тіла, обчислена за формулою: $0,007184 \times (\text{зріст, см})^2 + 0,725 \times (\text{маса, кг}) + 0,425$ (м^2);
- об'єм ЛП, мл, розрахований за методом тривісного еліпсоїда:
 $a \cdot b \cdot c \cdot 4/3 \pi$, де а, в, с – довжини півосей ЛП;
- індекс об'єму ЛП до ППТ, $\text{мл}/\text{м}^2$.

2. Малий діаметр правого передсердя (з апікального доступу по короткій вісі), см.

3. Звичайно – діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), мм.

4. Звичайно – систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), мм.

5. Звичайно – діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), см^3 , за формулою L. E. Teichholz et al. (1976): $7 / [2,4 + (\text{КДР}/10)] (\text{КДР}/10)^3$.

6. Звичайно – систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ), см^3 , за формулою L. E. Teichholz et al. (1976): $7/[2,4 + (\text{КСР}/10)] (\text{КСР}/10)^3$.

7. Товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (КДР ЗСЛШ), см.

8. Товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (КДР МШП), мм.

9. Ударний об'єм лівого шлуночка (УО ЛШ), см^3 , за формулою: КДО – КСО.

10. Фракція викиду (ФВ) ЛШ, % за формулою: $(\text{КДО} - \text{КСО}) \cdot 100 / \text{КДО}$.

11. Маса міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ), г, за формулою R. V. Devereux (1986): $1,04 \times [(\text{КДР ЛШ} + \text{КДР ЗС ЛШ} + \text{КДР МШП})^3 - (\text{КДР ЛШ})^3] - 13,6$.

12. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ), $\text{г}/\text{м}^2$, за формулою: $\text{ММ ЛШ} / \text{ППТ}$, де ППТ – площа поверхні тіла, обчислена за формулою Костеффа: $(4P+7)/P+90$; альтернативною є формула Дубойза: $0,107^3 \sqrt{P^2}$, де P – маса тіла, виражена в кг.

13. Звичайно – діастолічний розмір правого шлуночка (КДРП Ш), см.

2.3.2 Тривале моніторування ЕКГ за Холтером. Проводили в усіх досліджуваних. Використовувалися портативні кардіореєстратори виробництва фірми "Philips, Digitrak XT" з безперервним 24-годинним записом ЕКГ і подальшим автоматизованим аналізом на IBM PC-сумісному комп'ютері. Результати аналізу включали дані про наявність порушень ритму серця і провідність, частоту серцевих скорочень (мінімальну, максимальну, середню), зміщення сегмента S–T щодо ізолінії (для виключення ішемії міокарда). Наявність ішемічних змін під час моніторного спостереження оцінювали за величиною зміщення інтервала S–T більше 200 мкВ.

Оцінювалася кількість прихованих порушень ритму серця. Виявлені аритмії класифікувалися так: надшлуночкова екстрасистолія, надшлуночкова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, фібриляція передсердь [2]. Результати автоматичного аналізу контролювалися лікарем і редагувалися для виключення помилкових висновків і корекції артефактів.

Грунтуючись на результатах ХМ ЕКГ, досліджували часові та спектральні параметри варіабельності серцевого ритму (ВСР) згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів і Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології (1999 р.), де представлені стандарти вимірювання, фізіологічна інтерпретація і клінічне використання ВСР. У часовому і спектральному діапазоні вивчалися основні показники:

1. SDNN – стандартне відхилення NN інтервалів для оцінки загальної BCP, тобто квадратний корінь дисперсії. Оскільки дисперсія є математичним еквівалентом загальної потужності спектра, то SDNN – сумарний показник і відображає всі періодичні складові варіабельності за час запису. Для того щоб уникнути спотворення результатів, прийнято аналізувати BCP за п'ятихвилинним (короткі відрізки) або за 24-годинним записом, причому останнє краще.

2. SDNNi – середнє значення стандартних відхилень NN інтервалів, обчислених за п'ятихвилинними проміжками протягом усього запису, для оцінки варіабельності з циклічністю менше 5 хв.

3. SDANN – стандартне відхилення середніх значень NN інтервалів, обчислених за п'ятихвилинними проміжками протягом усього запису, для оцінки низькочастотних компонентів варіабельності.

4. RMSSD – квадратний корінь з середньої суми квадратів різниць між сусідніми NN інтервалами, для оцінки потужності високих частот.

5. pNN50 – відсоток NN50 від загальної за весь період запису кількості послідовних пар інтервалів, що розрізняються більш ніж на 50 мс, для оцінки короткохвильових коливань.

6. Total F – загальна потужність спектра варіабельності інтервалів R–R, мс².

7. LF – потужність спектра частот низького діапазону (0,04–0,15 Гц) варіабельності інтервалів R–R, мс².

8. HF – потужність спектра частот високого діапазону (0,15–0,4 (0,5) Гц) варіабельності інтервалів R–R, мс².

9. LF/HF – відношення потужностей спектра частот низького діапазону і високого діапазону.

Нормативи значень часових параметрів BCP (рекомендації Європейського кардіологічного товариства та Північноамериканського товариства стимуляції і електрофізіології, 1999 р.) подано в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Нормативні значення часових параметрів варіабельності серцевого ритму

Параметр	Нормальні значення (M±m)
SDNN, мс	141±38
SDNNi, мс	60±14
SDANN, мс	127±34
RMSSD, мс	27±11
PNN50, %	10,0±9,5
Total F, мс ²	3466±1018
LF, мс ²	1170±416
HF, мс ²	975±203
LF/HF	1,5–2,0

2.3.3 Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки. Рентгенографія органів грудної клітки в передньозадній проекції виконувалася усім пацієнтам при надходженні до відділення. Дослідження проводилося на апараті Siemens Arcadis (Німеччина). По закінченні описувалися положення, розміри і конфігурація тіні серця та судинного пучка, прозорість легневих полів, стан легеневого малюнка, розміри і форма коренів легень.

2.3.4. Черезстравохідна ехокардіографія (ЧС ЕхоКГ). Дослідження виконувалось у всіх пацієнтів напередодні операції, натщесерце, після попередньої місцевої анестезії 10 % розчином лідокаїну. Проводили ЧС ЕхоКГ на апараті "Kontron Medical Sigma 5000S" (Франція) з використанням черезстравохідного датчика з частотою 5,2/6 мГц, введеного в стравохід на глибину 35–40 см, у двовимірному (D) режимі. Оцінювали: наявність або відсутність «ефекту спонтанного контрастування» крові, додаткових ехо-сигналів у ЛП та його вушку, стан клапанного апарату, розміри стінок і порожнин різних камер серця. Крім того, застосовувався метод доплерографії для виміру швидкості кровотоку у вушку ЛП та верхніх ЛВ. Зниження швидкості кровотоку до 30–40 см/с і наявність ефекту спонтанного контрастування дає підставу припускати схильність до тромбоутворення.

2.3.5 Спіральна комп'ютерна томографія ангіографія лівого передсердя і легневих вен (СКТАГ). Проводили СКТАГ з внутрішньовенним болюсним контрастуванням лівого передсердя і легневих вен на спіральному комп'ютерному томографі "HiSpeed CT/i" фірми "General Electric" (США) зі швидкістю обертання трубки при спіральному скануванні 1 оберт за секунду. Дослідження виконували на тлі внутрішньовенного введення неіонних контрастних препаратів з використанням автоматичного ін'єктора "SimtRac DN" фірми Siemens (Німеччина). Процедура проходила натщесерце, на тлі звичайної терапії.

Виконували СКТАГ на затримці дихання приблизно на 30 с. За неможливості хворим затримати дихання на такий термін йому дозволялося повільно і спокійно «видихати животом».

Дослідження починалося з проведення сканограми грудної клітки в двох площинах – у прямій і бічній проекції з довжиною зони сканування 300–350 мм. На сканограмі визначалася протяжність «нативного» сканування. У більшості випадків до цієї зони входили всі органи грудної клітки. Сканування починали з рівня верхівок легень до діафрагми і проводили його з товщиною зрізу 7 мм і коефіцієнтом зміщення столу 1,5 на одній затримці дихання.

Після «нативного» дослідження попередньо оцінювали отримані результати і планували програму спіральної комп'ютерної ангіографії, для чого, з урахуванням даних «нативного» сканування, вибирали рівень, довжину і час затримки початку сканування. Зона при скануванні з внутрішньовенним болюсним контрастуванням зменшувалася: дослідження починалося з рівня коронарного синуса і закінчувалося, як правило, рівнем лівої гілки легеневої артерії (до зони сканування обов'язково входило все ліве передсердя і проксимальні відділи легневих вен). Оскільки всі пацієнти мали порушення ритму і точно визначити час затримки було важко, завжди планувався другий блок: від рівня лівої легеневої артерії до коронарного синуса, з тими ж параметрами, що і перший.

Для СКТАГ ЛП і ЛВ пунктували, як правило, ліву кубітальну вену. У вену встановлювався венозний катетер діаметром 20G і під'єднувався автоматичний ін'єктор. В ін'єкторі встановлювалися об'єм контрастної речовини і швидкість її введення. Об'єм контрастної речовини залежав від маси та зросту пацієнта (як правило 70–100 мл). Використовувалися контрастні препарати «Омніпак 300» і «Ультравіст 270».

Постпроцесорна обробка даних включала в себе реконструкцію аксіальних зрізів, побудову дво- і тривимірних зображень. Завжди використовувався м'якотканинний фільтр, що сприяє зменшенню шуму і підвищенню контрастної роздільної здатності.

Результати дослідження оцінювалися спочатку за аксіальними зрізами. Надалі реконструйовані аксіальні зрізи використовувалися для побудови мультипланарної реконструкції (MPR). Побудову дво- і тривимірних реконструкцій проводили на робочій станції "Advantage Windows 2.0" фірми "GE". Розміри вічка легневих вен вимірювалися в аксіальній площині та в косій площині МПР. Тривимірна реконструкція проводилася в режимі SSD, оцінювалася анатомічна будова лівого передсердя і легневих вен (кількість вен, що впадають в ЛП власним вічком, зближення вічок ЛВ, загальний колектор ЛВ).

Об'єм ЛП з урахуванням вушка і розмірів ЛВ порівнювали з середніми нормативними розмірами (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Об'єм та лінійні розміри лівого передсердя, вушка і легеневої вени

Показник	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП
	n=30	n =32	n =35	n =33
Об'єм ЛП, мм ³	36,1±5,3	41,4±3,2	44,3±3,5	47,5±4,4
ПНЛВ, мм	15,7±0,7	15,1±0,5	15,1±0,8	15,7±0,9
ПВЛВ, мм	16±1,1	15,8±0,9	15,7±1,2	16±1,3
ЛНЛВ, мм	14,7±1,2	14,3±1,1	14,1±1,3	14,7±1,4
ЛВЛВ, мм	16,2±1,1	16,1±0,8	15,8±1,2	16,2±1,3

Примітка. ПНЛВ – права нижня ЛВ; ПВЛВ – права верхня ЛВ; ЛНЛВ – ліва нижня ЛВ; ЛВЛВ – ліва верхня ЛВ.

2.3.6 Ангіографія коронарних артерій. Ангіографічне дослідження коронарних артерій серця проводили у 23 пацієнтів старше 40 років з метою виключення супровідної ІХС.

Дослідження виконували під рентгеноскопічним контролем "Siemens Arcadis" (Німеччина). За методикою Сельдінгера проводилась пункція стегнової артерії з попередньою місцевою анестезією. Для контрастування лівої і правої коронарних артерій застосовували діагностичні катетери Medtronic EZ - JL і JR (6F). Як контрастну речовину використовували розчин Омніпак (Югексол) 10–15 мл для кожної артерії.

2.3.7 Оцінка сироваткових маркерів фіброзу. Як показники маркерів кардіального фіброзу використовували кількісне визначення матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9), тканинного інгібітора металопротеїназ-1 (ТІМП-1) і С-кінцевого пропептиду колагену I типу (РІСР) в сироватці крові.

Взяття крові проводили в стерильних умовах за стандартними методиками. Зразки крові негайно центрифуговано, плазму заморожували при температурі -20°C . Зберігання плазми при температурному режимі $-20\dots-70^{\circ}\text{C}$ тривало не більше 6 міс. Для аналізу не використовувалися гемолізовані або ліпемічні проби. Рівні ММП-9, ТІМП-1, РІСР у крові вимірювали, використовуючи ензимні імунологічні тест-системи.

Для оцінки рівня ММП-9 застосовували набір реагентів "Human MMP-9 ELISA" (Bender MedSystems, Австрія).

Аналіз проводять у кілька стадій. Спочатку людська ММП-9, присутня в дослідних зразках сироватки, зв'язується з моноклональними антитілами до людської ММП-9, адсорбованими в чарунках мікропланшетів. Детектуючі поліклональні антитіла до ММП-9 зв'язують молекули людської ММП-9, захоплені першими антитілами. Після інкубації при промиванні з чарунок видаляються інші анти-ММП-9 антитіла, що не зв'язалися. Далі в чарунки додається кон'югат моноклональних мишачих анти-антитіл і після інкубації та промивання видаляється

ферментний кон'югат, що не зв'язався. На наступному етапі в чарунку додається субстратний розчин, що дає при взаємодії з ферментним комплексом забарвлення. Реакція зупиняється додаванням кислоти і за інтенсивністю забарвлення вимірюється концентрація людської ММП-9. Межа чутливості даного набору становить 0,8 нг / мл. У зразках сироваток практично здорових людей, обраних випадковим чином, рівні ММП-9 лежать в діапазоні 20,3–77,2 нг/мл, середній рівень 43 нг/мл.

Рівень ТІМП-1 визначали за допомогою набору реагентів "Human TIMP-1 ELISA" (Bender MedSystems, Австрія). Аналіз також проводиться в кілька етапів. На 1-му етапі антитіла до ТІМП-1, адсорбовані в чарунках планшета, зв'язуються з ТІМП-1, яка присутня в зразках. Додаються біотиновані анти-ТІМП-1 антитіла, що зв'язуються з ТІМП-1, захопленим сорбованими в чарунках антитілами. Після інкубації та промивання з чарунок видаляється біотиновий кон'югат анти-ТІМП-1, що не зв'язався, і додається кон'югат стрептавідин-пероксидаза. Після інкубації видаляється кон'югат, що не зв'язався, і додається субстратний розчин, який утворює при взаємодії з ферментним комплексом забарвлення. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації ТІМП-1. Межа чутливості для даного набору становить 10 пг / мл. У зразках сироваток крові практично здорових людей, обраних випадковим чином, рівні ТІМП-1 лежать у діапазоні 11–743 нг/мл, середній рівень 172 нг/мл.

Визначення СІСР проводилося з використанням діагностичного набору "Metra CIPС EIA Kit" (Quidel Corporation, США) методом ІФА. Метод заснований на «сендвіч»-імуноферментному аналізі в мікропланшетному форматі з використанням моноклональних анти-СІСР-антитіл, іммобілізованих у чарунках мікропланшетів, кролячій анти-СІСР антисироватці, кон'югати козячих антикролячих антитіл з лужною фосфатазою і субстратом рNPP для кількісного визначення СІСР в людській сироватці. Антитіла до СІСР володіють 100 % перехресною реактивністю з СІСР сироватки крові людини. Мінімальний рівень, що визначається за допомогою набору, становить 0,2 нг/мл. При аналізі зразків сироватки дорослих людей після 25 років отримані за

допомогою даного набору значення лежать в діапазоні 69–163 нг/мл.

2.3.8 Оцінка сироваткових маркерів запалення. Використовувалося кількісне визначення фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), інтерлейкіну-17 (ІЛ-17), С-реактивного протеїну (СРП).

Взяття крові також проводилося в стерильних умовах за стандартними методиками. Зразки крові негайно центрифуговано, плазма заморожувалася при температурі -20 °С. Зберігання плазми при температурному режимі -20...-70 °С тривало не більше 6 міс. Для аналізу не використовувалися гемолізовані або ліпемічні проби. Рівні СРП, ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-17 в крові вимірювали, застосовуючи ензимні імунологічні тест-системи.

Для оцінки рівня ФНП- α використовували метод ІФА R & D Systems (Міннеаполіс, США).

На першому етапі досліджувані та контрольні зразки інкубуються і зв'язуються з іммобілізованими антитілами. Далі, зв'язавшись ФНП- α взаємодіє з кон'югатом № 1 (біотинізовані моноклональні антитіла до ФНП- α людини). Незв'язаний кон'югат видаляється відмиванням. На третій стадії кон'югат № 1 зв'язується з кон'югатом № 2 (кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином). Після відмивання кількість кон'югату № 2, що зв'язався, визначається кольоровою реакцією з субстратом пероксидази хрому – перекису водню і хромогену тетраметилбензидину. Реакція зупиняється додаванням стоп-реагенту. Для обліку результатів вимірюється оптична щільність розчинів в чарунках при довжині хвилі 450 нм. Набір стандартів при ФНП- α використовується для побудови калібрувальної кривої, за якою розраховуються концентрації цитокіну в зразках. Діапазон вимірюваних концентрацій 0–250 пг/мл, чутливість не перевищує 2 пг/мл. Нормальний рівень ФНП- α в сироватці крові здорових людей знаходиться в діапазоні 0–6,0 пг/мл.

Визначення СРП проводилося з використанням діагностичного набору фірми "Roche-Diagnostics" (Швейцарія) імунотурбідиметричним методом на біохімічному аналізаторі Cobas Integra 400 plus (Roche, Швейцарія). Метод заснований на утворенні імунного комплексу СРП зі специфічною антисироваткою, внаслідок чого

збільшується оптична щільність розчину. Збільшення абсорбції світла з довжиною хвилі 340 нм після додавання антисироватки прямо пропорційне концентрації СРП у пробі. Чутливість методу / нижня межа визначення – 0,24 нг / мл, специфічність – менше 0,017 нг/мл.

Для оцінки рівня ІЛ-6, ІЛ-1 β , ІЛ-17 використовувався метод твердофазного ІФА R & D Systems (Міннеаполіс, США).

Метод визначення заснований на твердофазному «сендвіч»-варіанті ІФА. Аналіз проводять у три стадії. На першій стадії досліджувані та контрольні зразки інкубують у чарунках з іммобілізованими антитілами. Далі, зв'язавшись, інтерлейкін взаємодіє при інкубації з кон'югатом № 1 (антитіла до інтерлейкіну людини з біотином), незв'язаний кон'югат видаляють відмиванням. На третій стадії, зв'язавшись, кон'югат № 1 взаємодіє при інкубації з кон'югатом № 2 (стрептавідин з пероксидазою хрону). Після третього відмивання кількість кон'югату № 2, що зв'язався, визначають кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази хрону – перекису водню і хромогену тетраметилбензидину. Реакцію зупиняють додаванням стоп-реагенту і вимірюють оптичну щільність розчинів в чарунках при довжині хвилі 450 нм. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна кількості інтерлейкіну, що міститься в зразку.

Діапазон вимірюваних концентрацій ІЛ-6 0–300 пг/мл, чутливість аналізу – 0,5 пг/мл.

Діапазон вимірюваних концентрацій ІЛ-1 β 0–250 пг/мл, чутливість аналізу – 0,5 пг/мл.

Діапазон вимірюваних концентрацій ІЛ-17 0–500 пг/мл, чутливість аналізу – 0,5 пг/мл л.

2.3.9 Шкала оцінки ефективності радіочастотних катетерних абляцій. Для об'єктивної оцінки клінічної ефективності виконаних операцій була розроблена шкала ефективності, кожна сходинка якої передбачає певне стратегічне рішення, а порядковий номер шкали вважається своєрідним коефіцієнтом ефективності (К).

Клас 1 (абсолютна ефективність) — відсутність ФП протягом усього періоду спостереження. Потребує подальшого спостереження.

Клас 2 (відносна ефективність) — порідшення кількості пароксизмів ФП, поліпшення процесу їхнього купірування до рівня, що не потребує постійного прийому антиаритмічних препаратів. Пацієнти потребують спостереження і купірування пароксизмів, що виникають.

Клас 3 (модифікація аритмії, помірна ефективність) — поліпшення клінічного стану на тлі ААТ, що виражається у такому:

- трансформація хронічної форми ФП в пароксизмальну;
- порідшення кількості пароксизмів ФП на тлі прийому антиаритмічних препаратів (ААП);
- зменшення частоти і дози ААТ: кордарон, 1 А, 1С клас – соталол – бета-блокатори;
- ізольоване поліпшення процесу купірування пароксизмів, що дозволяло усувати напад у більш короткі терміни, найчастіше в амбулаторних умовах.

Відображенням усіх цих процесів є поліпшення якості життя хворих за відсутності суттєвого регресу аритмії, що все ж дозволяло розглядати ці результати як ефективні. Хворі потребують спостереження, постійної медикаментозної терапії та купірування нападів, що виникають.

Клас 4 (відсутність ефекту) — відсутність достовірних клінічних змін. Тактика зводилася до посилення медикаментозної терапії або повторної абляції.

Клас 5 (проаритмічний ефект) — загострення аритмії у вигляді почастищення і подовження пароксизмів до безперервно-рецидивної форми, зникнення профілактичного впливу ефективної раніше ААТ, погіршення процесу купірування. Тактика зводилася до посилення медикаментозної терапії або повторної абляції в розширеному об'ємі.

2.3.10. Визначення якості життя пацієнтів. Якість життя (ЯЖ) пацієнтів було оцінено до операції та через 3, 6 і 12 міс. з використанням опитувальника SF-36 "Health Status Survey" (SF-36) [154]. SF-36 належить до

неспецифічних опитувальників для оцінки ЯЖ, він широко розповсюджений у США і країнах Європи при проведенні досліджень якості життя.

Опитувальник SF-36 був нормований для загальної популяції США і репрезентативних вибірок в Австралії, Франції, Італії. У США і країнах Європи, у тому числі в Росії, були проведені дослідження окремих популяцій та отримані результати за нормами для здорового населення і для груп хворих з різними хронічними захворюваннями (з виділенням груп за статтю і віком) [99, 149, 154, 192].

Тридцять шість пунктів опитувальника згруповані у вісім шкал. Результати подаються у вигляді оцінок у балах за шкалами, складеними таким чином, що більш висока оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ.

Кількісно оцінюються такі показники:

1. Фізичне функціонування (Physical Functioning – PF), що відображає ступінь, в якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення ваги тощо). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я.

2. Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP) – вплив фізичного стану на повсякденну рольову діяльність (роботу, виконання повсякденних обов'язків). Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що повсякденна діяльність значно обмежена фізичним станом пацієнта.

3. Інтенсивність болю (Bodily pain – BP) та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза будинку. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що біль значно обмежує активність пацієнта.

4. Загальний стан здоров'я (General Health – GH) – оцінка хворим свого стану здоров'я зараз і перспектив лікування. Що нижчий бал за цією шкалою, то нижча оцінка стану здоров'я.

5. Життєва активність (Vitality – VT) передбачає відчуття себе повним сил і енергії або, навпаки, знесиленим. Низькі бали свідчать про стомленість пацієнта, зниження життєвої активності.

6. Соціальне функціонування (Social Functioning – SF), визначається ступенем, в якому фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (спілкування). Низькі бали свідчать про значне обмеження соціальних контактів, зниження рівня спілкування у зв'язку з погіршенням фізичного та емоційного стану.

7. Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE) передбачає оцінку ступеня, в якому емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи великі витрати часу, зменшення обсягу роботи, зниження її якості тощо). Низькі показники за цією шкалою інтерпретуються як обмеження у виконанні повсякденної роботи, зумовлене погіршенням емоційного стану.

8. Психічне здоров'я (Mental Health – MH), характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій). Низькі показники свідчать про наявність депресивних, тривожних переживань, психічного неблагополуччя [101].

Шкали групуються у два показники «фізичний компонент здоров'я» і «психологічний компонент здоров'я»:

1. Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH)

Складові шкали:

- фізичне функціонування;
- рольове функціонування, зумовлене фізичним станом;
- інтенсивність болю;
- загальний стан здоров'я.

2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH)

Складові шкали:

- психічне здоров'я;
- рольове функціонування, зумовлене емоційним станом;
- соціальне функціонування;

– життєва активність.

Показники кожної шкали, а також показники «фізичний компонент здоров'я» і «психологічний компонент здоров'я» перетворювалися в масштаб між 0 та 100 (де 100 представляє повне здоров'я). При підрахунку значення використовувалися Z-оцінки, що відповідають нормам, отриманим для генеральної сукупності. Відсутні дані були також оброблені, як пропонується розробниками SF-36 [154]. Однак враховуючи невеликий відсоток відсутніх даних (0,9 % початково, 0,2 % через 3 міс.), ми переконані, що вони не вплинули на результат.

2.4 Технологія катетерних абляцій

Оперативні втручання проводились на електрофізіологічному комплексі EP Workmate (St.Jude Medical, США). Для діагностичної стимуляції використовували електростимулятор EP-4-WorkMate (США). Електроанатомічне картування здійснювали в умовах навігаційної системи NavX (St.Jude Medical, США).

Під комбінованою анестезією за методикою Сельдінгера двічі пунктували праву стегнову і ліву підключичну вени. Під флюороскопічним контролем "Siemens Arcadis" (Німеччина) у праві відділі серця проводилися такі електроди:

8–10-полюсний електрод – через ліву підключичну вену, встановлювався в коронарний синус (КС) для реєстрації електрограм задньобазальних відділів ЛП і ЛШ. Міжелектродні відстані становили від 0,5 до 5 мм;

4-полюсний електрод – через праву стегнову вену, встановлювався в перегородкову ділянку для реєстрації спайку пучка Гіса і електрограми ПП і ПШ.

Для доступу в ЛП (крім хворих, що мали відкрите овальне вікно) через праву стегнову вену в ПП проводився довгий провідник PREFACE™ Biosense Webster-8F, по якому проводилася пункційна голка. Під флюороскопічним і ехокардіографічним контролем голка позиціонувалась у ділянці овальної ямки, виконувалась транссептальна пункція (рис 2.16). Вимірювався тиск в ЛП. Після цього голку видаляли і через провідник у ЛП проводився HIGH FLOW angiographic catheter - 7F, фіксувався на 2–3 см всередині ЛВЛВ. За допомогою контрастної речовини Омніпак (Іогексол) в кількості 5–7 мл виконували селективну ангіографію ЛВЛВ. Далі

катетер для ангіографії послідовно проводився в інші ЛВ і здійснювалась їхня ангіографія (рис. 2.17).

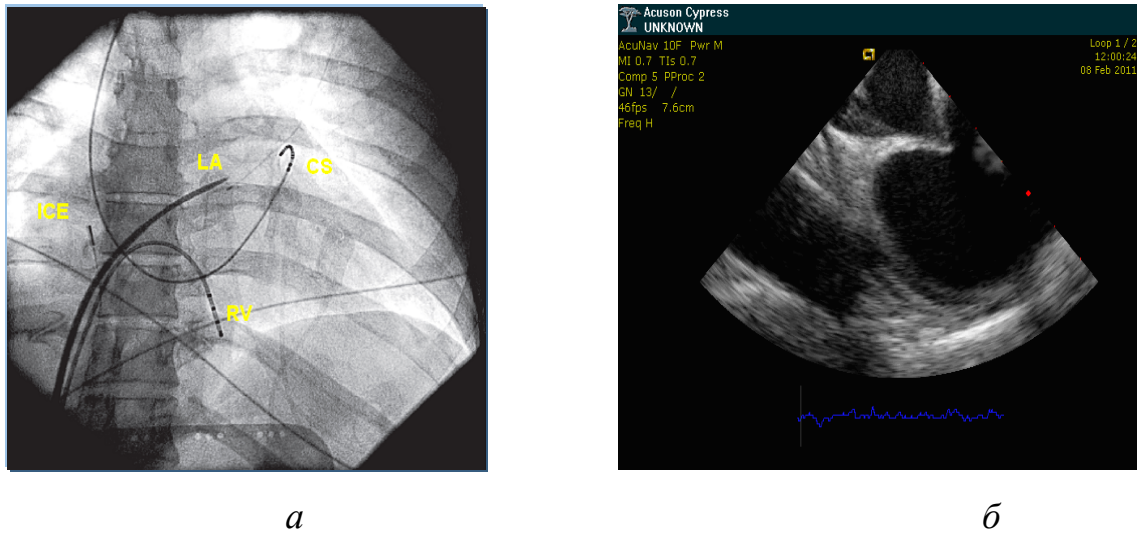


Рис. 2.16 Рентгеноскопічні етапи пункції міжпередсердної перегородки: *а* – проекція RAO-30 (CS – електрод у коронарному синусі, LA – інтрод'юсер та голка для транссептальної пункції у лівому передсерді, ICE – датчик внутрішньосерцевої ЕхоКГ, RV – референтний електрод у правому шлуночку; *б* – транссептальна голка впирається у міжпередсердну перегородку на рівні овальної ямки за даними внутрішньосерцевої ЕхоКГ

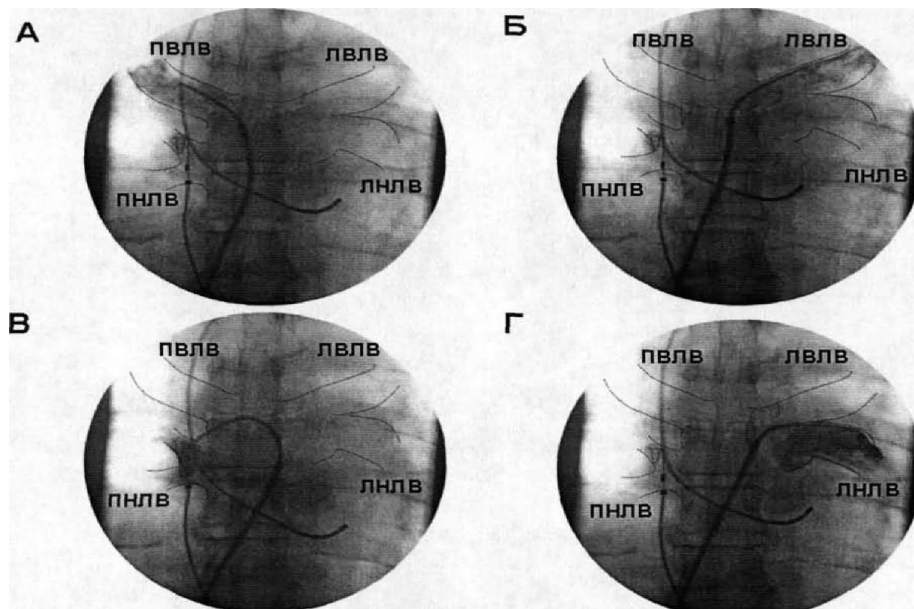


Рис. 2.17 Рентгенограми хворого Г. (№ 865 2012 р.). Пунктирними лініями обведено контури легеневої вени: *а* – контрастування правої верхньої легеневої

вени; *б* – контрастування лівої верхньої легеневої вени; *в* – контрастування правої нижньої легеневої вени; *г* – контрастування лівої нижньої легеневої вени

2.4.1 Картування. Побудову 3D геометрії ЛП виконували з використанням навігаційної системи NavX (St.Jude, США). Картувальні параметри Navx були встановлені в режимі "CFE-mean" – алгоритму аналізу інтервалів, що вимірює середній показник фракціонування на кожній ділянці й проводить їхнє кольорове картування, візуально представляючи розташування зон комплексної фракціонованої активності (КФА) (рис. 2.18).

Отримані електрограми (ЕГ) аналізувалися з використанням обладнання St. Jude Medical, EP Workmate (США) відповідно до класифікації [15]. Далі для ЕГ застосовували частотний фільтр з параметрами 30–250 Гц і відображали зі швидкістю 100 мм/с (рис. 2.19).

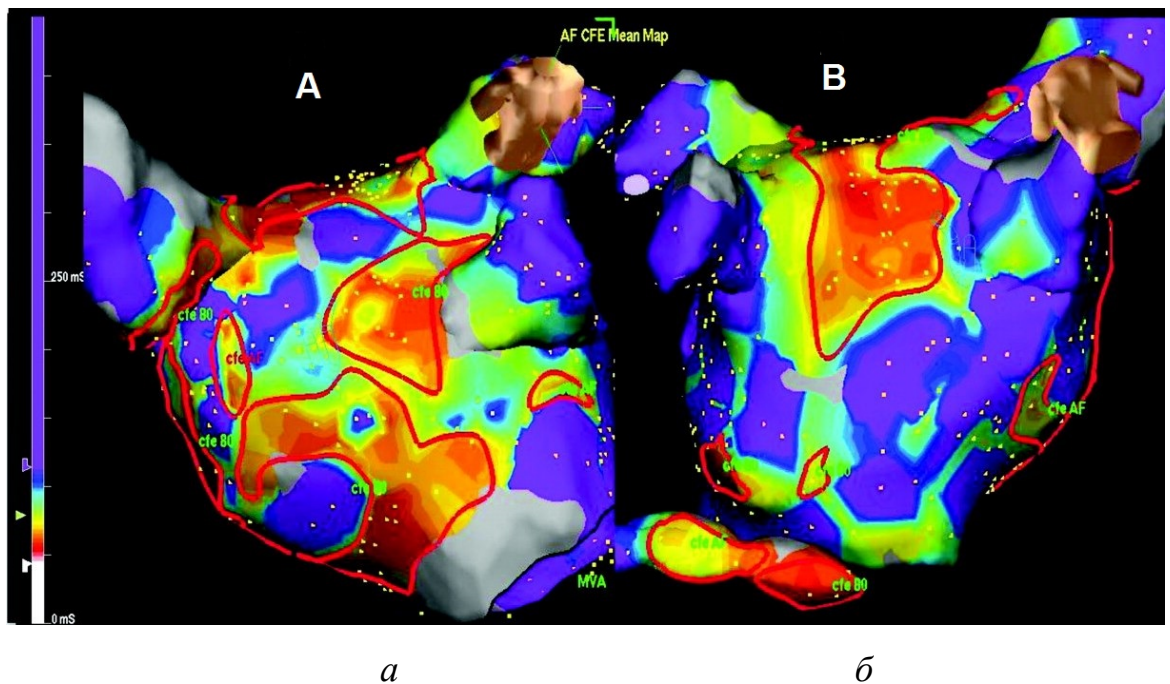


Рис. 2.18 Приклад тривимірної просторової реконструкції лівого передсердя в режимі CFE-mean (хворий Ч., № 26282 2012 р.): *а* – передня проекція; *б* – задня проекція. Червоним кольором представлені зони з комплексною високочастотною фракціонованою активністю, синім – нормальне збудження передсердя

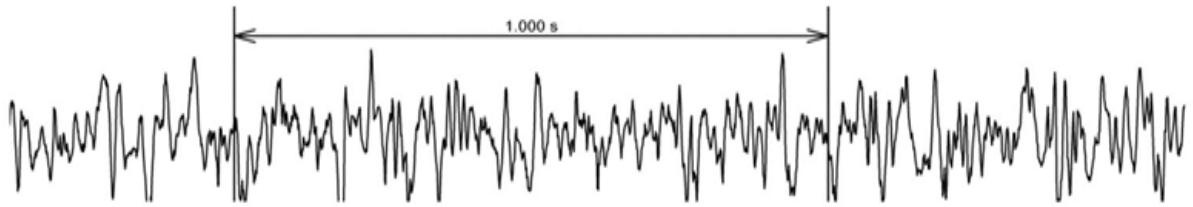


Рис. 2.19 Електрограма комплексної фракціонованої активності лівого передсердя (хворий К., № 2333 2012 р.)

Як анатомічний орієнтир зон КФА використовували сегментарну модель ЛП з маркуванням найбільш фракціонованих комплексів (рис. 2.20) [101].

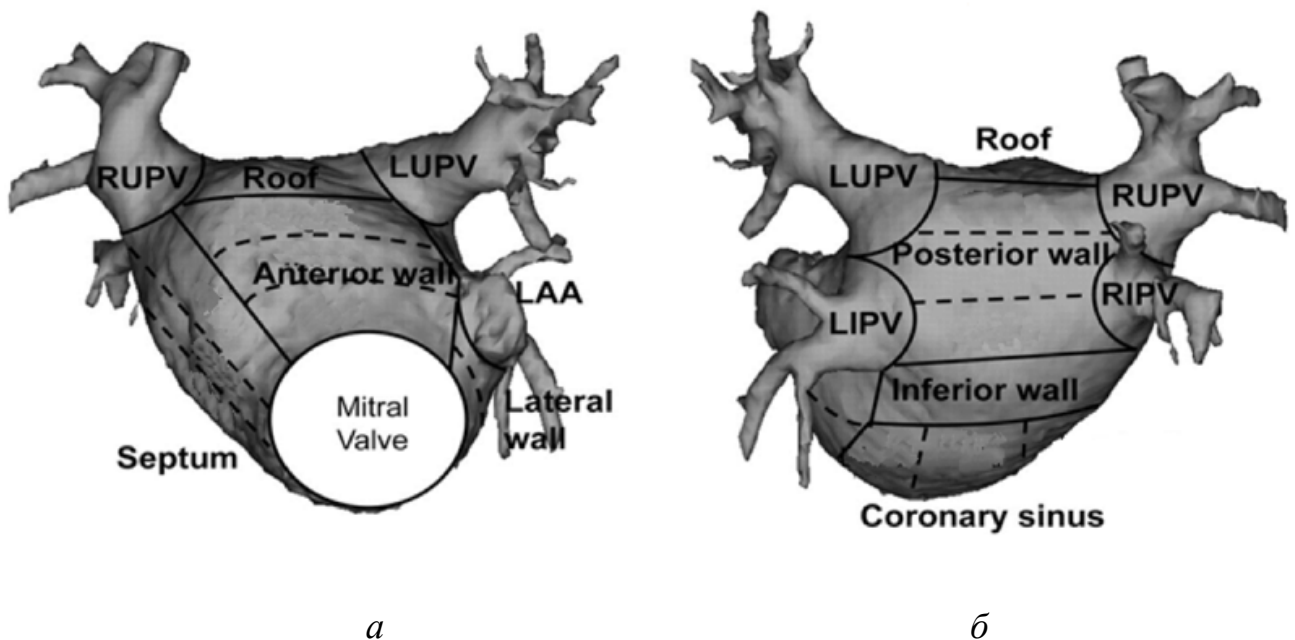


Рис. 2.20 Сегментарна модель лівого передсердя (хворий К., № 28762 2012 р.): *а* – передня проекція; *б* – задня проекція; RUPV – права верхня легенева вена; LUPV – ліва верхня легенева вена; LIPV – ліва нижня легенева вена; RIPV – права нижня легенева вена; Roof – дах лівого передсердя

Після кожної процедури проводилась повторна побудова карти КФА з подальшим аналізом можливих змін цільових потенціалів.

2.4.2 Процедура етапної модифікації електрофізіологічного субстрату. Першим етапом виконували ізоляцію вічка легеневих вен за методикою С. Рарроне. Абляція проводилася зрошувальним електродом (7,5 Fr, NaviStar ThermoCool, Biosense Webster, США), який доставляв до

субстрату радіочастотну енергію (IBI – 1500T, St. Jude Medical) з параметрами 42 °С, 35–40 В, при швидкості зрошення 15 мл/хв. Тривалість кожної абляції становила 45–60 с.

Під час абляції серією РЧ-впливів (point-to-point) створювалася циркулярна замкнена лінія навколо правих/лівих ЛВ на відстані 3–10 мм від анатомічних вічок.

Другим етапом створювалася лінія між ізольованими колекторами по даху ЛП, перегородці, а також виконувалася абляція лівопередсердного «перешийка» від фіброзного кільця мітрального клапана до нижнього полюса лівого колектора.

Ізолюючий ефект додаткових ліній оцінювався при побудові активаційної карти, після чого в режимі propagation-map оцінювалася динаміка активації лівопередсердного перешийка і даху ЛП по відношенню до створених ліній і документувалася повна блокада проведення на їхньому рівні.

Третім етапом виконували додаткові абляції по передній і задній стінці ЛП, ендо- й епікардіально на КС.

Четвертим етапом виконувалась абляція зон КФА. Кінцевою точкою процедури вважали зникнення КФА потенціалів у зазначених зонах з реєстрацією ізоелектричної лінії (рис. 2.21).

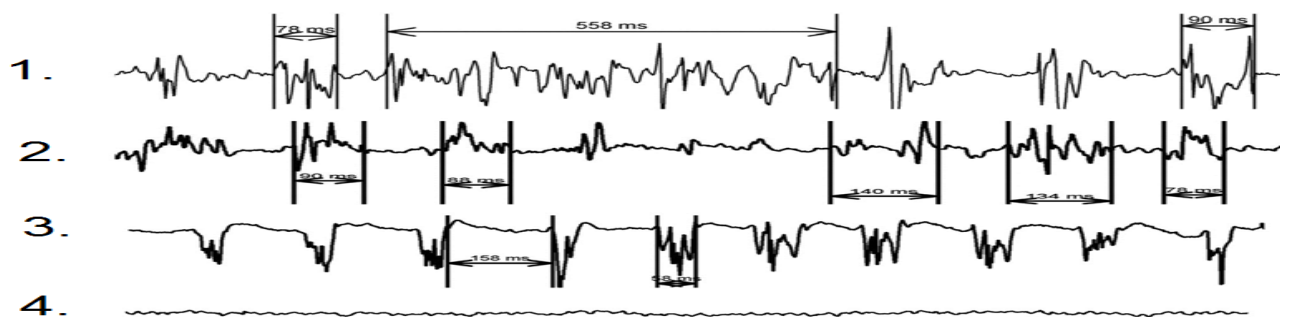


Рис. 2.21 Динамічна зміна зон комплексної фракціонованої активності під час абляції (хворий К., № 22903 2010 р.): 1 – первинна зона КФА; 2 – абляція-організація КФА; 3 – зменшення високочастотної складової; 4 – досягнення ефекту

Оцінка ефективності абляції зон КФА проводилась при повторній побудові активаційної карти ЛП (рис. 2.22).

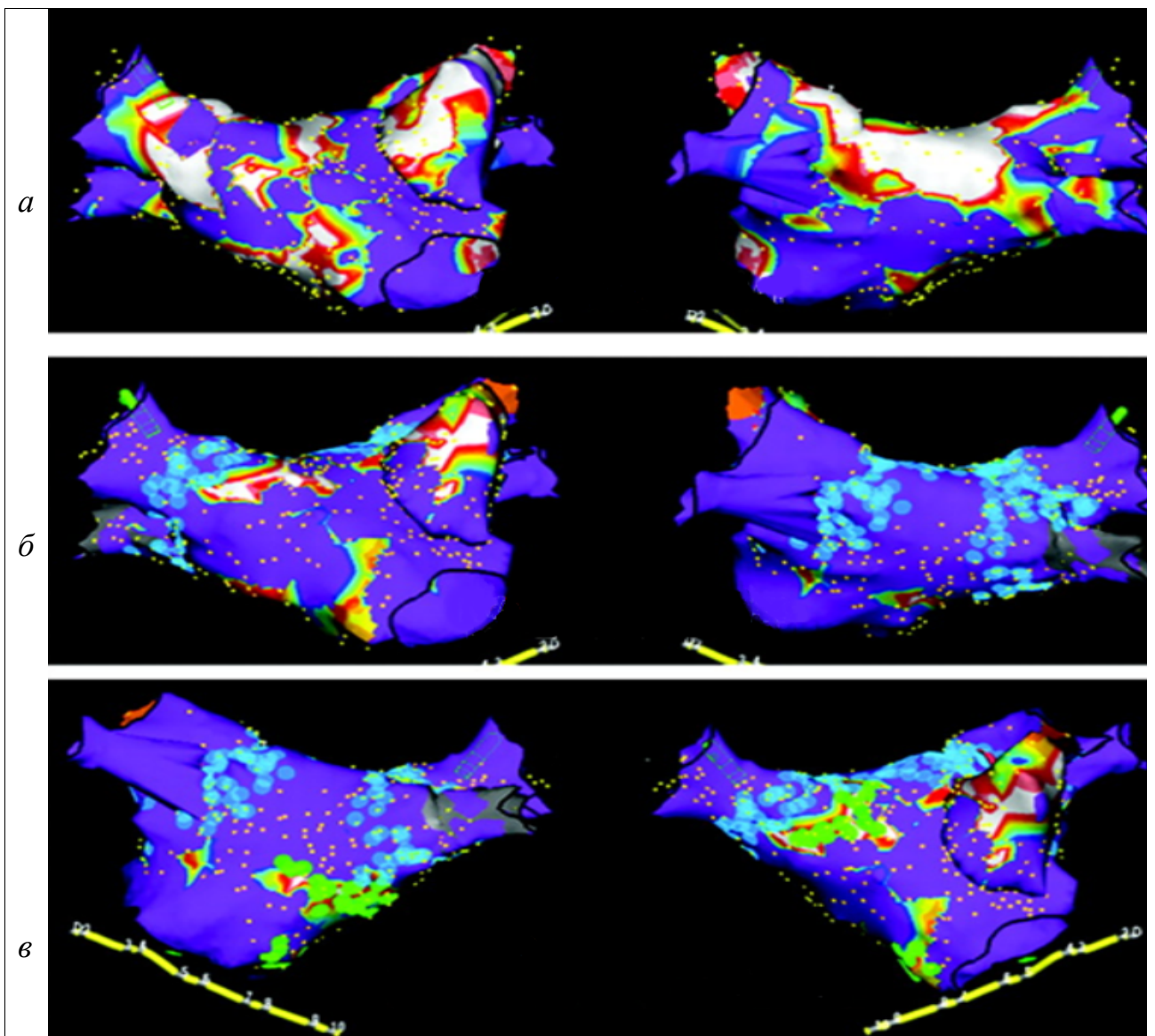


Рис. 2.22 3-D реконструкція зон комплексної фракціонованої активності: *a* – до ІЛВ; *б* – після ІЛВ; *в* – комбінована методика (хвора Ш., № 7764 2010 р.)

По закінченні процедури всім пацієнтам проводилась спроба електричної індукції ФП. Стимуляція почашується та проводиться з пар CSprox і CSdist з частотою від 200 до 400 імпульсів на хвилину з повторенням цієї послідовності на тлі фармакологічної провокації – внутрішньовенної інфузії ізопротеренолу (0,5–3 мкг/хв). Під час операції виконували внутрішньовенне введення гепарину для підтримки значень АСТ 300–400 с.

2.4.3 Спостереження і пізній післяопераційний період. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень усі пацієнти отримували до операції варфарин з цільовим значенням МНВ від 2 до 3 од. і продовжували приймати його протягом 3 міс. після процедури. Антиаритмічні препарати, а саме кордарон (n=93; 71,5 %), соталол (n=31; 23,8 %) і пропанорм (n=6; 4,6 %) призначали всім пацієнтам протягом 3 міс. після процедури з метою профілактики ятрогенних аритмій і забезпечення найкращих умов для зворотного електричного ремоделювання. Схема подальшого спостереження включала огляд через 1, 6 та 12 міс. після процедури з проведенням добового моніторування ЕКГ та ехокардіографії. У разі позитивної динаміки через 3 міс. після абляції відміняли антикоагулянти й ААП.

2.5 Статистична обробка матеріалу

Статистична обробка даних проводилась за допомогою статистичного пакета Statistica 6.1 [36].

Перевірку параметрів на нормальність розподілу здійснювали за допомогою критерію Колмогорова – Смирнова і Шапіро – Уїлкі. Описові дані для кількісних ознак з нормальним розподілом представлені як середнє і стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), з ненормальним розподілом – у вигляді медіани й інтерквартильного інтервалу (Me) [25; 75]. Для порівняння незв'язаних вибірок за кількісними показниками використовувався непараметричний критерій Манна – Уїтні, за якісними ознаками – точний критерій Фішера. Для порівняння більше двох незв'язаних груп проводився тест Краскела – Уолліса з подальшим попарним порівнянням груп. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проводили з використанням критерію R Спірмена для кількісних значень. Зв'язок між значеннями оцінювався як сильний при $R > |0,7|$, середньої сили – при R від $|0,3|$ до $|0,7|$, слабкий – при $R < |0,3|$. Оцінка предикторної цінності показників проводилась з використанням методу множинної регресії. Після визначення показників, що мають предикторну цінність, для оцінки їхньої

діагностичної ефективності та розрахунку порогових значень використовувався ROC-аналіз. Для отримання математичної моделі ймовірності виникнення ФП і переходу рецидивної форми ФП в перманентну використовувався метод логістичної регресії. ROC-аналіз і логістична регресія проводилися за допомогою статистичного модуля MedCalc Software, версія 12.4.0. Для значущих предикторів було розраховано відношення шансів – відношення кількості випадків появи події у вибірці до кількості випадків відсутності події.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Karpenko I., Abramova A., Goriachiy A., Khanafi M., Volkov D. Anticoagulant therapy in patients with left ventricular endocardial stimulation for cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37 (Abstract Supplement). P. 641.

2. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi V. V., Goriachyi A. V. Evaluation of atrial fibrosis using magnetic resonance imaging enhanced gadolinium, predictors of recurrence of pulmonary vein isolation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 1. P. 478–487. eISSN 2391–8306.

3. Карпенко Ю. И., Яровенко А. А., Горячий А. В., Кушниренко В. И., Абрамова А. А., Василец В. В. Влияние симпатической денервации почечных артерий на уровень артериального давления и аритмогенез у больных с артериальной гипертензией. *Український кардіологічний журнал*. 2013. Додаток 4. С. 48–49.

4. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий В. В., Горячий А. В. Магнитно-резонансная томография, усиленная гадолинием, в диагностике структурных изменений миокарда. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2016. № 4 (46). С. 107–113.

5. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Extracellular matrix change in patients with various forms of atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 6. P. 1223–1235.

РОЗДІЛ 3
ПОКАЗНИКИ ФІБРОЗУ І ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ
З РІЗНИМИ ФОРМАМИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

3.1 Характеристика показників залежно від форми фібриляції передсердь

Проводилось дослідження показників фіброзу і запалення у хворих з пароксизмальною (підгрупа 1а), персистуючою (підгрупа 1б), тривало персистуючою (підгрупа 1в) та хронічною формами ФП (підгрупа 1г) і практично здорових пацієнтів, які увійшли до контрольної групи (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Показники фіброзу та запалення у пацієнтів з різними формами
фібриляції передсердь

Показник	Парокси- змальна ФП	Персисти- юча ФП	Тривало персисти- юча ФП	Хронічна ФП	Контроль- на група	p
ММП-9, нг/мл	170,5± ±4,6	202,3± ±29,2	230,8± ±21,9	252,3± ±24,9	75,8± ±14,7	<0,001
ТІМП-1, нг/мл	131,51± ±36,92	149,63± ±43,71	151,50± ±43,81	155,90± ±45,86	103,61± ±14,96	<0,001
РІСР, нг/мл	79,84± ±21,23	105,06± ±27,57	145,36± ±28,27	183,31± ±29,18	67,30± ±11,05	<0,001
СРП, мг/л	1,6±0,7	2,2±1	2,7±1	3,1±1,1	1,3±0,5	<0,05
ФНП-α, пг/мл	3,9±2,3	5,0±3,1	6,3±3,8	7,3±4,2	1,3±0,5	<0,01
ІІ-6, пг/мл	4,4±2,3	4,8±3,6	6,9±4,4	7,9±4,7	1,5±0,4	<0,01

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

Аналіз значень ММП-9 показав, що його рівень був мінімальним у контрольній групі – $(75,8 \pm 14,7)$ нг/мл. Значення ММП-9 у підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(170,5 \pm 24,6)$ нг/мл ($p=0,03$) і більш високі значення ММП-9 були отримані в підгрупах пацієнтів з персистуючою і тривало персистуючою формами ФП, вони становили $(202,3 \pm 29,2)$ нг/мл ($p=0,02$) і $(230,8 \pm 21,9)$ нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень ММП-9 дорівнював $(252,3 \pm 24,9)$ нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.1).

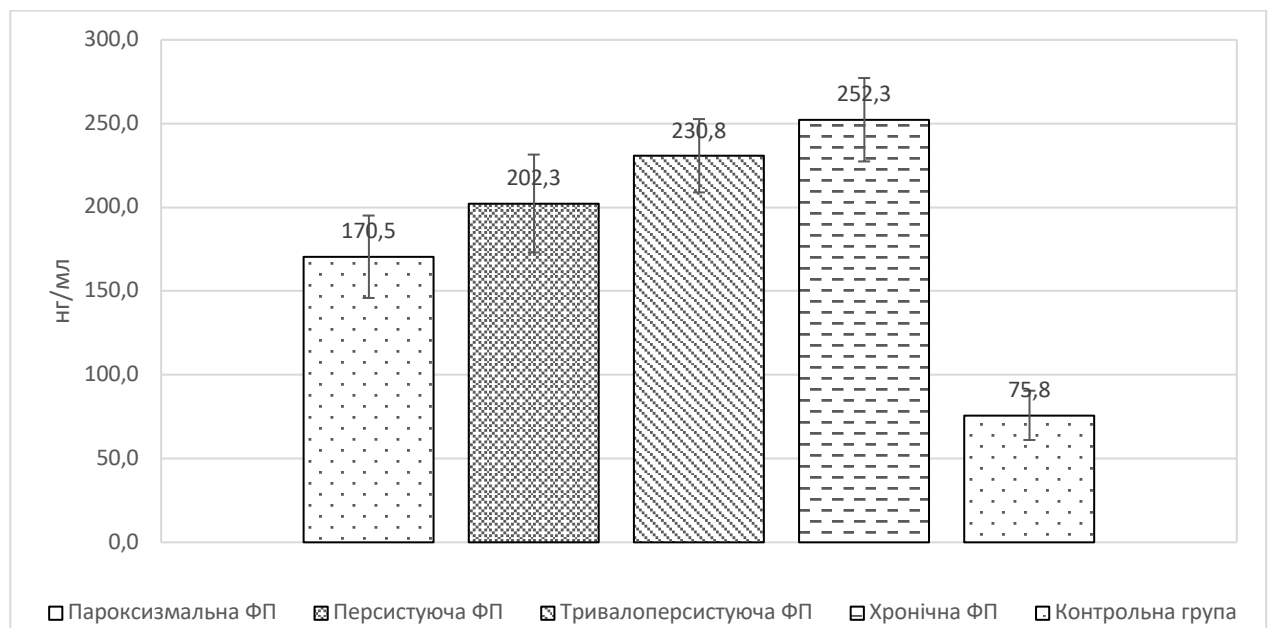


Рис. 3.1 Рівень матричної металопротеїнази-9 у контрольній групі та групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня ММП-9 у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнявся від пацієнтів з персистуючою формою ФП – $(170,5 \pm 24,6)$ нг/мл і $(202,3 \pm 29,2)$ нг/мл ($p=0,0001$), також були значні відмінності і в групі з тривало персистуючою формою ФП – $(230,8 \pm 21,9)$ нг/мл ($p=0,0001$). У свою чергу, групи пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(202,3 \pm 29,2)$ нг/мл, $(230,8 \pm 21,9)$ нг/мл ($p=0,0001$) і $(252,3 \pm 24,9)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

Найгірші показники були при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – $(170,5 \pm 24,6)$ нг/мл і $(252,3 \pm 24,9)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до підвищення рівня ММП-9 у міру хронізації процесу. Таким чином, максимальний рівень ММП-9 виявлено в групах пацієнтів з хронічною формою ФП.

Аналіз значень ТІМП-1 показав, що його рівень був мінімальним у контрольній групі – $(103,61 \pm 14,96)$ нг/мл; значення ТІМП-1 у підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(131,51 \pm 36,92)$ нг/мл ($p=0,03$), а більш високі значення ТІМП-1 були отримані в підгрупах пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП, вони становили $(149,63 \pm 43,71)$ нг/мл ($p=0,02$) та $(151,50 \pm 43,81)$ нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень ТІМП-1 дорівнював $(155,90 \pm 45,86)$ нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.2).

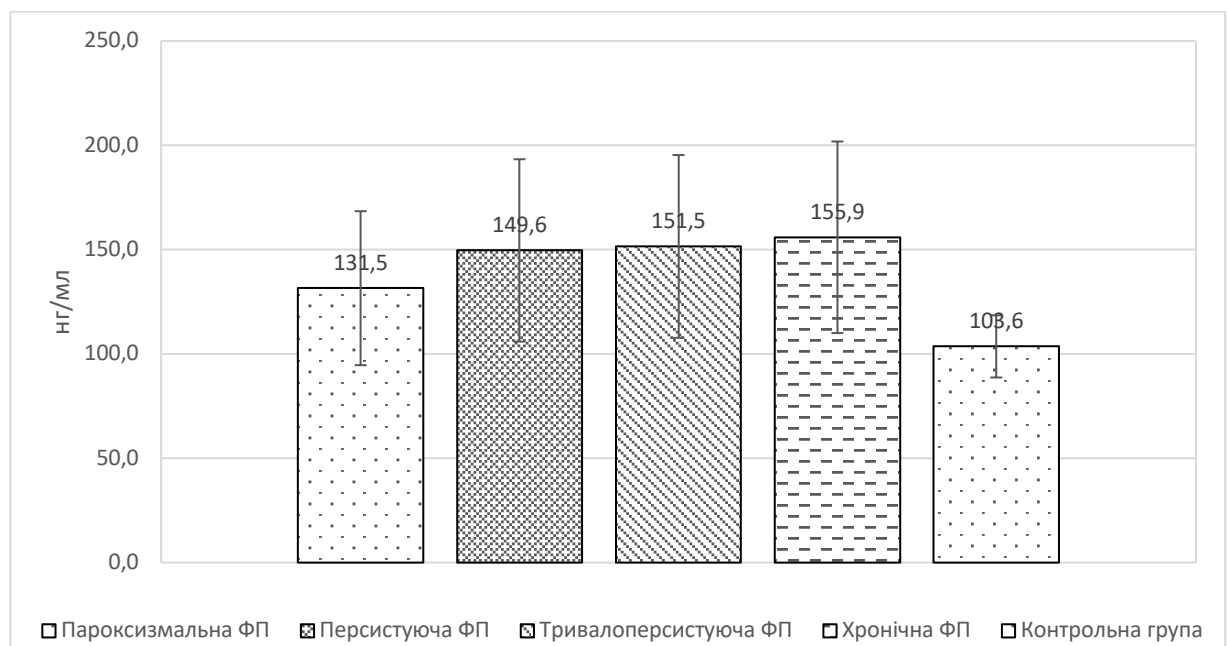


Рис. 3.2 Рівень тканинного інгібітора металопротеїназ-1 у контрольній групі й групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня ТІМП-1 у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно

відрізнявся від пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП – $(131,51 \pm 36,92)$ нг/мл, $(149,63 \pm 43,71)$ нг/мл і $(151,50 \pm 43,81)$ нг/мл ($p=0,001$) відповідно. У свою чергу, група пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП достовірно відрізнялася від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(151,50 \pm 43,81)$ нг/мл і $(155,90 \pm 45,86)$ нг/мл ($p=0,001$) відповідно. Найгірші показники були при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – $(131,51 \pm 36,92)$ нг/мл і $(155,90 \pm 45,86)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

В результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до зниження рівня ТІМП-1 в міру хронізації процесу. Таким чином, мінімальний рівень ТІМП-1 виявлено в групах пацієнтів з тривало персистуючою і хронічною формами ФП.

Аналіз значень РІСР показав, що його рівень був мінімальним в контрольній групі – $(67,3 \pm 11,05)$ нг/мл. Значення РІСР у підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(79,84 \pm 21,23)$ нг/мл ($p=0,03$) і більш високі значення РІСР були отримані в підгрупах пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП – $(105,06 \pm 27,57)$ нг/мл ($p=0,02$) і $(145,36 \pm 28,27)$ нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень РІСР дорівнював $(83,31 \pm 29,18)$ нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.3).

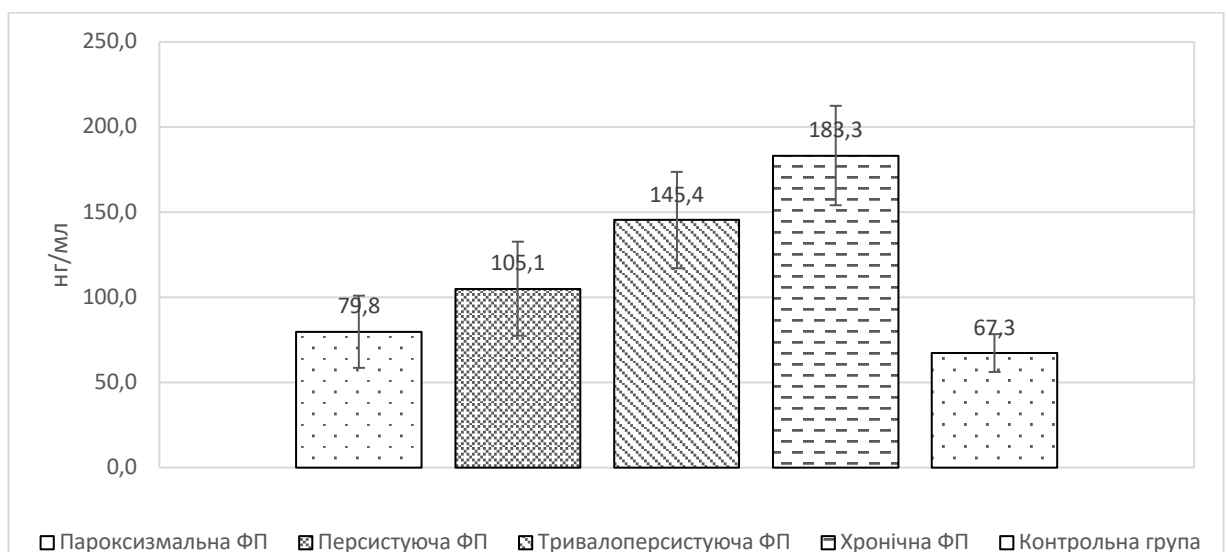


Рис. 3.3 Рівень С-кінцевого пептиду колагену І типу в контрольній групі й групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня PCP у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнявся від пацієнтів з персистою формою ФП – $(79,84 \pm 21,23)$ нг/мл, $(105,06 \pm 27,57)$ нг/мл ($p=0,0001$), також були значні відмінності і в групі з тривало персистою формою ФП – $(145,36 \pm 28,27)$ нг/мл ($p=0,0001$). У свою чергу, групи пацієнтів з персистою та тривало персистою формами ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(105,06 \pm 27,57)$ нг/мл, $(145,36 \pm 28,27)$ нг/мл ($p=0,0001$) і $(183,31 \pm 29,18)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно. Найгірші показники були при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – $(79,84 \pm 21,23)$ нг/мл і $(183,31 \pm 29,18)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до підвищення рівня PCP у міру хронізації процесу. Таким чином, максимальний рівень PCP виявлено в групах пацієнтів з тривало персистою та хронічною формами ФП.

Аналіз значень CRP показав, що його рівень був мінімальним в контрольній групі – $(1,3 \pm 0,5)$ нг/мл. Значення CRP у підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(1,6 \pm 0,7)$ нг/мл ($p=0,03$) і більш високі значення CRP були отримані в підгрупах пацієнтів з персистою та тривало персистою формами ФП – $(2,2 \pm 1,0)$ нг/мл ($p=0,02$) і $(2,7 \pm 1,0)$ нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень CRP дорівнював $(3,1 \pm 1,1)$ нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.4).

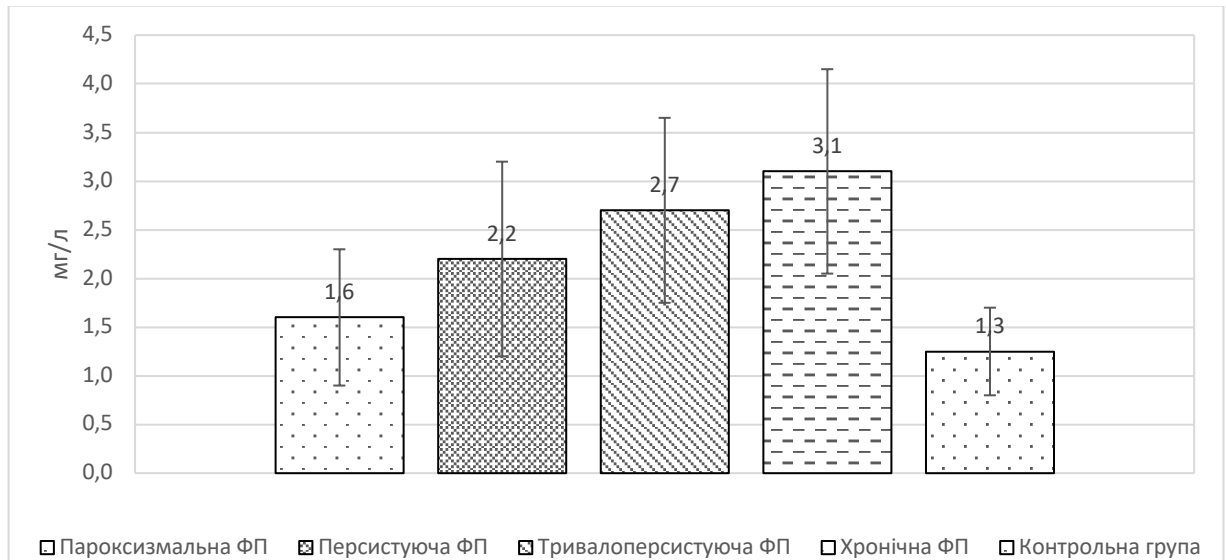


Рис. 3.4 Рівень С-реактивного протеїну в контрольній групі й групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня СРП у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнявся від пацієнтів з персистуючою формою ФП – $(1,6 \pm 0,7)$ нг/мл і $(2,2 \pm 1,0)$ нг/мл ($p=0,0001$), також були значні відмінності і в групі з тривало персистуючою формою ФП – $(2,7 \pm 1,0)$ нг/мл ($p=0,0001$). У свою чергу, групи пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(2,2 \pm 1,0)$ нг/мл, $(2,7 \pm 1,0)$ нг/мл ($p=0,0001$) і $(3,1 \pm 1,1)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно. Найгірші показники були і при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – $(1,6 \pm 0,7)$ нг/мл і $(3,1 \pm 1,1)$ нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до підвищення рівня СРП в міру хронізації процесу. Таким чином, максимальний рівень СРП виявлений у групах пацієнтів з тривало персистуючою і хронічною формами ФП.

Аналіз значень ФНП-а показав, що його рівень був мінімальним у в контрольній групі – $(1,3 \pm 0,5)$ нг/мл. Значення ФНП-а в підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(3,9 \pm 2,3)$ нг/мл ($p=0,03$) і більш високі значення ФНП-а були отримані в підгрупах пацієнтів з персистуючою і тривало персистуючою формами ФП –

($5,0 \pm 3,1$) нг/мл ($p=0,02$) і ($6,3 \pm 3,8$) нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень ФНП- α дорівнював ($7,3 \pm 4,2$) нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.5).

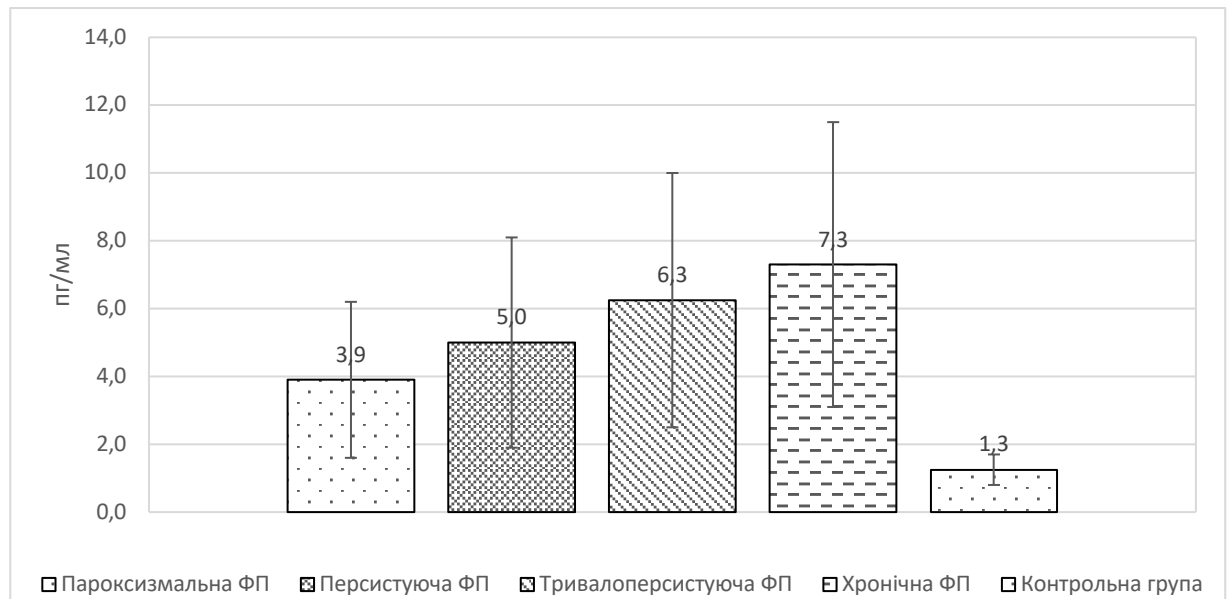


Рис. 3.5 Рівень фактора некрозу пухлини-альфа у контрольній групі та в групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня ФНП- α у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнявся від пацієнтів з персистуючою формою ФП – ($3,9 \pm 2,3$) нг/мл і ($5,0 \pm 3,1$) нг/мл ($p=0,0001$), також були значні відмінності і в групі з тривало персистуючою формою ФП – ($6,3 \pm 3,8$) нг/мл ($p=0,0001$). У свою чергу, групи пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з хронічною формою ФП – ($5,0 \pm 3,1$) нг/мл, ($6,3 \pm 3,8$) нг/мл ($p=0,0001$) і ($7,3 \pm 4,2$) нг/мл ($p=0,0001$) відповідно. Найгірші показники були при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – ($3,9 \pm 2,3$) нг/мл і ($7,3 \pm 4,2$) нг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до підвищення рівня ФНП- α у міру хронізації процесу. Таким чином, максимальний рівень ФНП- α виявлений у групах пацієнтів з тривало персистуючою і хронічною формами ФП.

Аналіз значень ІЛ-6 показав, що цей рівень був мінімальним у контрольній групі – $(1,5 \pm 0,4)$ нг/мл. Значення ІЛ-6 у підгрупі з пароксизмальною формою ФП були трохи вищими в порівнянні з контрольною групою – $(4,4 \pm 2,3)$ нг/мл ($p=0,03$) і більш високі значення ІЛ-6 були отримані в підгрупах пацієнтів з персистою і тривало персистою формами ФП – $(4,8 \pm 3,6)$ нг/мл ($p=0,02$) і $(6,9 \pm 4,4)$ нг/мл ($p=0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них рівень ІЛ-6 дорівнював $(7,9 \pm 4,7)$ нг/мл, $p=0,01$ (рис. 3.6).

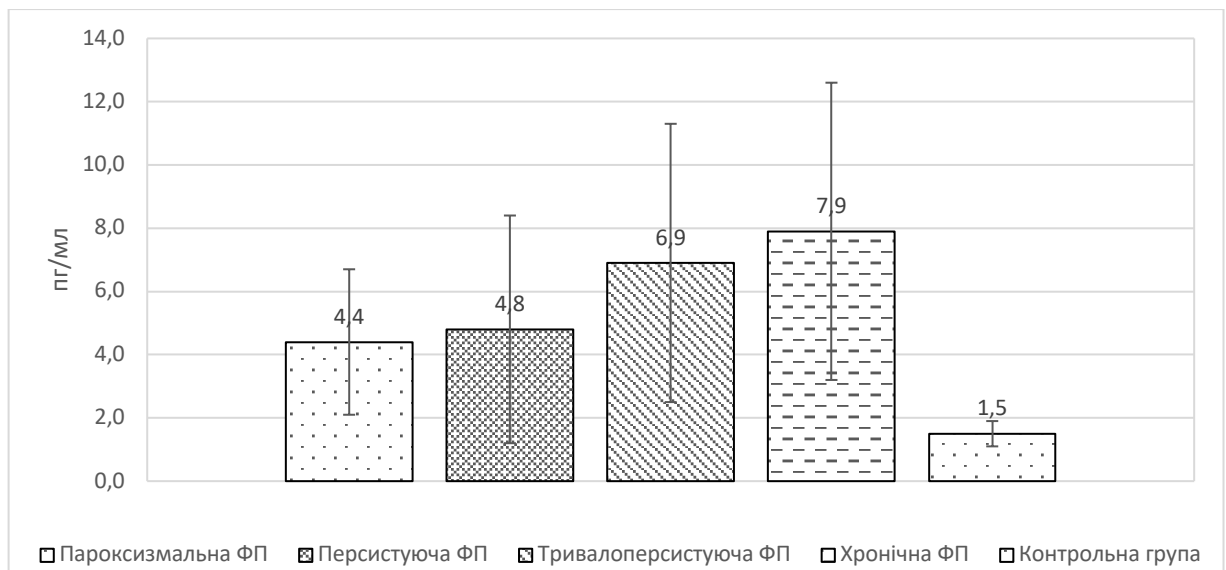


Рис. 3.6 Рівень інтерлейкіну-6 в контрольній групі й групах порівняння

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: показник рівня ІЛ-6 у хворих з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнявся від пацієнтів з персистою формою ФП – $(4,4 \pm 2,3)$ пг/мл і $(4,8 \pm 3,6)$ пг/мл ($p=0,0001$), також були значні відмінності і в групі з тривало персистою формою ФП – $(6,9 \pm 4,4)$ пг/мл ($p=0,0001$). У свою чергу, групи пацієнтів з персистою і тривало персистою формами ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(4,8 \pm 3,6)$ пг/мл, $(6,9 \pm 4,4)$ пг/мл ($p=0,0001$) і $(7,9 \pm 4,7)$ пг/мл ($p=0,0001$) відповідно. Найгірші показники були при порівнянні групи з пароксизмальною і хронічною формами ФП – $(4,4 \pm 2,3)$ пг/мл і $(7,9 \pm 4,7)$ пг/мл ($p=0,0001$) відповідно.

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до підвищення рівня ІЛ-6 у міру хронізації процесу. Таким чином, максимальний

рівень ІЛ-6 виявлено в групах пацієнтів з тривало персистою і хронічною формами ФП.

Проведений аналіз показав, що такий показник фіброзу, як ТІМП-1, мав значні відмінності по групах ($p < 0,05$). Значення ММП-9 нижче в групі з пароксизмальною формою ФП на відміну від хронічної – $(52,4 \pm 31,8)$ нг/мл проти $(83,6 \pm 55,4)$ нг/мл ($p = 0,3$). Також відзначено достовірну відмінність у рівнях ТІМП-1 і РІСР. Для ТІМП-1 він становив (451 ± 89) нг/мл при пароксизмальній формі аритмії і (392 ± 79) нг/мл при хронічній ($p < 0,001$), а для РІСР – $(112,7 \pm 56,3)$ нг/мл і $(227,9 \pm 59,6)$ нг/мл відповідно ($p < 0,001$).

За показниками запалення виявлені достовірні відмінності за рівнем СРП, ФНП- α та ІЛ-6. Для СРП значення становили $(3,5 \pm 0,7)$ мг/л і $(5,4 \pm 1,1)$ мг/л. Для ФНП- α – $(3,9 \pm 2,3)$ пг/мл і $(7,3 \pm 4,2)$ пг/мл, і для ІЛ-6 – $(4,4 \pm 2,3)$ пг/мл і $(7,9 \pm 4,7)$ пг/мл. Показники фіброзу в усіх групах достовірно відрізнялися від групи порівняння, це стосувалося також усіх показників запалення.

Хворі з нестійкими пароксизмами, зафіксованими лише на ХМ ЕКГ (кілька комплексів у ланцюзі), були виключені з вибірки пацієнтів з пароксизмальною формою аритмії. При зіставленні даних груп було виявлено, що за показниками фіброзу останні були трохи вищі при персистоючій формі та ще вищі при хронічній для ММП-9 і ТІМП-1. Для СІСР усі групи відрізнялися достовірно, причому спостерігалось зростання показника від пароксизмальної до хронічної форми – $(112,7 \pm 56,3)$ нг/мл, $(124,5 \pm 51,9)$ нг/мл, $(199,3 \pm 55,6)$ нг/мл і $(227,9 \pm 59,6)$ нг/мл відповідно ($p = 0,02$; $p = 0,001$; $p = 0,001$ і $p = 0,001$).

Таким чином, у хворих з персистою ФП значення показників фіброзу були змінені більше, ніж при пароксизмальній формі, подальше погіршення спостерігалось у пацієнтів з хронічною формою ФП.

За показниками запалення, СРП також наростав у всіх групах. ФНО- α був достовірно вищим у хворих з персистою і хронічною формами ФП в порівнянні з пароксизмальною – $(3,9 \pm 2,3)$ пг/мл проти $(5,0 \pm 3,1)$ пг/мл, $(6,3 \pm 3,8)$ пг/мл і $(7,3 \pm 4,2)$ пг/мл ($p = 0,08$; $p = 0,008$ і $p = 0,001$ відповідно).

Для визначення, чи впливає наявність самого пароксизму ФП на рівень показників фіброзу і запалення, було проведено взяття крові: у 45 пацієнтів на синусовому ритмі і у 85 пацієнтів на тлі ФП (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Показники фіброзу і запалення в залежності від ритму

Показник	Синусовий ритм при взятті крові, n=45	ФП при взятті крові, n=85	p
	1-ша група	2-га група	
ММП-9, нг/мл	190,3±24,1	182,3±22,1	0,8
ТІМП-1, нг/мл	142,3±37,9	134,5±36,2	0,5
РІСР, нг/мл	117,3±24,2	115,1±22,7	0,1
СРП, мг/л	1,5±0,7	2,9±0,8	<0,001
ФНП-α, пг/мл	3,2±2,6	6,3±2,9	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	3,8±2,7	6,1±3,2	<0,01

Примітка. p – критерій Манна –Уїтні.

Виявлено, що показники фіброзу були приблизно однакові в групах, їхній рівень достовірно не відрізнявся. А ось тести запалення мали достовірні відмінності в даних групах. Так, це стосувалося СРП – (1,5±0,7) нг/мл проти (2,9±0,8) нг/мл (p=0,001), ФНП-α – (3,2±2,6) нг/мл і (6,3±2,9) нг/мл (p<0,001) та ІЛ-6 – (3,8±2,7) нг/мл і (6,1±3,2) нг/мл (p<0,01). Таким чином, можна припустити, що рівень даних маркерів наростає у хворого під час нападу ФП.

3.2 Характеристика показників залежно від кардіальної патології

У даному дослідженні був проведений аналіз показників фіброзу і запалення за наявності супровідної кардіальної патології. Досліджувалися показники

фіброзу і запалення у пацієнтів з ФП на фоні ІХС, АГ і ХСН (табл. 3.3.)

Таблиця 3.3

Характеристика показників фіброзу і запалення за наявності супровідної кардіальної патології

Показник	Ідіопатич- на ФП, n=19	АГ, n=83	ІХС, n=17	АГ + ІХС, n=11	Контрольна група, n=80	p
ММП-9, нг/мл	100,7±21,2	110,4±21,8	255,8±23,9	279,4±25,4	75,8±14,7	<0,001
ТІМП-1, нг/мл	131,5±35,8	133,6±36,6	142,8±37,4	145,8±38,4	103,61±14,9	<0,001
РІСР, нг/мл	87,6±22,9	112,5±23,2	126,7±23,5	137,9±24,4	67,30±11,05	<0,001
СРП, мг/л	1,5±0,8	2,2±0,8	24,0±0,8	2,5±0,9	1,3±0,5	<0,05
ФНП-α, пг/мл	2,9±1,8	3,7±2,1	5,8±3,5	6,6±3,6	1,3±0,5	<0,01
ІЛ-6, пг/мл	5,6±2,9	5,4±3	4,6±3,1	4,4±3,2	1,5±0,4	<0,01

При аналізі значень ММП-9 у порівнюваних групах було виявлено, що даний показник значуще відрізняється від контрольної групи у хворих на ІХС (рис. 3.7). Так, у групах з поєднанням ІХС, АГ і ФП, а також ІХС з ФП без гіпертонії його значення становили (279,4±25,4) нг/мл (p=0,0001) і (255,8±23,9) нг/мл (p=0,0003) відповідно. При цьому його рівні у пацієнтів з АГ і ФП й ідіопатичною фібриляцією практично не відрізнялися від рівня ММП-9 у групі порівняння і дорівнювали (110,4±1,8) нг/мл (p>0,05); (100,7±1,2) нг/мл (p>0,05). При зіставленні груп між собою були виявлені такі особливості: пацієнти з ідіопатичною ФП і АГ мали достовірно менші значення ММП-9, ніж хворі в

групах з ІХС, як з АГ, так і без неї. При цьому групи без ІХС не мали достовірних відмінностей одна від одної. Значення ММП-9 у групах з ІХС були максимальними у хворих з АГ і ФП, трохи меншими у пацієнтів з ІХС та ФП, достовірних відмінностей між ними також не отримано. Таким чином, за наявності ФП спостерігається більш високий рівень ММП-9, додатковими обтяжливими факторами, ймовірно, можна вважати наявність у пацієнтів ІХС та АГ – кожний стан, можливо, сумарно посилює порушення обміну ММП-9.

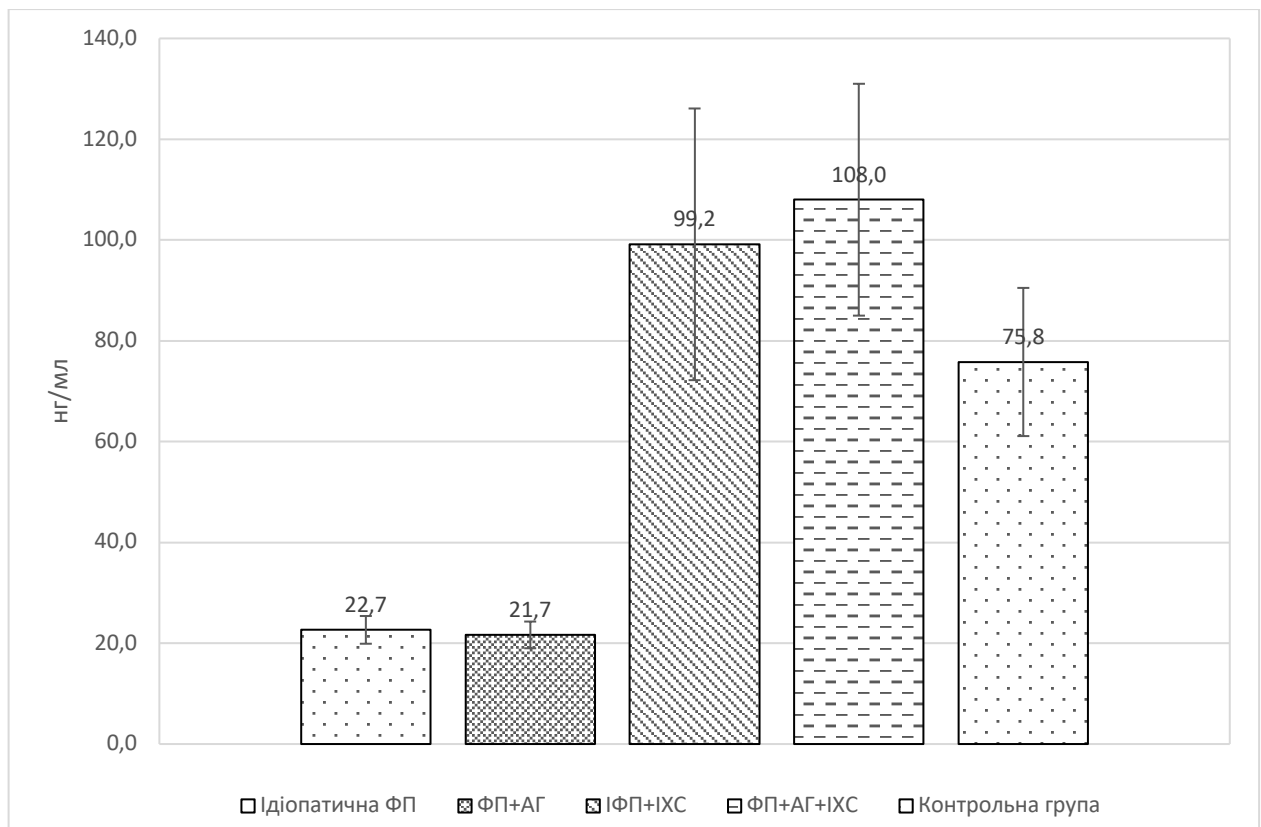


Рис. 3.7 Рівень матричної металопротеїнази-9 при супровідній кардіальній патології

При аналізі значень показника ТІМП-1 отримана дещо інша картина. У нашому дослідженні було виявлено, що рівень ТІМП-1 був максимальний у пацієнтів з АГ, ІХС та ФП – $(145,8 \pm 38,4)$ нг/мл.

У групах пацієнтів з АГ на фоні ФП та з ідіопатичною ФП – $(131,5 \pm 35,8)$ нг/мл ($p=0,7$) і $(133,6 \pm 36,6)$ нг/мл ($p=0,4$) – відмінності не були достовірними. І, нарешті, найбільш високі значення ТІМП-1 були отримані знову ж таки у групах з ІХС – у хворих на ІХС на фоні ФП вони становили $(142,8 \pm 37,4)$ нг/мл ($p=0,003$).

Найгірше виглядали результати у хворих з поєднанням ІХС, АГ і ФП, у них рівень ТІМП-1 дорівнював ($145,8 \pm 38,4$) нг/мл, $p=0,0001$ (рис. 3.8).

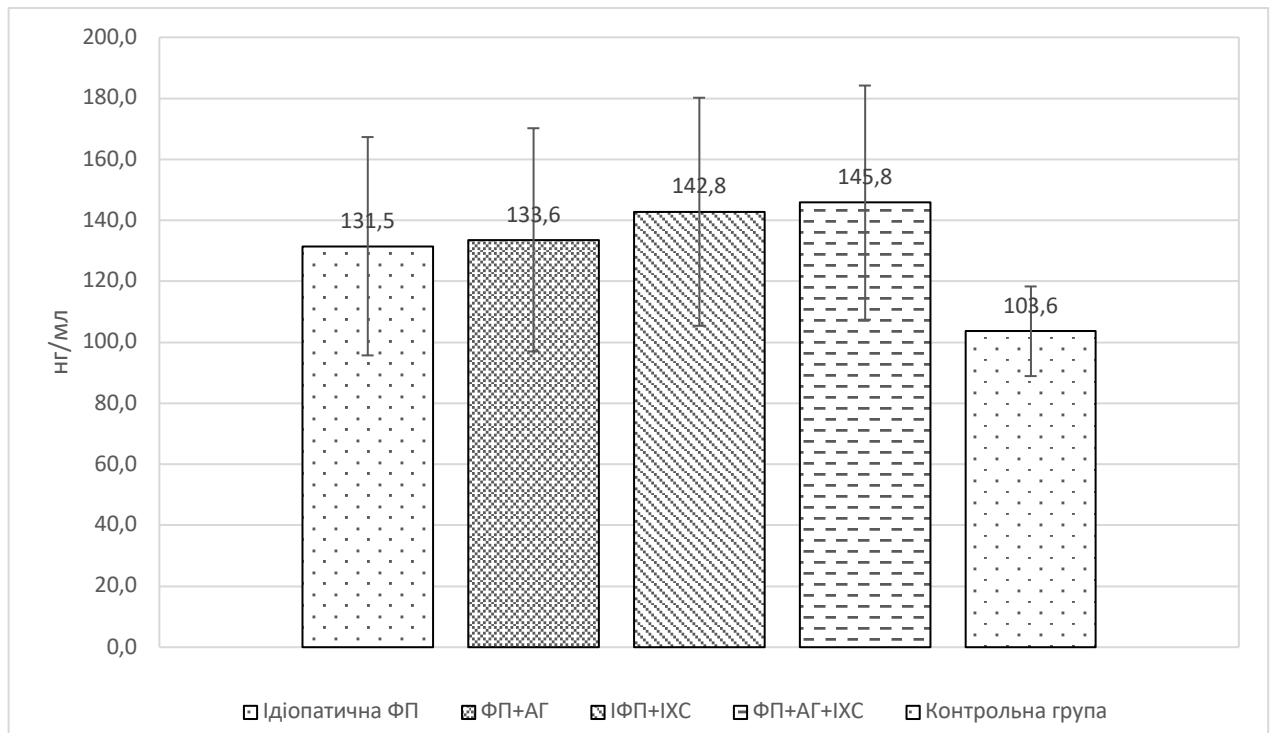


Рис. 3.8 Рівень тканинного інгібітора металопротеїназ-1 при супровідній кардіальній патології

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: хворі з ідіопатичною ФП достовірно відрізнялися від хворих з поєднанням ІХС та ФП ($p < 0,0001$) і від групи з ІХС, АГ та ФП ($p < 0,0001$). Група з ФП і АГ достовірно відрізнялася від групи з ІХС і ФП та АГ і ФП ($p = 0,0001$). Групи з ІХС також відрізнялися одна від одної найгірші показники були в групі з поєднанням ІХС, АГ і ФП ($p = 0,0001$ для групи з поєднанням ІХС і ФП).

Таким чином, за цим показником простежується та сама залежність, що і для ММП-9: гірші значення виявлені в групах пацієнтів з ІХС, причому АГ також у даному випадку виступають у ролі погіршуючих факторів.

За рівнем РІСР усі вивчені нами групи достовірно відрізнялися (рис. 3.9). Його значення були максимальними в пацієнтів у групі з ІХС, АГ і ФП й становили ($137,9 \pm 24,4$) нг/мл ($p < 0,001$); з поєднанням ІХС та ФП – ($126,7 \pm 23,5$) нг/мл ($p < 0,001$), дещо менші, але достовірно відмінні від контролю значення

були виявлені у пацієнтів з артеріальною гіпертонією, при АГ з ФП він дорівнював $(112,5 \pm 23,2)$ нг/мл ($p=0,005$). Найбільш низькі значення були виявлені в групі пацієнтів з ідіопатичною ФП, вони становили $(87,6 \pm 22,9)$ нг/мл ($p=0,02$), а їхній рівень також достовірно був вищим, ніж у здорових осіб.

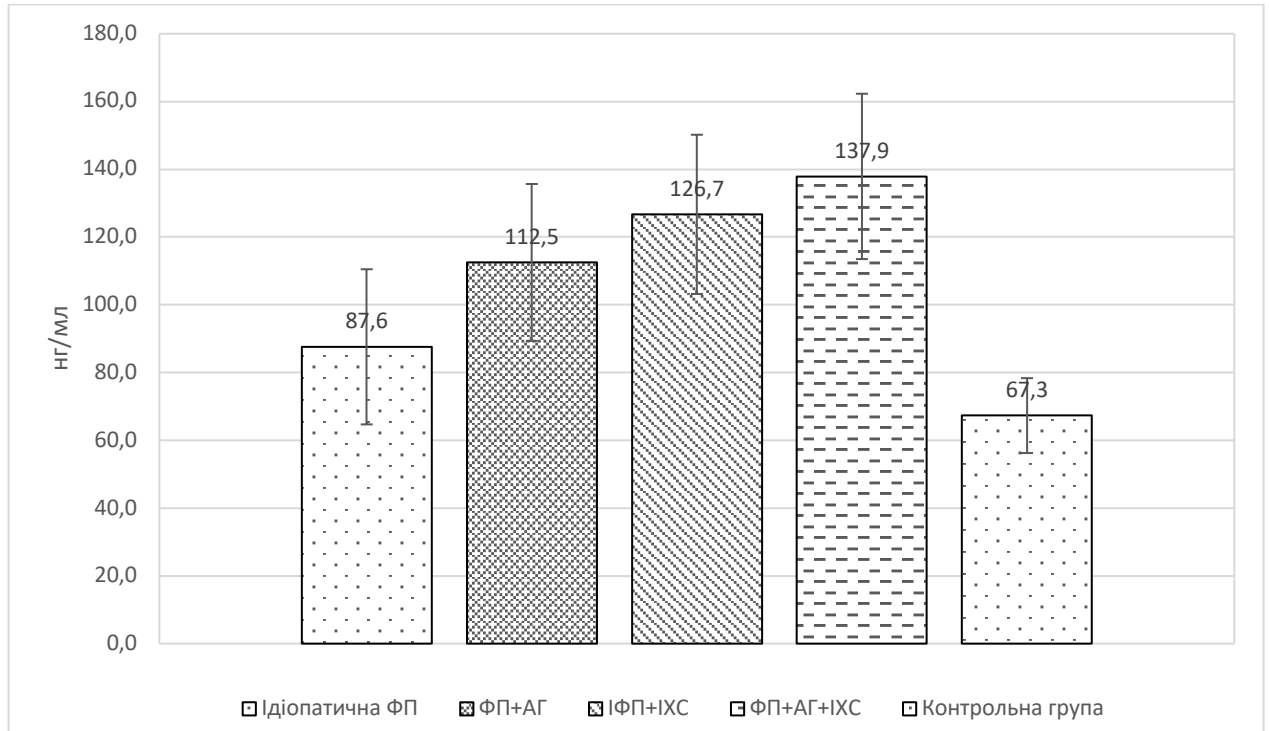


Рис. 3.9 Рівень С-кінцевого пропептиду колагену I типу при супровідній карідальній патології

При зіставленні груп між собою рівень PCP достовірно відрізнявся у пацієнтів з ідіопатичною ФП від показника у хворих на ІХС, АГ і ФП ($p<0,001$), від хворих на ІХС та ФП ($p<0,001$) і від пацієнтів з АГ і ФП ($p<0,001$). Також група хворих з АГ і ФП достовірно відрізнялася від групи з ІХС та ФП і ІХС, АГ і ФП ($p=0,003$ для обох випадків). Нарешті, пацієнти з АГ та ФП мали достовірно менший рівень проколагену, ніж хворі з ІХС та ФП, ІХС, ФП і АГ ($p=0,03$; $p=0,02$).

Таким чином, рівень проколагену був більше норми в усіх групах, полярними за його значеннями в порівнянні з нормою виглядали групи з ІХС. Артеріальна гіпертонія також робила свій внесок у підвищення проколагену.

Рівень ФНП- α в досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю – $(1,3 \pm 0,5)$ пг/мл: його концентрація була найбільшою у пацієнтів з

поєднанням АГ, ФП і ІХС – $(6,6 \pm 3,6)$ пг/мл ($p < 0,001$); у хворих з поєднанням ІХС та ФП без АГ вона становила, відповідно, $(5,8 \pm 3,5)$ пг/мл ($p < 0,001$); нижчий рівень мали пацієнти з поєднанням АГ і ФП – $(3,7 \pm 2,1)$ пг/мл ($p = 0,001$). Мінімальний рівень ФНП- α спостерігався в групі з ідіопатичною ФП, він дорівнював $(2,9 \pm 1,8)$ пг/мл, $p = 0,04$ (рис. 3.10).

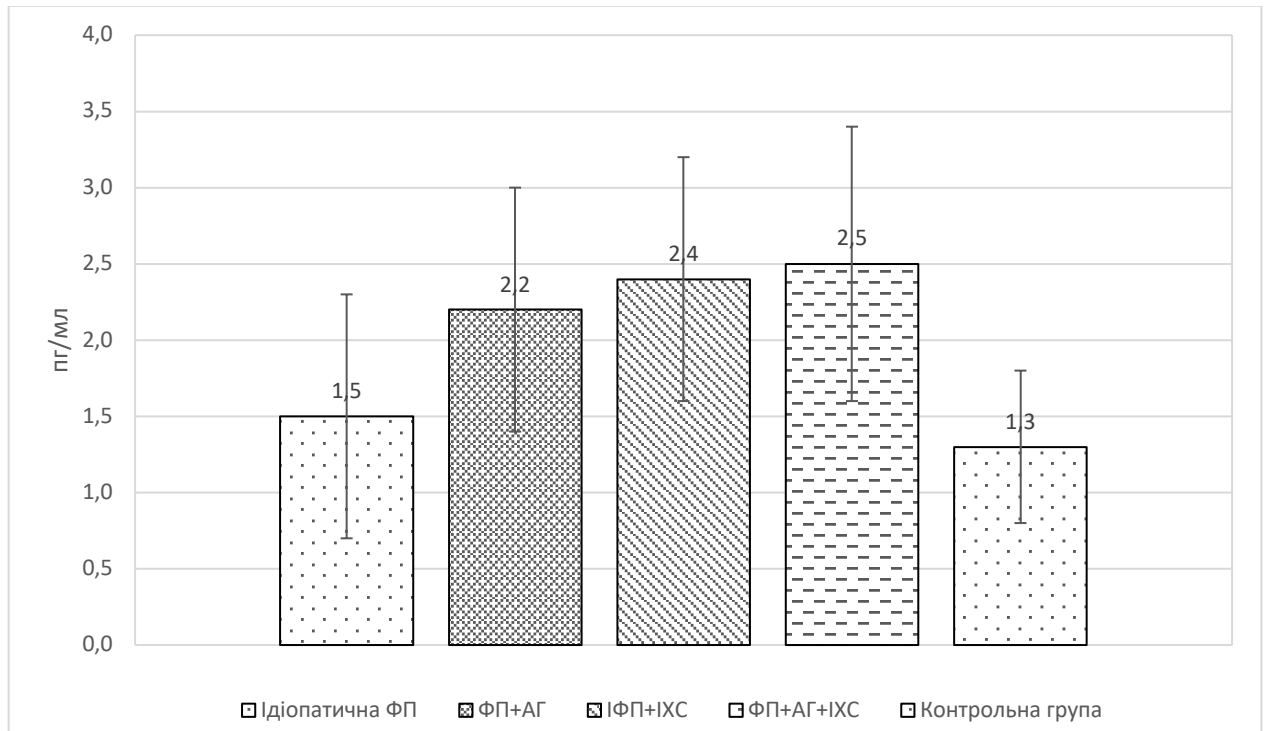


Рис. 3.10 Рівень фактора некрозу пухлини-альфа при супровідній кардіальній патології

При порівняльному зіставленні значень ФНП- α в групах були виявлені такі особливості: пацієнти з ІХС, АГ і ФП, а також група з поєднанням ІХС та ФП значуще відрізнялися не тільки від групи з ідіопатичною ФП ($p = 0,002$; $p = 0,004$), але і від групи з АГ в поєднанні з ФП ($p = 0,0006$).

У когорті хворих з поєднанням АГ і ФП та ідіопатичною ФП значущих відмінностей не виявлено. Таким чином, простежується тенденція до підвищення маркера у хворих з поєднаною патологією (наявність ІХС погіршує значення ФНП- α).

Концентрація СРП у обстежуваних пацієнтів була достовірно вищою у всіх досліджуваних групах, ніж у групі контролю. Так, у групі з ідіопатичною ФП він сягав $(1,6 \pm 0,8)$ пг/мл ($p < 0,001$). При зіставленні з групами з патологією він був

нижчим, але недостовірно, ніж у хворих з АГ і ФП, – $(2,2 \pm 0,8)$ пг/мл ($p=0,9$); з АГ, ІХС та ФП – $(2,6 \pm 0,9)$ пг/мл ($p=0,4$); з ІХС та ФП – $(2,4 \pm 0,8)$ пг/мл ($p=0,7$). Хворі з поєднанням ІХС і ФП, АГ і ФП; АГ, ІХС та ФП не мали статистично значущих відмінностей між собою за цим показником ($p_{2-3}=0,3$; $p_{2-4}=0,7$), однак гірші значення були в групі з поєднанням АГ, ІХС на тлі ФП та АГ на тлі ФП. Таким чином, наявність ФП погіршувала значення СРП у хворих на ІХС. Отже, в обстежених хворих рівень СРП значуще відрізнявся не тільки від контрольної групи, але і в групах між собою – з великим рівнем СРП були асоційовані артеріальна гіпертонія, ІХС і ФП у поєднанні між собою. Також пацієнти з ідіопатичною ФП мали підвищений рівень СРП (рис. 3.11).

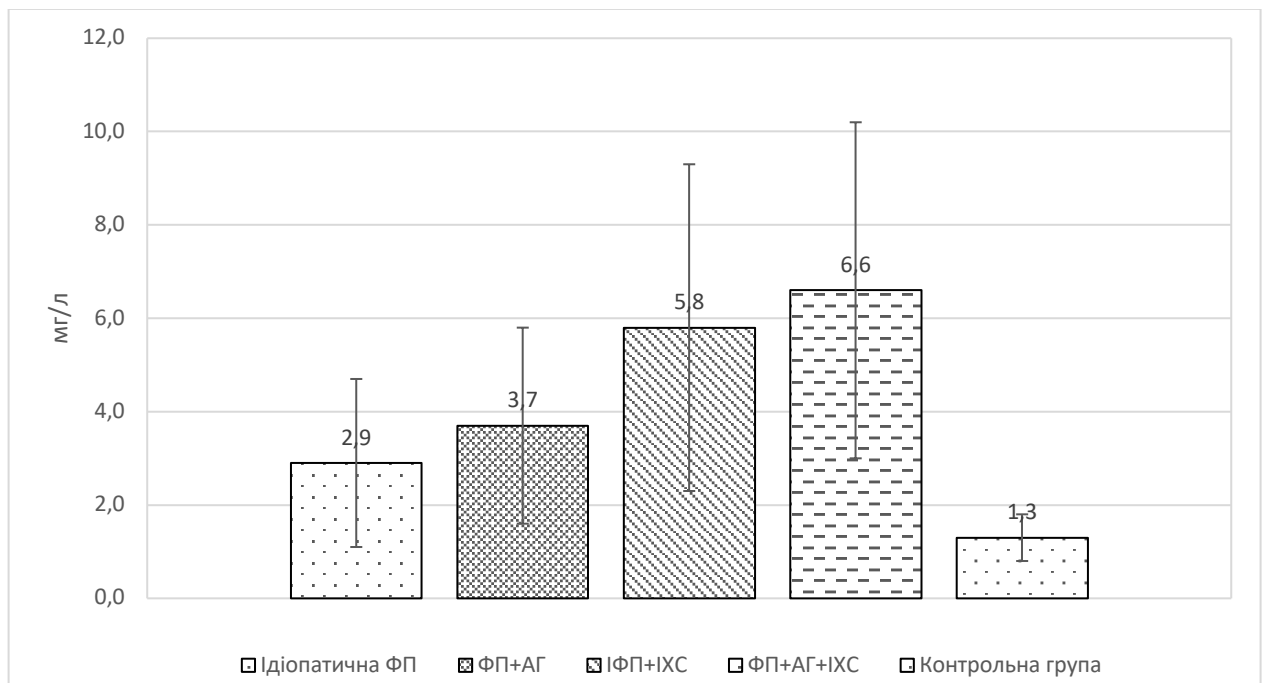


Рис. 3.11 Рівень С-реактивного протеїну при супровідній кардіальній патології

У досліджуваних групах проаналізовано рівень ІЛ-6. Рівень цього інтерлейкіну достовірно відрізнявся від групи здорових – $(1,5 \pm 0,4)$ пг/мл, у хворих з поєднанням АГ і ФП і становив $(5,4 \pm 3,0)$ пг/мл ($p=0,0006$); у пацієнтів з ІХС, АГ і ФП – $(4,4 \pm 3,2)$ пг/мл ($p=0,006$), при ІХС і ФП – $(4,6 \pm 3,1)$ пг/мл ($p=0,02$). У пацієнтів з ідіопатичною ФП вміст інтерлейкіну був максимальним,

його рівень становив $(5,6 \pm 2,9)$ пг/мл ($p=0,0003$). Таким чином, наявність ІХС менше впливала на рівень даного показника, ніж АГ (рис. 3.12).

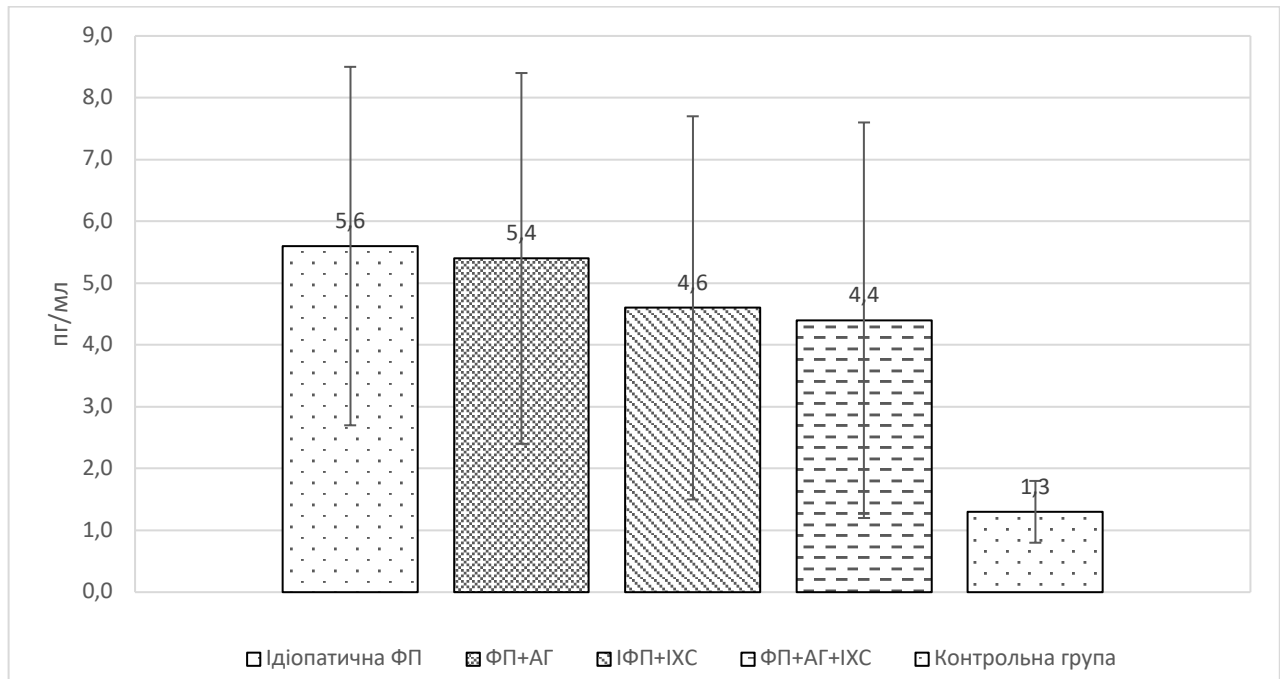


Рис. 3.12 Рівень інтерлейкіну-6 при супровідній кардіальній патології

Таким чином, при аналізі активності запальних маркерів виявлено, що у пацієнтів з ІХС рівні таких показників, як СРП, ФНП- α , були достовірно вищими в порівнянні як з групою контролю, так і з групами з ідіопатичною ФП. При цьому простежується чіткий зв'язок – погіршення показників відбувається при приєднанні до ІХС фібриляції передсердь, і особливо при їхньому поєднанні з АГ. Рівень ІЛ-6 був достовірно вищим, навпаки, в групах з ФП і ФП + АГ, ішемічна хвороба серця не призводила до збільшення даного цитокіну. У хворих з АГ і ФП рівні СРП, ФНП- α , ІЛ-6 були також вищими, ніж у контрольній групі. Для пацієнтів з ідіопатичною ФП це твердження справедливе для показників СРП, ІЛ-6 і ФНП- α . У пацієнтів з ІХС були підвищені усі маркери, але значуще менше, ніж при поєднанні ІХС з АГ і ФП.

Досліджено залежність факторів запалення і фіброзу від інших параметрів ризику серцево-судинних захворювань у пацієнтів основної групи. Їхня концентрація у пацієнтів з ФП не залежала від віку. Характеристика показників фіброзу і запалення в залежності від розподілу за статтю відображена в табл. 3.4.

Показники фіброзу і запалення у хворих з фібриляцією передсердь
залежно від статі

Показник	Чоловіки,	Жінки, n=53	p
ММП-9, нг/мл	191,7±23,5	182,9±22,6	0,06
ТІМП-1,	142,1±36,7	134,7±37,4	0,2
РІСР, нг/мл	118,3±24,5	114,1±22,5	0,1
ФНП-α, мг/л	4,9±2,9	4,5±2,5	0,06
СРП, мг/л	2,3±0,7	2,0±0,9	0,7
ІЛ-6, пг/мл	5,3±3,1	4,8±2,9	0,2

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

Достовірних відмінностей при цьому не отримано.

Потім нами була проведена оцінка показників фіброзу і запалення залежно від ІМТ (табл. 3.5).

Виявлено тенденцію до збільшення РІСР в групі хворих з ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м², p=0,3 (рис. 3.13).

За показниками запалення не виявлено тенденції до збільшення від норми до передожиріння і потім до ожиріння I ступеня, відмінності недостовірні. При проведенні кореляційного аналізу в даних групах показників маси тіла і зросту з показниками фіброзу і запалення значущих зв'язків не виявлено.

Далі були проаналізовані значення ліпідогам та їхній взаємозв'язок з маркерами запалення і фіброзу.

У пацієнтів усіх груп, як з миготливою аритмією, так і без неї, параметри ліпідного спектра не відрізнялися значуще від групи порівняння (p>0,05). Їхній рівень укладався в нормативні значення (рекомендації ВНОК, 2009 р.).

Таблиця 3.5

Показники фіброзу і запалення у пацієнтів з фібриляцією передсердь залежно від індексу маси тіла

Маркери запалення і фіброзу	Норма, ІМТ<25 кг/м ² , n=30	Передожиріння, ІМТ 25,0–29,9 кг/м ² n=72	Ожиріння І ст., ІМТ 30,0–34,9 кг/м ² і вище, n=22	p
ММП-9, нг/мл	191,7±23,9	179,3±22,3	187,9±23,1	0,8
ТІМП-1, нг/мл	134,6±36,9	139,1±37,2	141,7±37,6	0,5
РІСР, нг/мл	104,8±22,9	119,2±23,3	124,4±24,2	0,3
СРП, мг/л	2,2±0,7	2,4±0,9	2,±0,9	0,5
ФНП-α, пг/мл	4,6±2,7	5,1±2,9	4,4±2,7	0,5
ІЛ-6, пг/мл	4,8±2,9	5,1±3	5,3±3,1	0

Примітка. p – критерій Крускала – Уолліса.

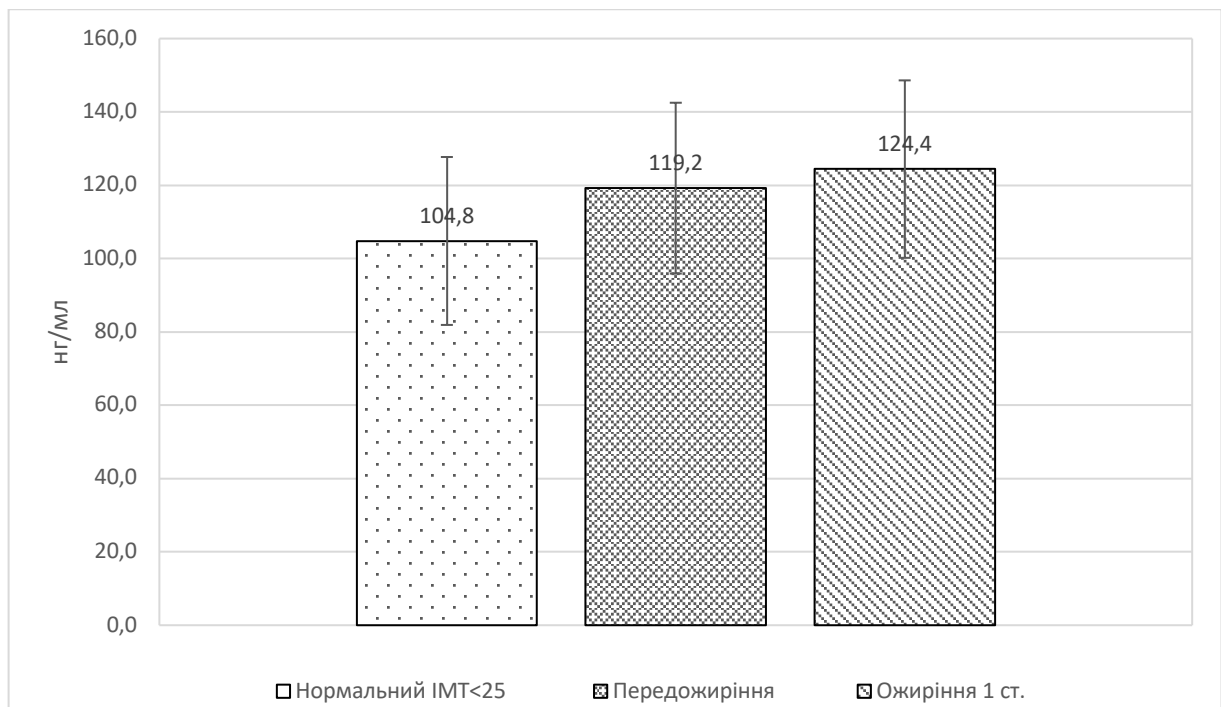


Рис. 3.13 Рівень С-кінцевого пропептиду колагену І типу залежно від індексу маси тіла

При виконанні кореляційного аналізу між показниками ліпідограми і показниками фіброзу та запалення у пацієнтів основної групи також не знайдено статистично достовірних взаємозв'язків.

Був проведений порівняльний аналіз між пацієнтами основної групи, яких розділили залежно від стажу аритмії на дві групи (стаж менше 3 років і більше 3 років). Результати представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Показники фіброзу і запалення у хворих з фібриляцією передсердь залежно від стажу фібриляції передсердь в основній групі

Показник	Стаж ФП < 3 років, n=45	Стаж ФП > 3 років, n=85	p
ММП-9,	190,4±23,2	182,3±23,2	0,1
ТІМП-1,	169,4±39,8	107,5±34,3	0,002
РІСР, нг/мл	119,2±23,5	113,2±23,5	0,5
СРП, мг/л	2,3±0,8	2,1±0,8	0,03
ФНП-α,	4,8±2,8	4,6±2,8	0,8
ІЛ-6, пг/мл	5,3±3,1	4,8±3,1	0,2

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

Були знайдені достовірні відмінності між групами за показником ТІМП-1 (p=0,002), причому рівень ТІМП-1 був вищим у групі з більш тривалим стажем ФП (рис. 3.14).

Значення ММП-9 були трохи вищими у першій групі, проте відмінності недостовірні. Практично за всіма показниками запалення відзначається деяке зростання значень у другій групі, проте достовірні відмінності були знайдені тільки за рівнем СРП – (2,3±0,8) мг/л і (2,1±0,8) мг/л (p=0,03).

При проведенні кореляційного аналізу достовірних зв'язків між показниками фіброзу, запалення і стажем аритмії не знайдено.

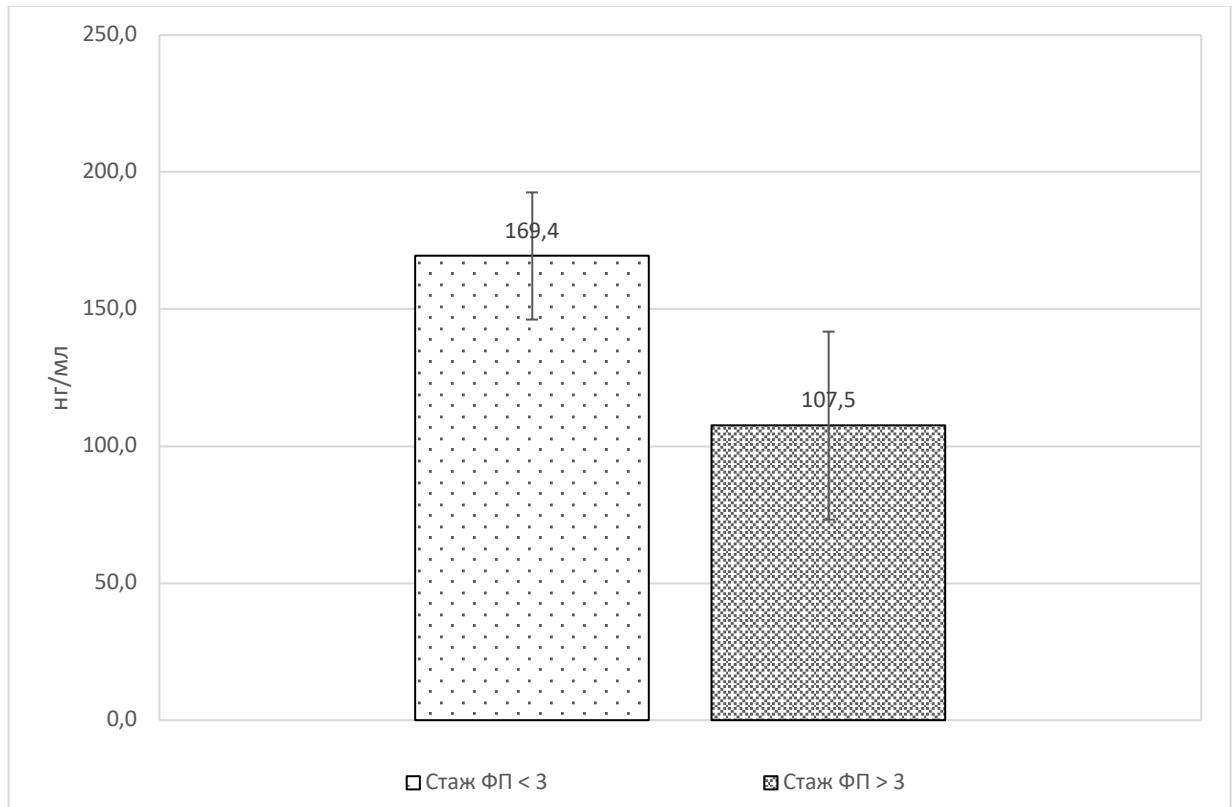


Рис. 3.14 Рівень тканинного інгібітора металопротеїназ-1 залежно від стажу фібриляції передсердь

3.2.1 Ехокардіографічні показники у досліджуваних групах. У нашому дослідженні були визначені ехокардіографічні параметри розмірів лівого і правого передсердь (табл. 3.7).

При аналізі лінійних розмірів лівого передсердя в групах з пароксизмальною, персистуючою, тривало персистуючою та хронічною формами ФП виявлено статистично значуще їхнє збільшення порівняно з групою контролю (критерій Манна – Уїтні; $p < 0,05$). При цьому показники в групі здорових відповідали встановленим граничними нормативним значенням.

Передньозадній розмір ЛП був значно меншим у групі з пароксизмальною формою ФП, значуще відрізняючись від інших груп з патологією (рис. 3.15).

Таблиця 3.7

Ехокардіографічні параметри лівого передсердя

Параметри	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33	Контрольна група, n=80
Передньозадній розмір ЛП, см	3,7±0,2	4,4±0,4	4,5±0,4	4,9±0,5	37,5±2,5
Верхньонижній розмір ЛП, см	4,7±0,6	5,1±0,4	5,5±0,8	5,6±0,7	41,7±1,7
Медіально-латеральний розмір ЛП, см	4,3±0,4	4,9±0,7	5,3±0,6	6,3±0,9	36,3±0,8
Об'єм ЛП, мл	43,7±7,9	62,0±13,1	66,1±17,3	81,8±22,3	29,3±2,2
Об'єм ЛП/ППТ, мл/м ²	22,0±3,6	32,1±8,6	35,4±10,2	42,4±9,8	16,2±1,6
Передньозадній розмір ЛП/ППТ, см/м ²	2,0±0,2	2,3±0,2	2,4±0,4	2,5±0,3	2,0±0,1
ПП, см	40,5±5,5	44,8±3,8	54,5±5,5	56,5±8,5	39,0±1

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

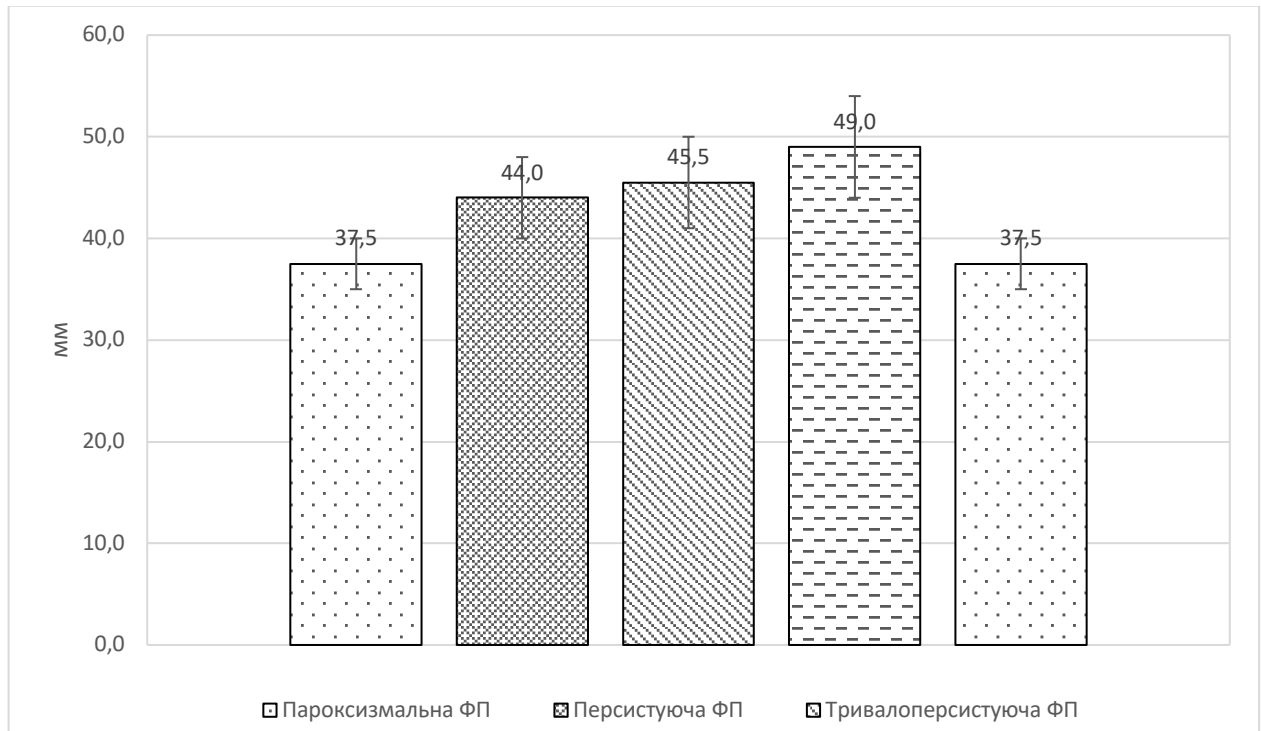


Рис. 3.15 Передньозадній розмір лівого передсердя

Розмір його становив $(3,7 \pm 0,2)$ см в порівнянні з $(4,4 \pm 0,4)$ см ($p=0,0003$) у групі з персистуючою ФП; $(4,5 \pm 0,4)$ см ($p=0,002$) в групі з тривало персистуючою ФП і $(4,9 \pm 0,5)$ см ($p=0,0001$) в групі з хронічною формою ФП.

Дещо по-іншому виглядали при порівнянні в групах медіально-латеральні розміри ЛП (рис. 3.16). У всіх групах вони значуще перевищували відповідний розмір у здорових осіб. Максимальні значення були отримані в групах з тривало персистуючою і хронічною формами ФП – $(5,3 \pm 0,6)$ см ($p=0,0001$) і $(6,3 \pm 0,9)$ см ($p=0,0001$) відповідно.

При зіставленні груп між собою виявлено, що пацієнти з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнялися від усіх груп за цим показником (з персистуючою, $p=0,002$; тривало персистуючою, $p=0,003$ і хронічною ФП, $p=0,0001$). Також значну різницю було знайдено між групою з хронічною формою ФП і хворими з персистуючою формою ФП ($p=0,0002$) й тривало персистуючою формою ФП ($p=0,02$).

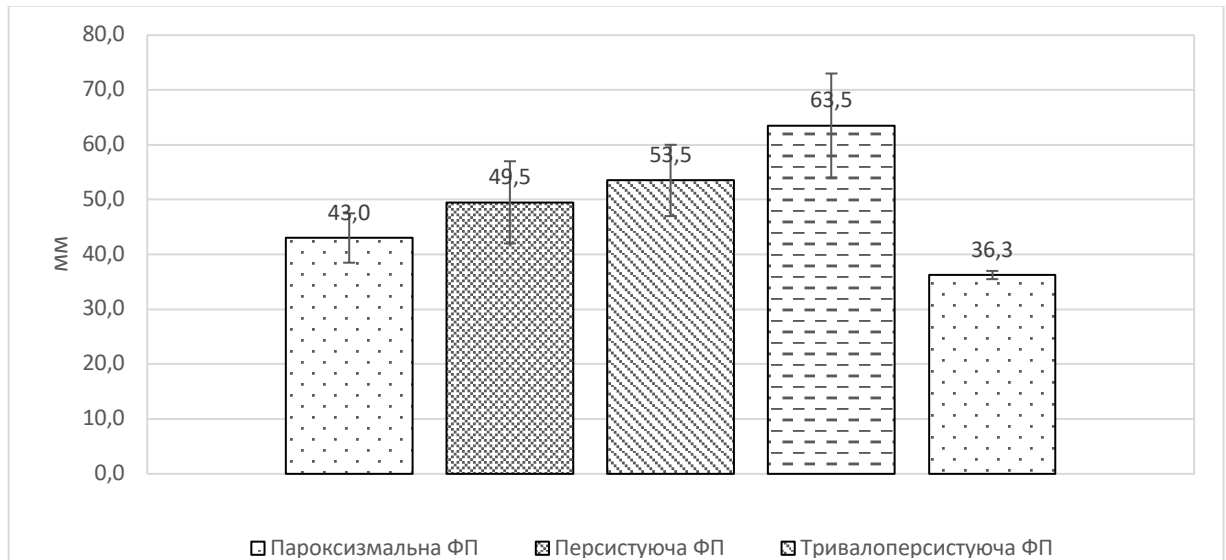


Рис. 3.16 Медіально-латеральний розмір лівого передсердя

За величинами верхньонижнього розміру ЛП виявлено такі особливості: всі групи мали більші розміри даного показника, ніж група порівняння, що становили при пароксизмальній формі ФП ($4,7 \pm 0,6$) см ($p=0,015$); при персистуючій формі ФП ($5,1 \pm 0,4$) см ($p=0,0006$); при тривало персистуючій формі ФП – ($5,5 \pm 0,8$) см ($p=0,07$); при хронічній формі ФП – ($5,6 \pm 0,7$) см. При зіставленні груп виявлено таке: хворі з пароксизмальною формою ФП достовірно відрізнялися від пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП ($p=0,008$) і від пацієнтів з хронічною формою ФП, $p=0,0009$ (рис. 3.17).

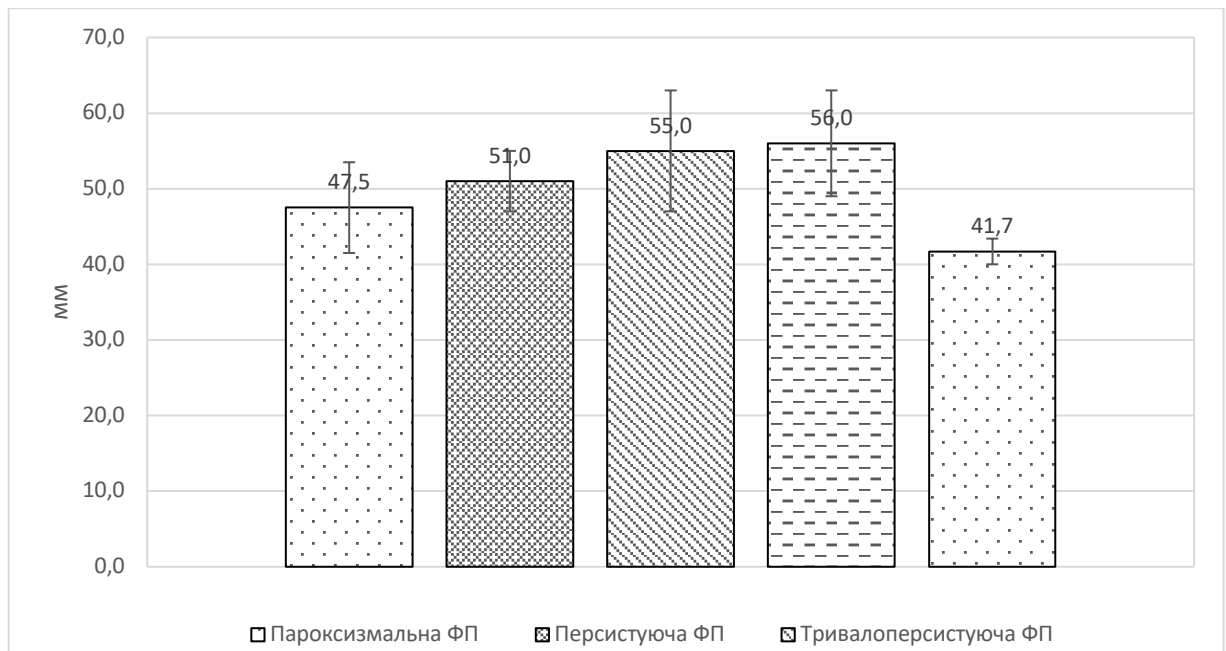


Рис. 3.17 Верхньонижній розмір лівого передсердя

При зіставленні трьох розмірів лівого передсердя серед вивчених нами груп були отримані такі дані: верхньонижній, передньозадній і медіально-латеральний розміри ЛП були максимальними у пацієнтів з хронічною формою ФП, а мінімальні – у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП. Нами були розраховані інтегральні показники визначення розмірів ЛП – об'єм ЛП (модель еліпсоїда), відношення об'єму ЛП до площі поверхні тіла і передньозаднього розміру ЛП до площі поверхні тіла.

При оцінці об'єму ЛП у всіх групах спостерігалось статистично значуще перевищення його значень в порівнянні з практично здоровими ($p_{1-5}=0,009$; $p_{2-5}=0,0001$; $p_{3-5}=0,0009$; $p_{4-5}=0,0001$).

При цьому найменший об'єм ЛП мали пацієнти з пароксизмальною формою ФП – $(43,7 \pm 7,9)$ мл (рис. 3.18). Достовірна відмінність спостерігалась щодо групи пацієнтів з персистуючою формою ФП – $(62,0 \pm 13,1)$ мл ($p=0,0003$) і тривало персистуючою формою ФП – $(66,1 \pm 17,3)$ мл ($p=0,0002$). Відмінності досягали максимуму при зіставленні цих груп з хворими на хронічну форму ФП – $(81,8 \pm 22,3)$ мл ($p=0,0001$), характеризуючи максимальну дилатацію ЛП у пацієнтів цієї групи.

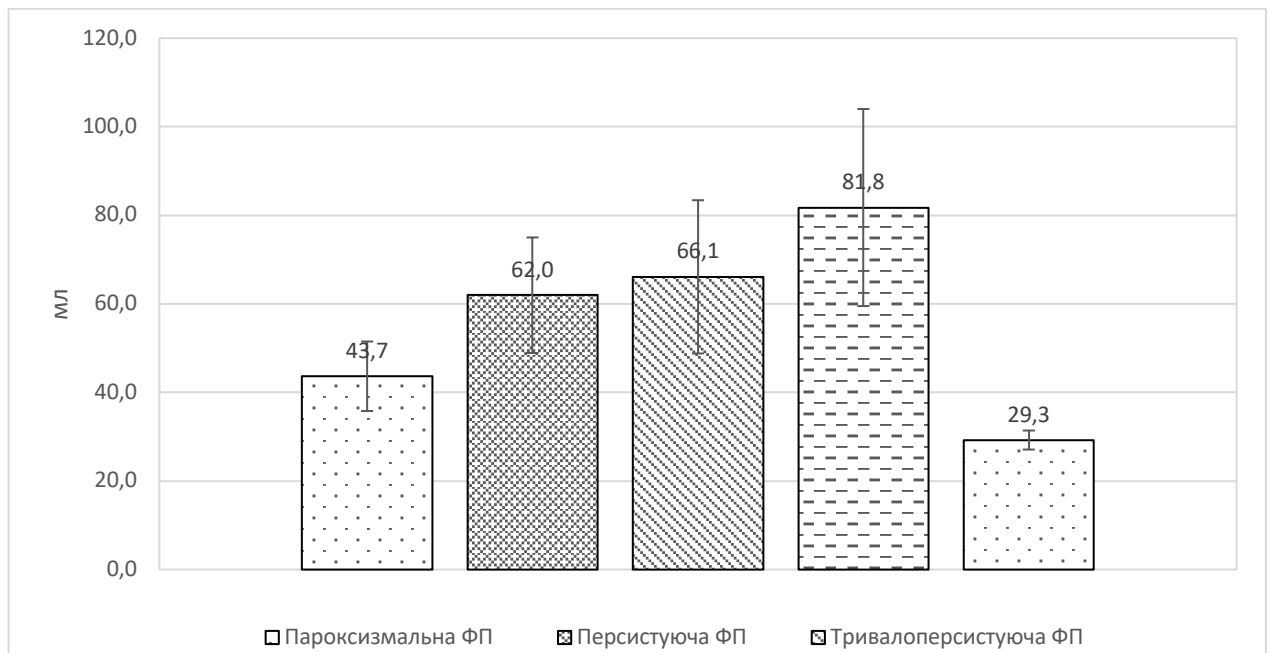


Рис. 3.18 Об'єм лівого передсердя

При аналізі отриманих значень щодо індексу об'єму ЛП до площі поверхні тіла були виявлені такі тенденції. Передусім, всі значення також достовірно відрізнялися від групи здорових осіб ($p_{1-5}=0,0003$; $p_{2-5}=0,0002$; $p_{3-5}=0,0002$; $p_{4-5}=0,0001$).

При зіставленні груп з патологією між собою виявлено, що найбільші значення, які характеризують ступінь дилатації ЛП, виявлені в групі пацієнтів з хронічною формою ФП; вони становили $(42,4 \pm 9,8)$ мл і значуще відрізнялися від пароксизмальної форми ФП – $(22,0 \pm 3,6)$ мл ($p=0,0005$). Водночас, хоча вони були вищі значень, ніж у групах з тривало персистою формою ФП і з персистою формою ФП – $(35,4 \pm 10,2)$ мл ($p=0,3$) і $(32,1 \pm 8,6)$ мл ($p=0,4$), значущих відмінностей між групами отримано не було. Пацієнти з пароксизмальною формою ФП також достовірно відрізнялися не тільки від групи з хронічною формою ФП, а й від інших груп з ФП ($p_{1-4}=0,0003$; $p_{1-3}=0,001$). Хворі з тривало персистою формою ФП мали більші значення, ніж пацієнти з персистою формою ФП, але також без достовірності відмінностей, $p=0,3$ (рис. 3.19).

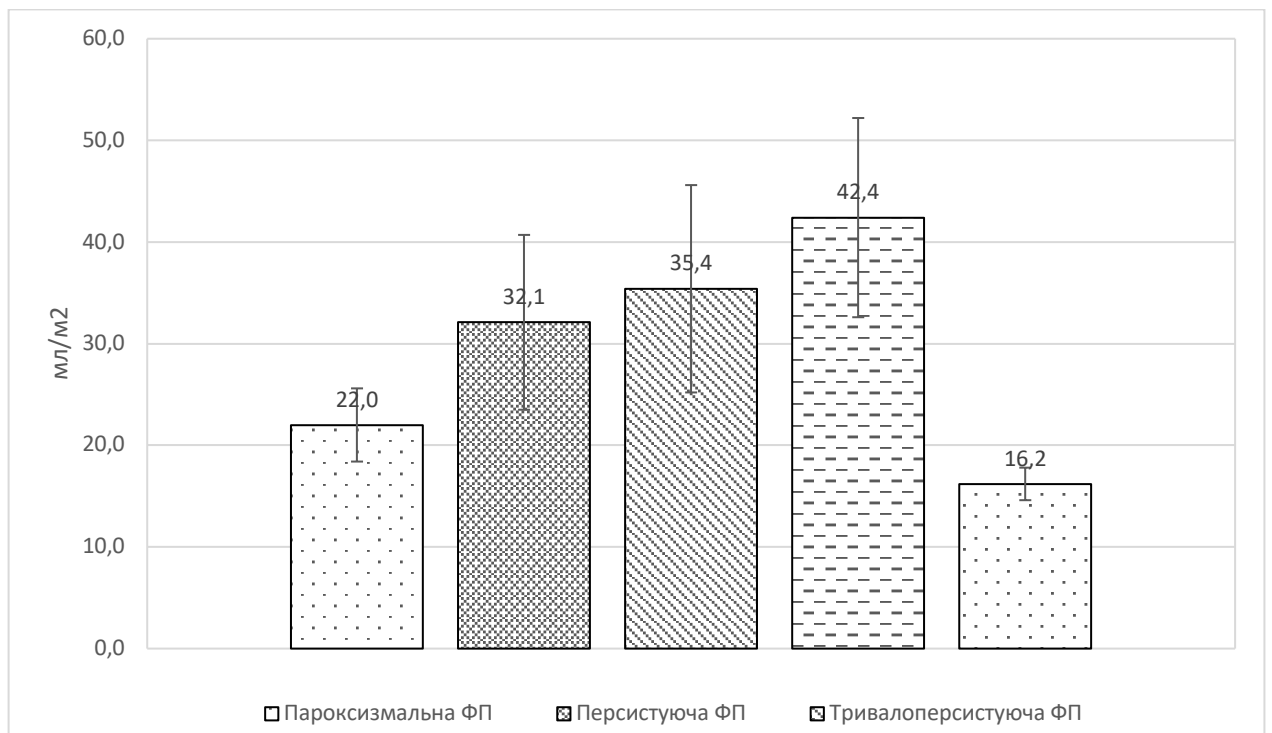


Рис. 3.19 Об'єм лівого передсердя відносно площі поверхні тіла

При порівнянні відношення передньозаднього розміру ЛП до площі поверхні тіла було знайдено, що він достовірно відрізнявся від контрольної групи у всіх пацієнтів: $p_{2-5}=0,01$; $p_{3-5}=0,01$; $p_{4-5}=0,01$ (рис. 3.20).

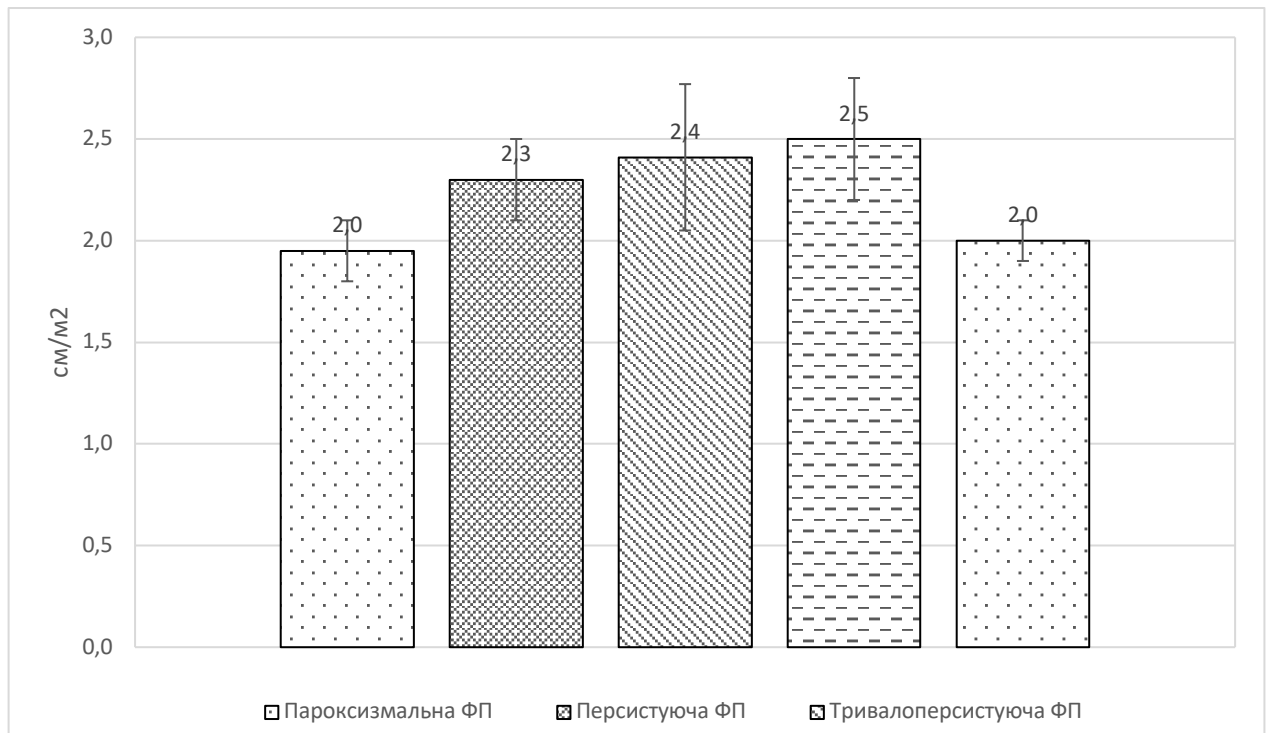


Рис. 3.20 ЕхоКГ. Відношення передньозаднього розміру лівого передсердя до площі поверхні тіла

Мінімальні значення спостерігалися у хворих з пароксизмальною формою ФП – $(2,0 \pm 0,2)$ см/м² ($p=0,04$). У групі пацієнтів з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП даний параметр становив $(2,3 \pm 0,2)$ см/м² ($p=0,01$) і $(2,4 \pm 0,4)$ см/м² ($p=0,01$) відповідно. Максимальні значення були відзначені у пацієнтів з хронічною формою ФП – $(2,5 \pm 0,3)$ см/м² ($p=0,01$).

При порівнянні груп між собою достовірних відмінностей не виявлено.

Таким чином, при аналізі показників, що характеризують розміри ЛП, було виявлено значну відмінність параметрів порівняно з контрольною групою в усіх пацієнтів. Спостерігалася тенденція до збільшення розмірів лівого передсердя в міру хронізації фібриляторного процесу. Більшість показників у групах з персистуючою та тривало персистуючою формами ФП відрізнялися від відповідних у групі з пароксизмальною формою ФП. Максимальний ступінь дилатації ЛП було виявлено в групі хворих з хронічною формою ФП, тобто

можна зробити висновок, що хронізація фібриляторного процесу характеризується розширенням лівого передсердя, а при переході в хронічну форму процес ремоделювання ЛП і його дилатації максимальний.

При аналізі показників, що характеризують розміри ПП, виявлено достовірні відмінності від контрольної групи (U-критерій; $p < 0,04$). Були отримані такі результати: максимальні розміри ПП були отримані в групах з тривало персистою та хронічною формами ФП – $(56,5 \pm 8,5)$ мм і $(54,5 \pm 5,5)$ мм відповідно. Вони достовірно відрізнялися від значень при пароксизмальній формі ФП – $(40,5 \pm 5,5)$ мм ($p = 0,02$) і персистою формі ФП – $(44,8 \pm 3,8)$ мм ($p = 0,02$).

Значення в пацієнтів у групі з тривало персистою формою ФП були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з персистою формою ФП, $p = 0,02$ (рис. 3.21).

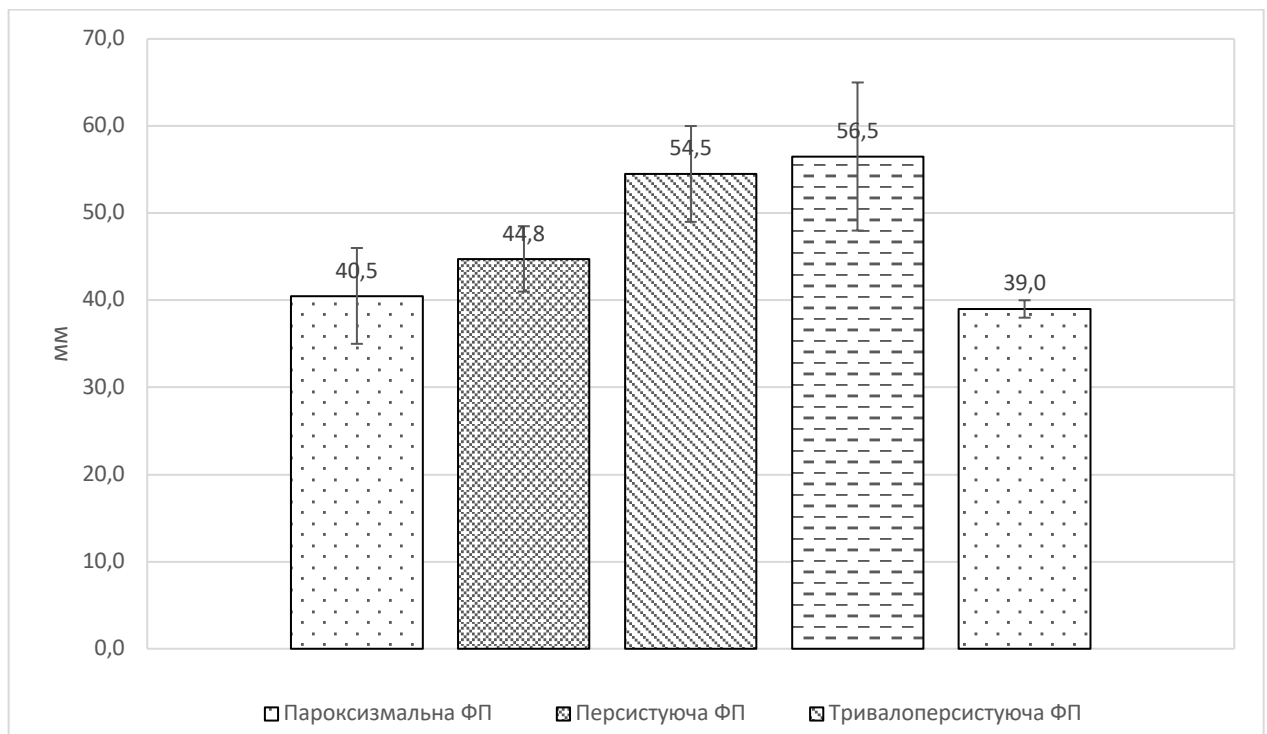


Рис. 3.21 Розміри правого передсердя

Таким чином, максимальна дилатація ПП також спостерігалася в групі пацієнтів з хронічною формою ФП. Цікаві результати були отримані при аналізі

та зіставленні показників, що характеризують параметри ЛШ. Ці дані представлені в табл. 3.8 і 3.9.

Таблиця 3.8

Ехокардіографічні параметри лівого шлуночка

Параметр	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33	Контрольна група, n=80
КСР, см	3,4±0,3	3,7±0,6	3,8±0,6	4,1±0,4	3,3±0,3
КДР, см	4,8±0,3	5±0,5	5,1±0,4	5,5±0,6	4,7±0,2
КСО, мл	46,5±8,5	49±11	54,5±17,5	58,5±16,5	50±5
КДО, мл	110±18	114±23	120±27	127,5±26,5	95,5±9,5
УО ЛШ, мл	68,4±7,2	64±11	59,3±10,3	62±9	71,8±4,3
ФВ, %	57,5±5,5	57±3	53,5±6,5	53±6,5	63,3±2,3
КДР МШП	1,3±0,2	1,3±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2	1±0,1
КДР ЗСЛШ	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	1,3±0,1	1±0,1

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

При аналізі показників КСР ЛШ і КДР ЛШ за першим були виявлені достовірні відмінності від контрольної групи ($p_{1-5}=0,005$; $p_{2-5}=0,0005$;

$p_{3-5}=0,0003$; $p_{4-5}=0,0001$). Тим же часом при порівнянні груп між собою не було знайдено статистично достовірних відмінностей, хоча показник і був дещо вищим у групі з поєднанням хронічної форми ФП. Що стосується КДР ЛШ, не виявлено відмінностей між хворими і групою контролю – (4,7±0,2) см. Він був трохи вищим у пацієнтів з хронічною формою ФП – (5,5±0,6) см, ніж у групі з пароксизмальною і персистуючою формами ФП – (4,8±0,3) см і (5,0±0,5) см ($p=0,008$ і $p=0,01$) відповідно (рис. 3.22).

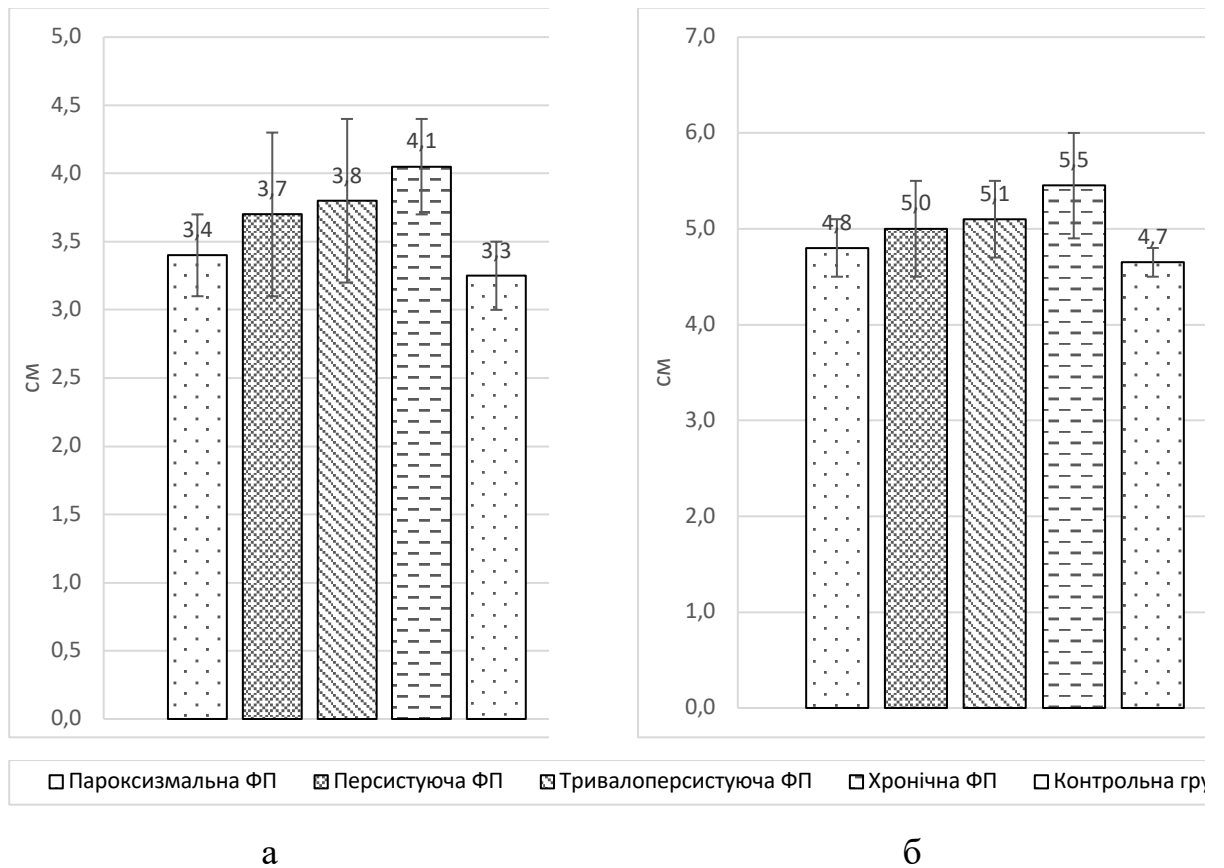


Рис. 3.22 Кінцевий систолічний розмір (а) і кінцевий діастолічний розмір (б) лівого шлуночка

За показниками КСО ЛШ і КДО ЛШ не було знайдено відмінностей як від контрольної групи, так і між групами з патологією.

Показники ФВ ЛШ були значуще нижчими в досліджуваній групі, ніж у групі порівняння – $(63,3 \pm 2,3)$ %. Вони дорівнювали: $(57,5 \pm 5,5)$ % ($p=0,006$) у хворих з пароксизмальною формою ФП; (57 ± 3) % ($p=0,006$) у хворих з персистуючою формою ФП; $(53,5 \pm 6,5)$ % ($p=0,001$) у хворих з тривало персистуючою формою ФП і $(53,0 \pm 6,5)$ % ($p=0,0004$) в групі з хронічною формою ФП (рис. 3.23).

При зіставленні груп між собою виявлено, що ФВ була значуще вищою у хворих з пароксизмальною формою ФП – $(57,5 \pm 5,5)$ %, ніж у пацієнтів інших груп ($p=0,0001$ для персистуючої форми ФП; $p=0,00001$ для хронічної форми ФП і $p=0,0007$ для пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП). Таким чином,

ФВ була зниженою від пароксизмальної до персистуючої форми ФП, прогресивно погіршуючись з хронізацією процесу.

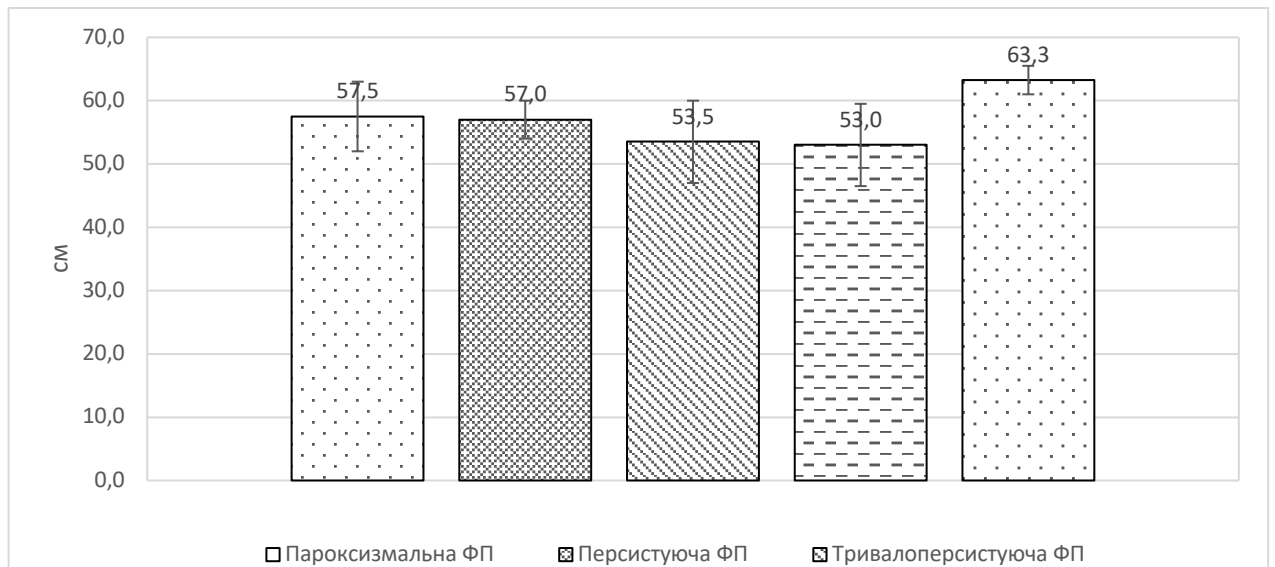


Рис. 3.23 Фракція викиду лівого шлуночка залежно від форми фібриляції передсердь

Товщина МШП – $(1,0 \pm 0,1)$ см і задньої стінки ЛШ – $(1,0 \pm 0,1)$ см у групі контролю достовірно відрізнялися від груп з патологією (рис. 3.24).

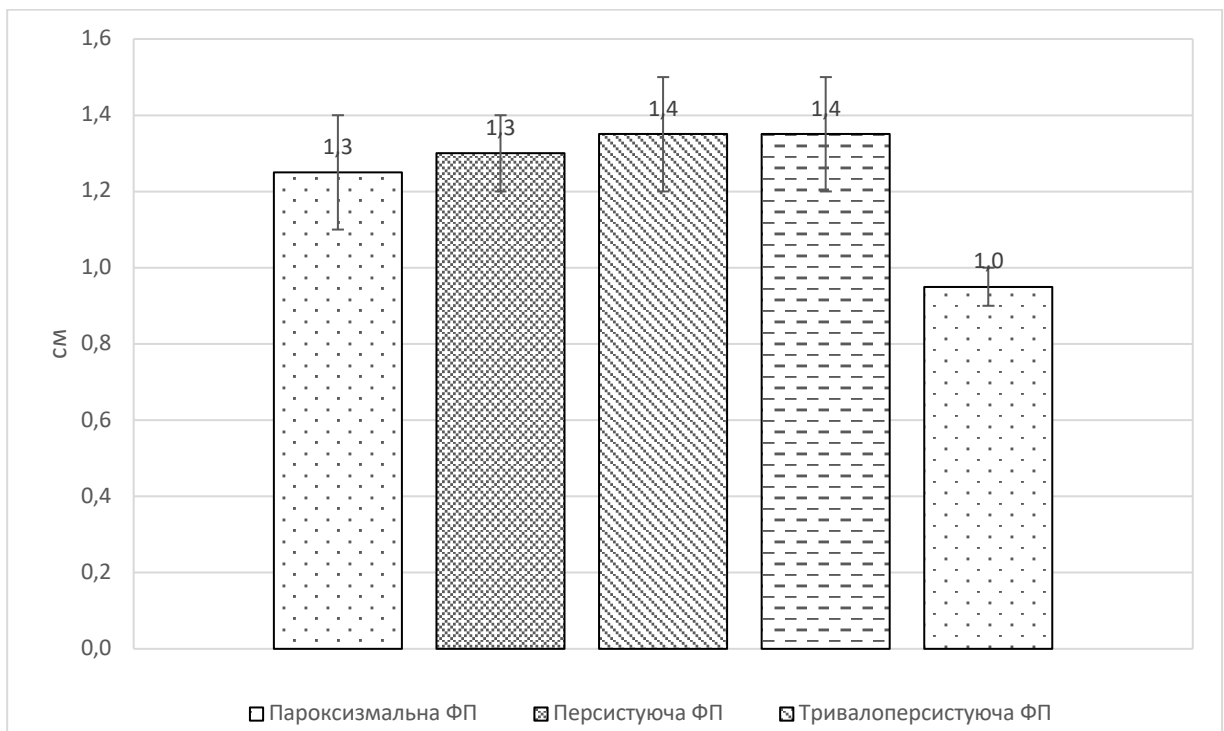


Рис. 3.24 Кінцевий діастолічний розмір міжшлуночкової перегородки лівого шлуночка залежно від форми фібриляції передсердь

Для МШП максимальною вона була в групах з тривало персистуючою і хронічною формами ФП – $(1,4 \pm 0,2)$ см і $(1,4 \pm 0,2)$ см, незначно меншою в групі з персистуючою формою ФП – $(1,3 \pm 0,1)$ см. При зіставленні показника між групами достовірних відмінностей не виявлено.

Величина ЗСЛШ досягала максимальних значень в групах з тривало персистуючою і хронічною формами ФП (рис. 3.25).

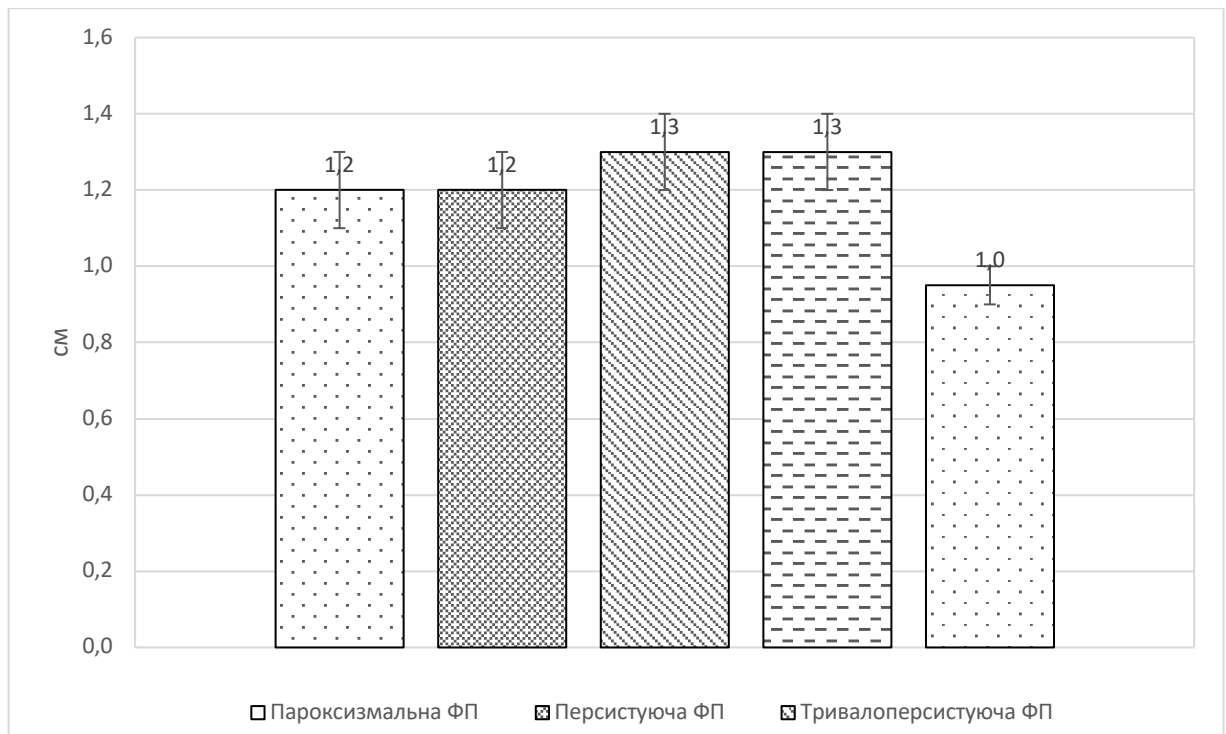


Рис. 3.25 Кінцевий діастолічний розмір задньої стінки лівого шлуночка залежно від форми фібриляції передсердь

Параметри КДР ЗСЛШ становили $(1,3 \pm 0,1)$ см і $(1,3 \pm 0,1)$ см; приблизно такі ж параметри були отримані в групах з пароксизмальною і персистуючою формами ФП і дорівнювали $(1,2 \pm 0,1)$ см і $(1,2 \pm 0,1)$ см. Ці групи також не мали достовірних відмінностей між собою, однак незначно відрізнялися від хворих контрольної групи – $(1,0 \pm 0,1)$ см.

Далі, для більш детальної оцінки ступеня вираженості гіпертрофії ЛШ, були обчислені інтегральні показники – маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), що застосовуються для визначення співвідношення ММЛШ з площею поверхні тіла (табл. 3.9).

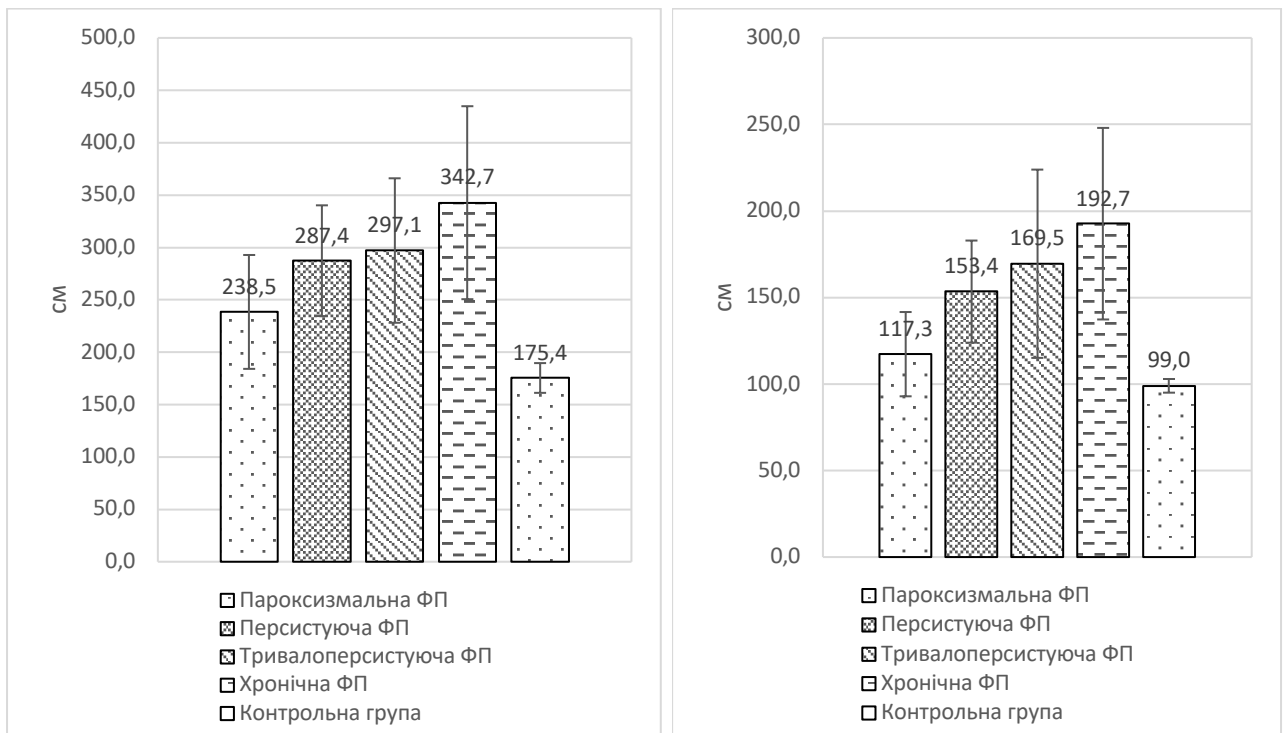
Таблиця 3.9

Показники маси міокарда лівого шлуночка та індексу маси міокарда
лівого шлуночка

Показник	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33	Контрольна група, n=80
ММЛШ	238,5±54,4	287,4±52,9	297,1±69	342,7±92,1	175,4±14
ІММЛШ	117,3±24,4	153,4±29,5	168,5±54,4	192,7±55,4	99±4

Примітка. p – критерій Манна – Уїтні.

Усі групи за обома показниками відрізнялися від контрольної групи, відмінності були достовірними, в тому числі, і для групи з пароксизмальною формою ФП (рис. 3.26).



а

б

Рис. 3.26 Маса міокарда (а) та індекс маси міокарда (б) лівого шлуночка у досліджуваній і контрольній групах

Максимальний ступінь гіпертрофії було виявлено у хворих з хронічною формою ФП: ММЛШ – (342,7±92,1) г, ІММЛШ – (192,7±55,4) г/м². Достовірні відмінності були отримані з пацієнтами з пароксизмальною формою ФП:

ММЛШ – $(238,5 \pm 54,4)$ г ($p=0,01$) і ІММЛШ – $(117,3 \pm 24,4)$ г/м² ($p=0,0005$) та контрольною групою: ММЛШ – $(175,4 \pm 14,0)$ г ($p=0,0006$) і ІММЛШ – (99 ± 4) г/м² ($p=0,002$).

Дещо менші відмінності спостерігалися у пацієнтів з персистуючою формою ФП – $(287,4 \pm 52,9)$ г ($p=0,001$) і $(153,4 \pm 29,5)$ г/м² ($p=0,009$), відмінностей між групами з патологією отримано не було, крім пароксизмальної форми ФП ($p=0,02$). Менші відмінності були отримані в групі з тривало персистуючою формою ФП: ММЛШ – $(297,1 \pm 69,0)$ г ($p=0,01$) і ІММЛШ – $(168,5 \pm 54,4)$ г/м² ($p=0,002$).

Таким чином, при оцінці показників, що характеризують параметри лівого шлуночка, ступінь гіпертрофії ЛШ був більш вираженим у пацієнтів з хронічною формою ФП. Також систолічна функція ЛШ була знижена в даній групі, як в порівнянні з іншими групами, так і з нормативними значеннями. Показники, що характеризують розміри порожнини ЛШ, потрапляли в рамки встановлених норм, однак були вищими, ніж у контрольній групі.

Резюме

1. Показники фіброзу відрізнялися в групах пацієнтів з патологією.

Показник ММП-9 мав максимальні значення в пацієнтів у групі з хронічною формою ФП і достовірно відрізнявся не тільки від групи порівняння, але й від пацієнтів із пароксизмальною формою ФП, і з персистуючою формою ФП. Додатковими обтяжуючими факторами можна вважати наявність у пацієнта ІХС й АГ. Дані показують, що в міру хронізації фібриляторного процесу відбувається посилення порушення обміну ММП-9.

Рівень ТІМП-1 мав схожу залежність – він був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою та хронічною формами ФП, ніж у групі контролю та в інших групах з патологією, при цьому найнижчі значення були в групі з хронічною формою ФП.

Рівень РІСР також був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою і хронічною формами ФП, ніж у групі контролю та інших групах

з патологією, при цьому найвищі значення були в групі з хронічною формою ФП.

2. Значення показників запалення також були різними залежно від нозології.

Рівень ФНП- α в досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю. При зіставленні значень ФНП- α в групах з патологією пацієнти з тривало персистоючою і хронічною формами ФП значуще відрізнялися не тільки від групи контролю, а й від групи з пароксизмальною формою ФП. Таким чином, простежується тенденція до підвищення маркера у хворих у міру прогресування захворювання.

У обстежених хворих рівень СРП значуще відрізнявся не тільки від контрольної групи, але і в групах між собою – з великим рівнем СРП були асоційовані тривало персистоюча і хронічна форми ФП.

Рівень ІЛ-6 також був достовірно вищим у всіх досліджуваних групах. Максимальні рівні відмічались у групах пацієнтів з тривало персистоючою та хронічною формами ФП.

Показники фіброзу і запалення не залежали від віку, статі, показників ліпідограми, змін ІМТ.

5. Виявлено залежність показників фіброзу і запалення залежно від супровідної кардіальної патології.

Показник ММП-9 мав максимальні значення в пацієнтів у групах з ІХС й ФП і достовірно відрізнявся не тільки від групи порівняння, але і від пацієнтів з АГ та ідіопатичною ФП. Додатковими обтяжуючими факторами можна вважати наявність у пацієнтів ІХС й АГ, причому кожний стан сумарно посилює порушення обміну ММП-9.

Рівень ТІМП-1 також був достовірно вищим у групах з ІХС, ніж у групі контролю та інших групах з патологією, при цьому найнижчі значення були в групі з ідіопатичною ФП.

Рівень P1СР був достовірно вищим за норму в усіх групах, полярними за його значеннями порівняно з нормою виглядали групи з ІХС. Артеріальна гіпертонія також робила свій внесок у підвищення рівня проколагену.

Значення показників запалення були різними залежно від нозології.

Рівень ФНП- α в досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю. При зіставленні значень ФНП- α в групах з патологією пацієнти з ІХС, АГ і ФП, а також група з поєднанням ІХС та ФП значуще відрізнялися не тільки від групи з ідіопатичною ФП, а й від групи з АГ в поєднанні з ФП. Таким чином, простежується тенденція до підвищення цього маркера у хворих з поєднаною патологією (наявність ІХС погіршує значення ФНП- α).

В обстежених хворих рівень СРП значуще відрізнявся не тільки від контрольної групи, але і в групах між собою – з великим рівнем СРП були асоційовані артеріальна гіпертонія та ішемічна хвороба серця. Також пацієнти з ідіопатичною ФП мали підвищений рівень СРП.

Рівень ІЛ-6 був достовірно вищим, навпаки, в групах з ідіопатичною ФП і ФП + АГ, ІХС не призводила до збільшення даного цитокіну.

6. При аналізі лінійних та інтегральних розмірів лівого передсердя в групах з патологією виявлено статистично значуще їхнє збільшення порівняно з групою контролю, при цьому показники в групі здорових відповідали встановленим граничними нормативним значенням. Спостерігалась тенденція до збільшення розмірів лівого передсердя у хворих з поєднанням ІХС та ФП, а також АГ і ФП; більшість показників у цих групах достовірно відрізнялися від відповідних у групі з ідіопатичною ФП, а також від групи з ізольованою АГ і ІХС. Максимальний ступінь дилатації лівого передсердя було виявлено в групі хворих з поєднанням ІХС, АГ і ФП.

7. Максимальна дилатація правого передсердя спостерігалася в групі пацієнтів з поєднанням АГ, ФП і ІХС. Решта групи з аритмією також виглядали гірше, ніж без неї.

8. Найбільші значення за рівнем гіпертрофії ЛШ зафіксовано у пацієнтів з поєднаною патологією – ІХС, АГ і ФП. Систолічна функція ЛШ була знижена в

даній групі, як в порівнянні з іншими групами, так і з нормативними показниками. Фракція викиду знижена у пацієнтів з поєднаною патологією, прогресивно погіршилася в групах з поєднанням гіпертонії, ІХС з фібриляцією передсердь.

9. У хворих з хронічною формою ФП спостерігається більш виражений ступінь дилатації ЛП, ніж у пацієнтів з рецидивною формою аритмії. У групі пацієнтів з ФП на фоні АГ при перманентній формі виявлена більш виражена дилатація ЛП, ніж в основній групі. При приєднанні до АГ і ФП ІХС спостерігається менш виражений ступінь ремоделювання ЛП, але більш значуща зміна показників, що характеризують ремоделювання ЛШ (як ступінь його гіпертрофії, так і зниження насосної функції серця і розширення порожнини ЛШ).

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Goriachyi O. V., A. I. Gozhenko, Levchenko O M., Goriacha O. V. The increased activity of TIMP-1 in the blood as a predictor of the recurrence of atrial fibrillation in the postoperative period. *Фізіологічний журнал*. 2019. № 2 (65). С. 3–11.

2. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы. *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 2. С. 42–45.

3. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Влияние уровня С-терминального пропептида коллагена I типа на изменение внеклеточного матрикса у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. *Azərbaycan təbabətinin müasir nailiyyətləri*. 2017. № 2. С. 45–49.

4. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кушниренко В. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень матриксной металлопротеиназы-9. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 3 (49). С. 78–83.

5. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Роль матриксной металлопротеиназы-1 в ремоделировании левого предсердия у пациентов с мерцательной аритмией. *Вісник морської медицини*. 2017. № 3 (76). С. 68–83.

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ РАДІОЧАСТОТНОГО СТРУМУ НА НОРМАЛІЗАЦІЮ РИТМУ
ПРИ РІЗНИХ ФОРМАХ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ

4.1 Аритмічний анамнез

Нами було вивчено аритмічний анамнез ФП: перший/повторний епізод, загальну тривалість захворювання, кількість госпіталізацій з приводу ФП. Поряд з цим оцінювалася ефективність прийому антиаритмічних препаратів (ААП). Відповідні дані аритмічного анамнезу у нашій інтерпретації вказані у табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Перебіг та лікування фібриляції передсердь за даними анамнезу

Клінічна ознака	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33
Аритмічний анамнез				
Первинний епізод, n (%)	9 (30)	9 (28,1)	10 (28,6)	9 (27,3)
Повторний епізод, n (%)	23 (76,7)	24 (75)	27 (77,1)	26 (78,8)
Тривалість ФП, міс.	13,3±6,2	18,9±6,9	24,7±7,3	29,6±7,9
Середня кількість госпіталізацій з приводу ФП за рік	0,6±0,4	1,1±0,8	2,1±0,9	1,7±0,9
Антиаритмічна терапія				
Поточний прийом ААП, n (%)	12 (40)	17 (53,1)	21 (63,6)	27 (77,1)
Приймали ААП, n (%)	16 (53,3)	22 (68,8)	25 (75,8)	31 (88,6)
Середня кількість неефективних ААП	1,9±0,7	2,2±0,7	2,7±0,9	3,4±1,1

Первинний епізод виникнення реєструвався у 9 (30 %) пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, 9 (28,1 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, 9 (27,3 %) пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП й у 10 (28,6 %) хворих з хронічною формою ФП. Проведений аналіз показав відсутність достовірної відмінності у фіксації первинного епізоду ФП.

Повторний епізод був зафіксований у 23 (76,7 %) пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, 24 (75 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, 27 (77,1 %) пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП й у 26 (78,8 %) хворих із хронічною формою ФП. Проведений аналіз показав також відсутність достовірної відмінності у фіксації повторного епізоду ФП (рис. 4.1).

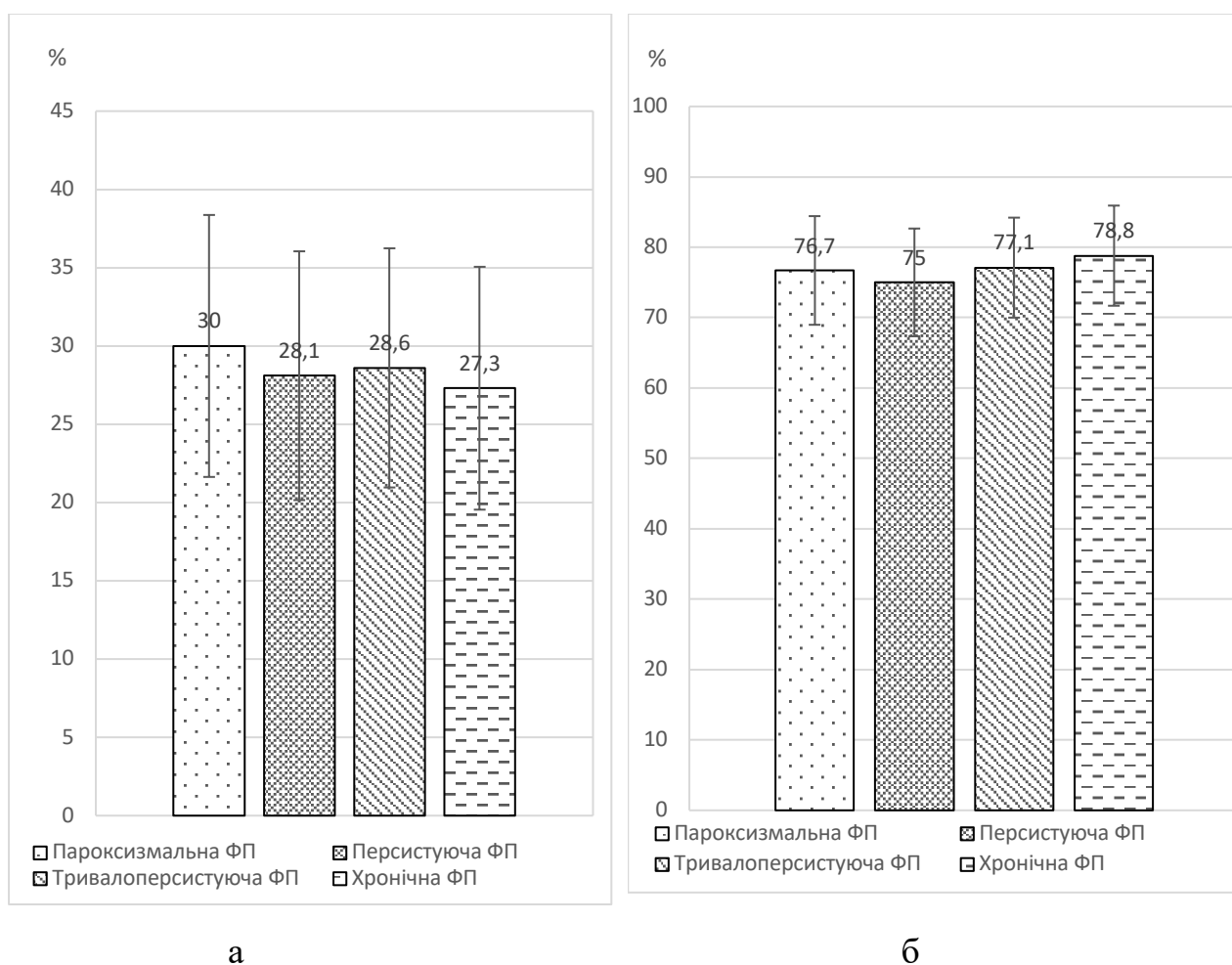


Рис. 4.1 Первинний (а) та повторний (б) епізод фібриляції передсердь у досліджуваній групі

Тривалість ФП була мінімальною у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – $(13,3 \pm 6,2)$ міс., більш високі значення тривалості ФП були отримані в підгрупах пацієнтів з персистою та тривало персистою формами ФП, вони становили $(18,9 \pm 6,9)$ міс. ($p < 0,02$) і $(24,7 \pm 7,3)$ міс. ($p < 0,01$) відповідно. Найгірше виглядали результати у хворих з хронічною формою ФП, у них відзначалась максимальна тривалість ФП – $(29,6 \pm 7,9)$ міс., $p < 0,01$ (рис. 4.2).

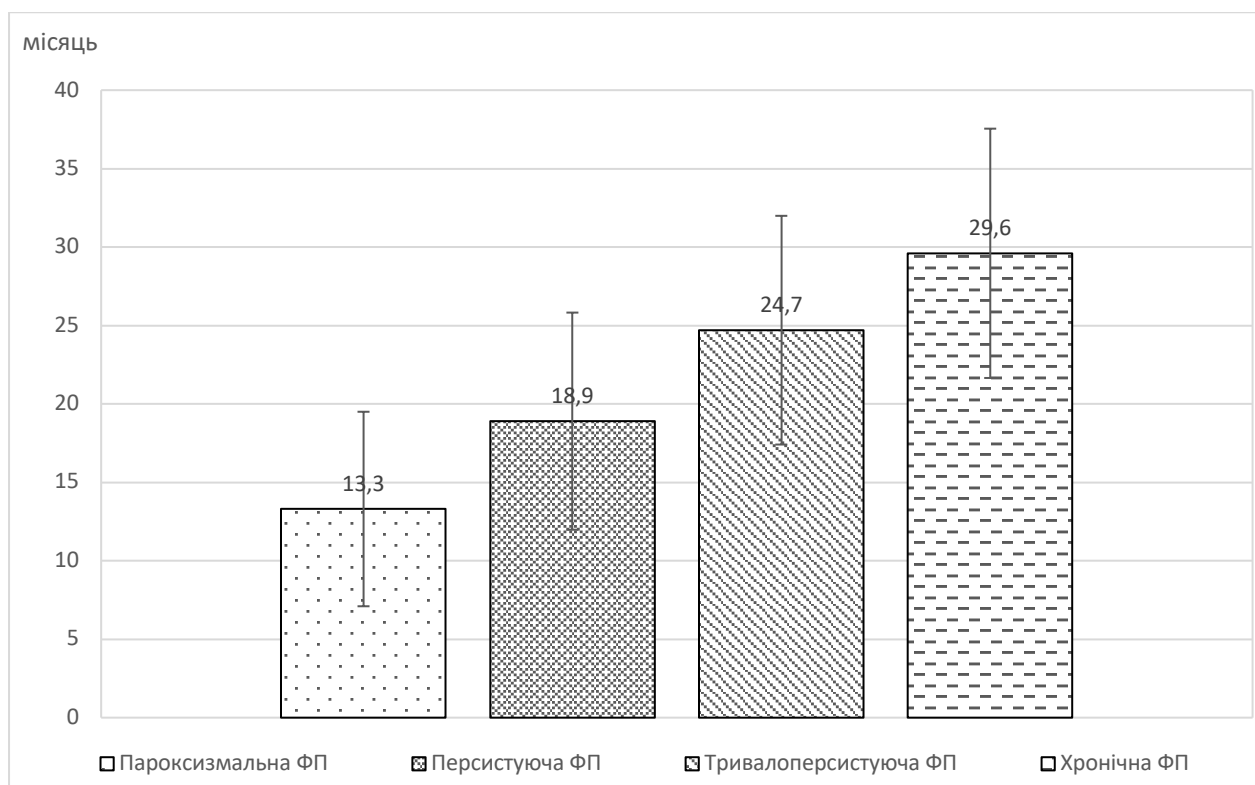


Рис. 4.2 Тривалість фібриляції передсердь у пацієнтів різних груп

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: тривалість ФП у хворих з персистою формою достовірно відрізнялась від пацієнтів з тривало персистою формою – $(18,9 \pm 6,9)$ міс. та $(24,7 \pm 7,3)$ міс. ($p < 0,01$). У свою чергу, група пацієнтів з тривало персистою формою ФП достовірно відрізнялася від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(24,7 \pm 7,3)$ міс. і $(29,6 \pm 7,9)$ міс. ($p = 0,01$).

В результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до збільшення тривалості ФП у міру хронізації процесу.

Середня кількість госпіталізацій з приводу ФП була найменшою в групі пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – $(0,6 \pm 0,4)$ госпіталізацій на рік, більшу кількість госпіталізацій мали пацієнти в підгрупах з персистою та тривало персистою формами ФП, вони становили $(1,1 \pm 0,8)$ госпіталізацій на рік ($p < 0,05$) й $(1,7 \pm 0,9)$ госпіталізацій на рік ($p < 0,003$) відповідно. Найбільшу кількість госпіталізацій мали пацієнти з хронічною формою ФП – $(2,1 \pm 0,9)$, $p < 0,01$ (рис. 4.3).

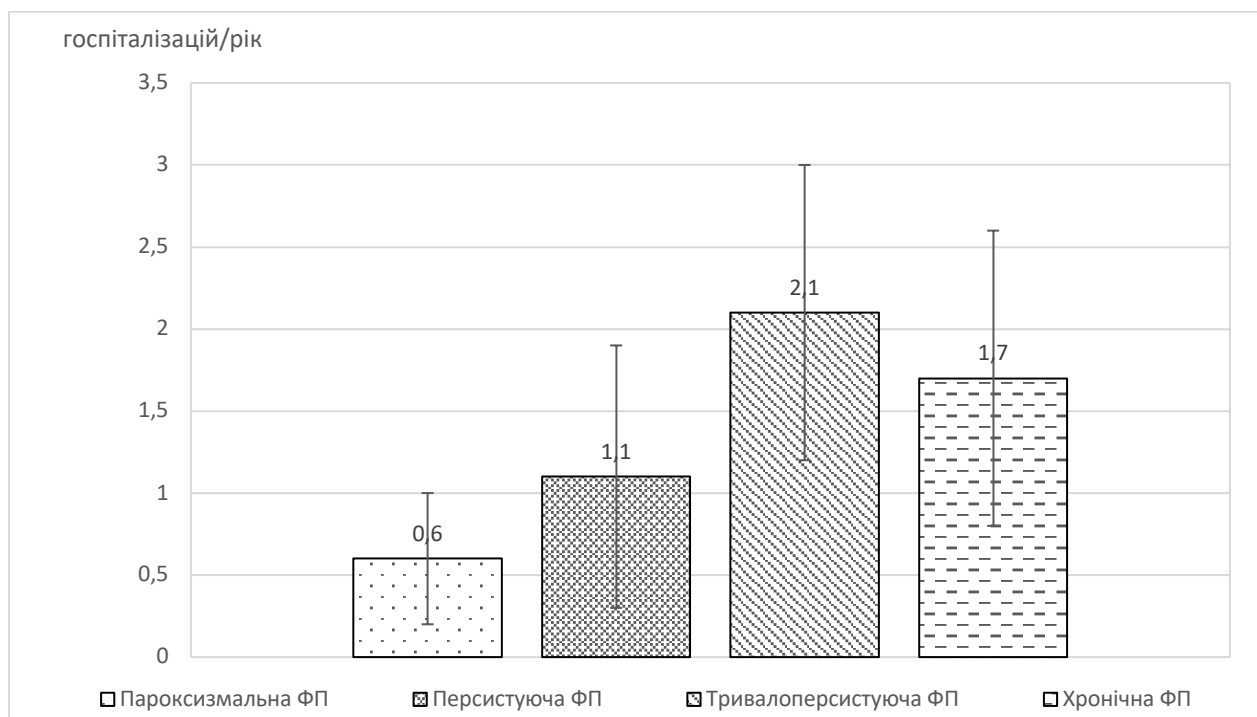


Рис. 4.3 Кількість госпіталізацій з приводу фібриляції передсердь у досліджуваних групах

При парному порівнянні груп між собою виявлені такі особливості: кількість госпіталізацій з приводу ФП у хворих з персистою формою ФП достовірно відрізнялась від пацієнтів з тривало персистою формою ФП – $(1,1 \pm 0,8)$ та $(1,7 \pm 0,9)$ госпіталізацій на рік ($p = 0,03$). У свою чергу, група пацієнтів з тривало персистою формою ФП достовірно відрізнялася від пацієнтів з хронічною формою ФП – $(1,7 \pm 0,9)$ і $(2,1 \pm 0,9)$ госпіталізацій на рік ($p = 0,01$).

У результаті зіставлення отриманих даних була виявлена тенденція до збільшення тривалості ФП в міру хронізації процесу. Так, пацієнти з хронічною формою ФП у середньому звертались до лікарні вдвічі частіше, ніж пацієнти з

персистуючою ФП та втричі частіше, ніж пацієнти з пароксизмальною формою ФП.

У момент включення в дослідження анамнез прийому ААП мали 80 (61,5 %) пацієнтів. Сам факт виникнення ФП на фоні прийому ААП свідчить про низьку ефективність профілактичної ААТ. Середня кількість неефективних ААП на одного хворого дорівнювала 2,5, що також доводить низьку ефективність профілактичної ААТ (рис. 4.4).

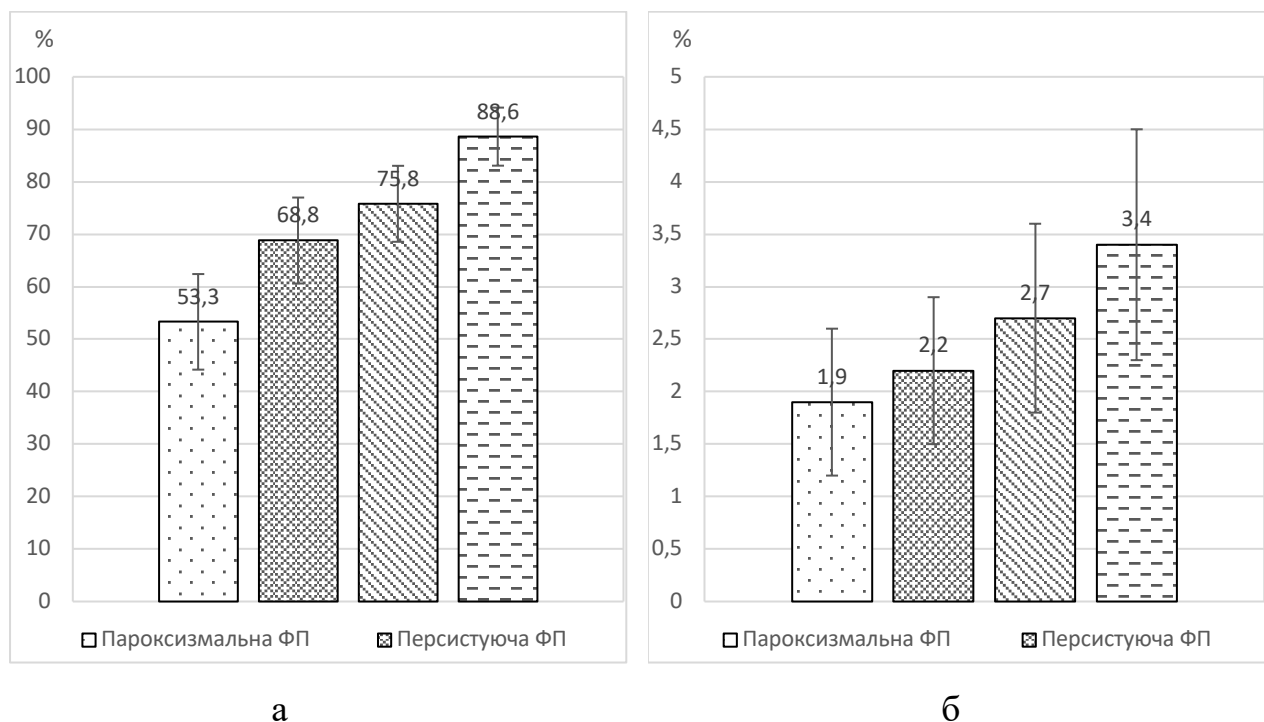


Рис. 4.4 Анамнез антиаритмічної терапії (а) та кількість неефективних препаратів (б)

З пароксизмальною формою ФП анамнез прийому ААП мали 16 (53,3 %) пацієнтів, з персистуючою формою ФП – 22 (68,8 %) пацієнти, з тривало персистуючою формою ФП – 25 (75,8 %) хворих. Найбільш виражений анамнез прийому ААТ мали пацієнти з хронічною формою ФП – 31 (88,6 %) хворий.

Середня кількість неефективних ААП на одного хворого становила: для пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – $(1,9 \pm 0,7)$ ААП, для пацієнтів з персистуючою формою ФП – $(2,2 \pm 0,7)$ ААП, з тривало персистуючою формою ФП – $(2,7 \pm 0,9)$ та для пацієнтів з хронічною формою ФП – $(3,4 \pm 1,1)$ ААП.

Перший епізод ФП документований у 28,5 % випадків. Кількість госпіталізацій становить приблизно 1,4 на рік, що відображає значне навантаження на бюджет охорони здоров'я, пов'язане з даним захворюванням.

У момент включення в дослідження анамнез прийому ААП мали більшість пацієнтів – 94 (72,3 %). Сам факт виникнення ФП на фоні прийому ААП свідчить про низьку ефективність профілактичної ААТ. Середня кількість ААП на одного хворого дорівнювала 2,8, що підтверджує низьку ефективність профілактичної антиаритмічної терапії.

Аналіз прийнятої до госпіталізації ААТ показав, що найчастіше призначуваним антиаритмічним препаратом був аміодарон. Цей препарат приймали: 7 (23,3 %) хворих з пароксизмальною формою ФП, 12 (37,5 %) хворих з персистуючою формою ФП, 13 (39,4 %) хворих з тривало персистуючою формою ФП та 18 (51,4 %) пацієнтів з хронічною. Дані про ААП містяться в табл. 4.2. Також для купірування нападу аритмії у 9 (6,9 %) пацієнтів використовувалась електроімпульсна терапія.

Таблиця 4.2

Антиаритмічні препарати, які приймали хворі до надходження, абс. (%)

Препарат	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33
Аміодарон, n (%)	7 (23,3)	12 (37,5)	13 (39,4)	18 (51,4)
Соталол, n (%)	6 (20)	5 (15,6)	6 (18,2)	6 (17,1)
Пропафенон, n (%)	3 (10)	3 (9,4)	4 (12,1)	2 (5,7)
Етацизин, n (%)	2 (6,7)	3 (9,4)	2 (6,1)	1 (2,9)
β-Блокатори, n (%)	6 (20)	5 (15,6)	4 (12,1)	4 (11,4)
Кальцієві блокатори, n (%)	6 (20)	4 (12,5)	4 (12,1)	4 (11,4)

Досить великий відсоток хворих для профілактики рецидивів ФП приймали β -блокатори і недигідропіридинові кальцієві блокатори. Таким чином, β -блокатори приймали 6 (20 %) хворих з пароксизмальною формою ФП, 5 (15,6 %) хворих з персистуючою формою ФП, 4 (12,1 %) хворих з тривало персистуючою формою ФП та 4 (11,4 %) пацієнти з хронічною формою ФП.

Кальцієві блокатори приймали 6 (20 %) хворих з пароксизмальною формою ФП, 4 (12,5 %) хворих з персистуючою формою ФП, 4 (12,1 %) хворих з тривало персистуючою формою ФП та 4 (11,4 %) пацієнти з хронічною формою ФП.

Препарати класу 1С пропафенон і етацизин приймали відповідно 3 (10 %) і 2 (6,7 %) хворих з пароксизмальною формою ФП, 3 (9,4 %) і 3 (9,4 %) хворих з персистуючою формою ФП, 2 (6,1 %) і 4 (12,1 %) хворих з тривало персистуючою формою ФП та 4 (11,4 %) і 4 (11,4 %) хворих з хронічною формою ФП (рис. 4.5).

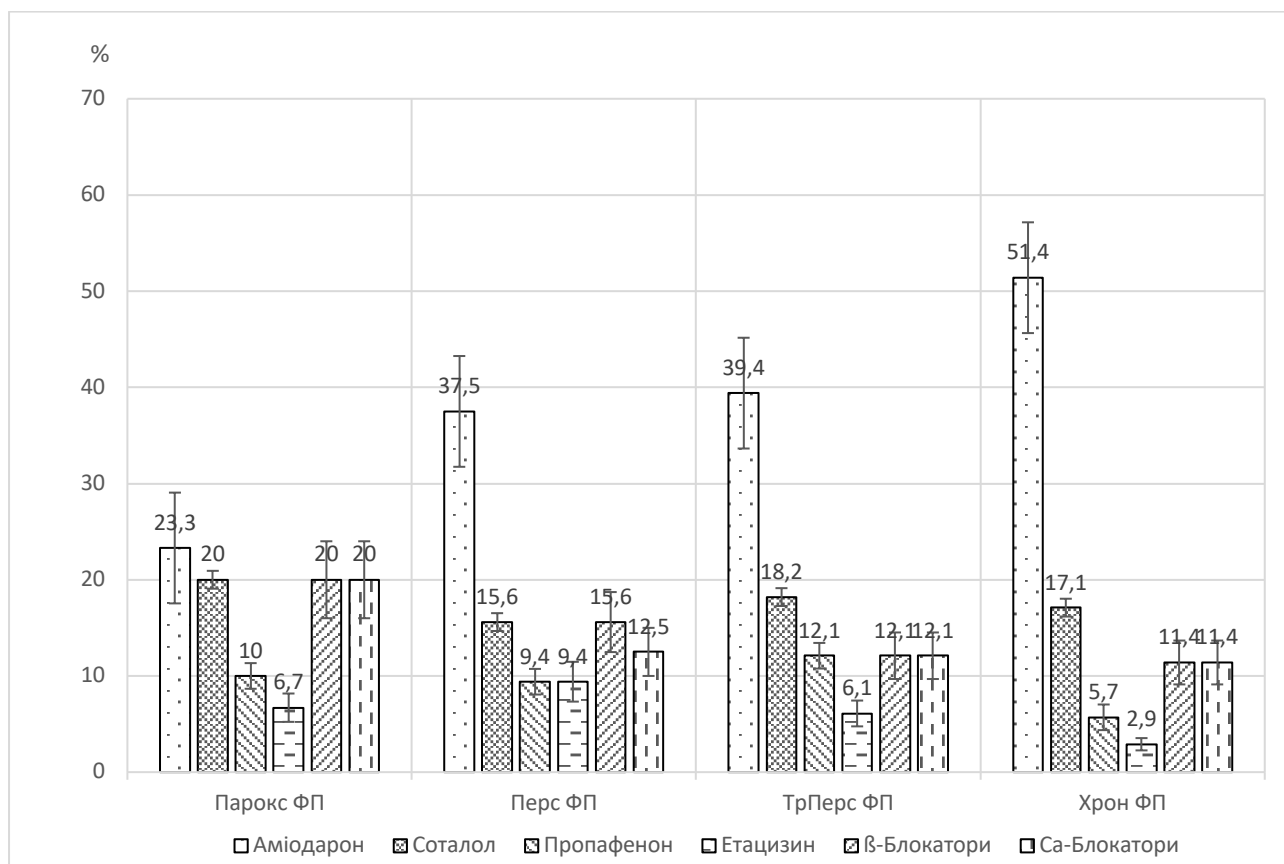


Рис. 4.5 Антиаритмічна терапія

Антикоагулянтна терапія проводилася варфарином не менше 4 тиж. до операції під контролем МНВ 2–3 од. і тривала у пацієнтів до 6 міс. після операції, а у разі збереження стійких пароксизмів ФП – більше 6 міс.

Антиаритмічна терапія призначалася не менше ніж на 3 міс. після операції. Пацієнти приймали ті ж препарати, що і напередодні процедури. У разі їхньої неефективності проводилася корекція антиаритмічної терапії.

Таким чином, профілактична ААТ тривала протягом від 8 до 13,6 міс. (у середньому – $(3,2 \pm 0,6)$ року) в усіх пацієнтів досліджуваної групи.

Для об'єктивної оцінки клінічної ефективності виконаних операцій була розроблена шкала ефективності, кожна сходинка якої передбачає певне стратегічне рішення, а порядковий номер шкали вважався своєрідним коефіцієнтом ефективності (К).

Клас 1 (абсолютна ефективність) – відсутність ФП протягом усього періоду спостереження. Потребує подальшого спостереження.

Клас 2 (відносна ефективність) – зменшення кількості пароксизмів ФП, поліпшення процесу їхнього купірування до рівня, що не потребує постійного прийому ААП. Пацієнти потребують спостереження і купірування пароксизмів, що виникають.

Клас 3 – модифікація аритмії, помірна ефективність поліпшення клінічного стану на тлі ААТ, що виражається в такому:

- трансформація тривало персистуючої форми ФП у пароксизмальну;
- уповільнення кількості пароксизмів ФП на фоні прийому ААП;
- зменшення «агресивності» ААТ у напрямку кордарон, 1А, 1С клас – соталол – β -блокатори;
- ізольоване поліпшення процесу купірування пароксизмів, що дозволяло усувати напад у більш короткі терміни, найчастіше в амбулаторних умовах.

Відображенням цих процесів є поліпшення якості життя хворих за відсутності суттєвого регресу аритмії, що все ж дозволяло розглядати ці наслідки

як ефективні. Хворі потребують спостереження, постійної медикаментозної терапії та усунення нападів, що виникають.

Клас 4 (відсутність ефекту) – відсутність достовірних клінічних змін. Тактика зводилася до посилення медикаментозної терапії або повторної абляції.

Клас 5 (проаритмічний ефект) – загострення аритмії у вигляді почастішання і подовження пароксизмів до безперервно-рецидивної форми, зникнення ефекту ААТ, погіршення процесу лікування. Тактика зводилася до посилення медикаментозної терапії або повторної абляції в розширеному обсязі.

4.2 Кінцеві точки катетерних абляцій

Визначення і досягнення кінцевих точок при катетерній абляції є безпосереднім предиктором в отриманні позитивного результату та профілактиці подальших рецидивів ФП [139].

Відомі такі кінцеві точки при циркулярній ізоляції вічок ЛВ за методикою Vox Lesion–С. Pappone: відсутність електричної активності (наявність ізолінії або зниження локального потенціалу $<0,1$ мВ) у місцях впливу; блокада входу, виходу хвилі збудження; неможливість індукції стійких передсердних тахіаритмій після впливу.

Критерієм ефективності абляції зон КФА служили:

- наявність ізоелектричної лінії в місцях впливу;
- зниження амплітуди біполярного передсердного сигналу $< 0,1$ мВ;
- відсутність відповіді при стимуляції КС;
- відсутність стимуляції зон КФА;
- зміна графіки при повторній побудові активаційної карти в режимі CFE-mean.

Документування блокади певної ділянки ЛП проводили на тлі асинхронної внутрішньосерцевої стимуляції і побудови нової активаційної карти. Таким чином, блокада у зоні вічок ЛВ отримана у 98 % випадків, блокада в ділянці даху

ЛП була досягнута у 96 % випадків, мітрального перешийка – в 93 % випадків і зон КФА – у 95 % випадків. Кінцевих точок було досягнуто у 80 % при первинному створенні лінії, у 96 % – після картування і закриття дефектів лінії.

По закінченні процедури абляції проводилась поетапна індукція передсердних тахіаритмій за такою схемою:

1-й етап – програмована ЕКС ЛП – базовий ритм, на 10 імпульсів за хвилину перевищує спонтанний ритм, затримка екстрастимулу зменшується до досягнення ефективного рефрактерного періоду (ЕРП) передсердь;

2-й етап – програмована ЕКС ЛП – базовий ритм 170 імпульсів за хвилину, затримка екстрастимулу зменшується до досягнення ЕРП передсердь;

3-й етап – програмована ЕКС ЛП з базовим ритмом 170 імпульсів за хвилину і двома зчепленими екстрастимулами (з 10 мс відмінністю) затримка екстрастимулу зменшується до досягнення ЕРП передсердь;

4-й етап – залпи ЕКС по 2–6 с з частотою від 200 до 600 імпульсів за хвилину;

5-й етап – залпи ЕКС по 2–6 с з частотою від 200 до 600 імпульсів за хвилину на тлі внутрішньовенного введення розчину атропіну 0,1 мл/10 кг маси тіла.

Зі 130 пацієнтів, яким проводили електричну провокацію, у 33 (25,4 %) хворих індукована ФП, у 29 (22,3 %) – стійке тріпотіння передсердь, з приводу чого виконана абляція кавотрикуспідального перешийка. У структурі індукованих епізодів ФП на першому етапі отримано 1 (0,8 %) пароксизм, на другому – 3 (2,3 %) пароксизми, на третьому – 4 (3,1 %) пароксизми, на четвертому – 11 (8,5 %) пароксизмів, на п'ятому – 14 (10,8 %) пароксизмів. Таким чином, індукованість ФП підвищувалася зі збільшенням агресивності електричної провокації. Неможливість індукції ФП виявлена у 97 (74,6 %) пацієнтів. Дані за групами представлені в табл. 4.3.

Таблиця 4.3

Індукція передсердних тахіаритмій у пацієнтів досліджуваних груп

Показник	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33
1-й етап	0	0	0	1
2-й етап	0	1	1	1
3-й етап	1	1	1	1
4-й етап	2	3	3	3
5-й етап	3	3	4	4
Пароксизм > 30 с	4	5	5	6
Пароксизм < 30 с	2	3	4	4

Пароксизми ФП тривалістю понад 30 с класифікувалися як стійкі та були отримані у 20 (15,4 %) пацієнтів. Із них 4 (20 %) напади завершилися спонтанно через $(5,1 \pm 0,8)$ хв, 10 (50 %) нападів потребували медикаментозної кардіоверсії: інфузією хлориду калію – 3, новокаїнамідом – 4 або кордарону – 3, електричної кардіоверсії потребували 6 (30 %) нападів. Нестійкий характер мали 13 (10 %) пароксизмів (рис. 4.6) і завершилися спонтанно через $(13,2 \pm 7,8)$ с (від 6 до 21 с).

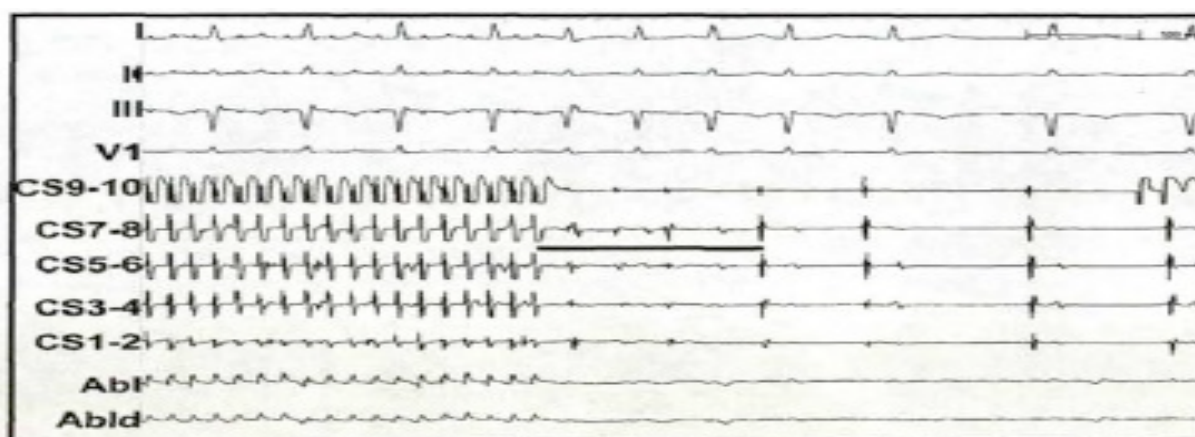


Рис. 4.6 Нестійкий пароксизм фібриляції передсердь тривалістю 1,2 с (позначений маркером). Пароксизм викликаний надчастою електрокардіостимуляцією (600 імпульсів за хвилину) протягом 8 с. Швидкість – 25 мм/с (хворий К., № 2333 2012 р.)

4.3 Абляційне купірування аритмії

Переривання фібриляторного процесу під час радіочастотного впливу є одним з найбільш важливих критеріїв модифікації або усунення патологічного механізму фібриляції, точності й адекватності доставки радіочастотної енергії та фактором ефективності самої процедури в цілому.

У процесі виконання радіочастотної абляції (РЧА) проводилася безперервна реєстрація внутрішньосерцевої електрограми КС. У разі виникнення ефекту купірування аритмії електрограма записувалась з моменту початку дії з подальшим аналізом характеру зміни електричної активності. В результаті інтраопераційне відновлення синусового ритму становило 80 % (n=24) у підгрупі з пароксизмальною формою ФП; 75 % (n=24) у підгрупі з персистуючою ФП; 71,4 % (n=25) у підгрупі з тривало персистуючою ФП та 69,7 % (n=23) у підгрупі з хронічною формою ФП. При проведенні дослідження нами було виявлено 5 типів відновлення синусового ритму (рис. 4.7).

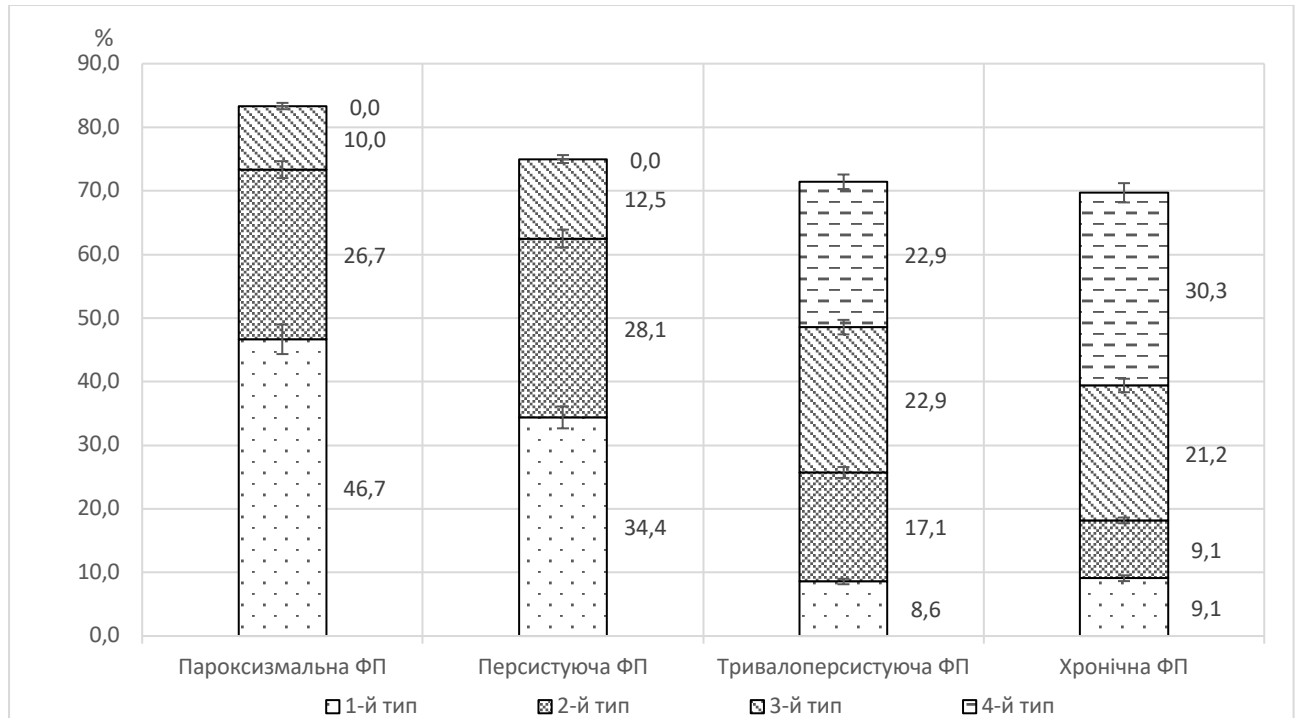


Рис. 4.7 Ефективність відновлення синусового ритму: I тип – трансформація фібриляції передсердь у синусовий ритм; II тип – перехід фібриляції передсердь у типове тріпотіння передсердь з його абляційним купіруванням і відновленням

синусового ритму; III тип – перехід фібриляції передсердь у лівопередсердне тріпотіння передсердь з його подальшим купіруванням під час радіочастотної абляції і відновленням синусового ритму; IV тип – відновлення синусового ритму після впливу на зони комплексної фракціонованої активності

I тип – трансформація ФП у синусовий ритм відбулась у 46,7 % пацієнтів з пароксизмальною формою ФП; 34,4 % пацієнтів з персистуючою формою ФП; 8,6 % пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП та у 9,1 % пацієнтів з хронічною формою ФП (рис. 4.8).



Рис. 4.8. Переривання фібриляції передсердь за дії радіочастотної абляції (хворий К., № 3085 2012 р.)

II тип – перехід ФП у типове тріпотіння передсердь з його абляційним купіруванням і відновленням синусового ритму відбувся у 26,7 % пацієнтів з пароксизмальною формою ФП; 28,1 % пацієнтів з персистуючою формою ФП; 17,1 % пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП та у 9,1 % хворих з хронічною формою ФП (рис. 4.9).

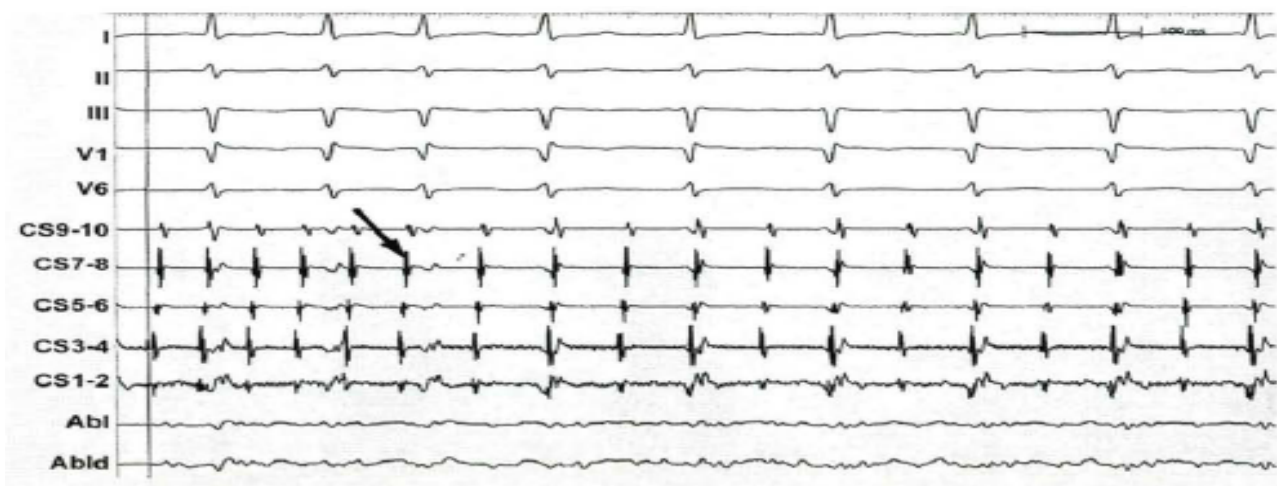


Рис. 4.9 Трансформація великохвильової фібриляції передсердь у лівопередсердне тріпотіння (хворий К., № 13291 2010 р.)

III тип – перехід ФП у лівопередсердне тріпотіння передсердь з його подальшим купіруванням під час РЧА і відновленням синусового ритму відбувся у 10,0 % пацієнтів з пароксизмальною формою ФП; 12,5 % пацієнтів з персистуючою формою ФП; 22,9 % пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП та 21,2 % пацієнтів з хронічною формою ФП (рис. 4.10).

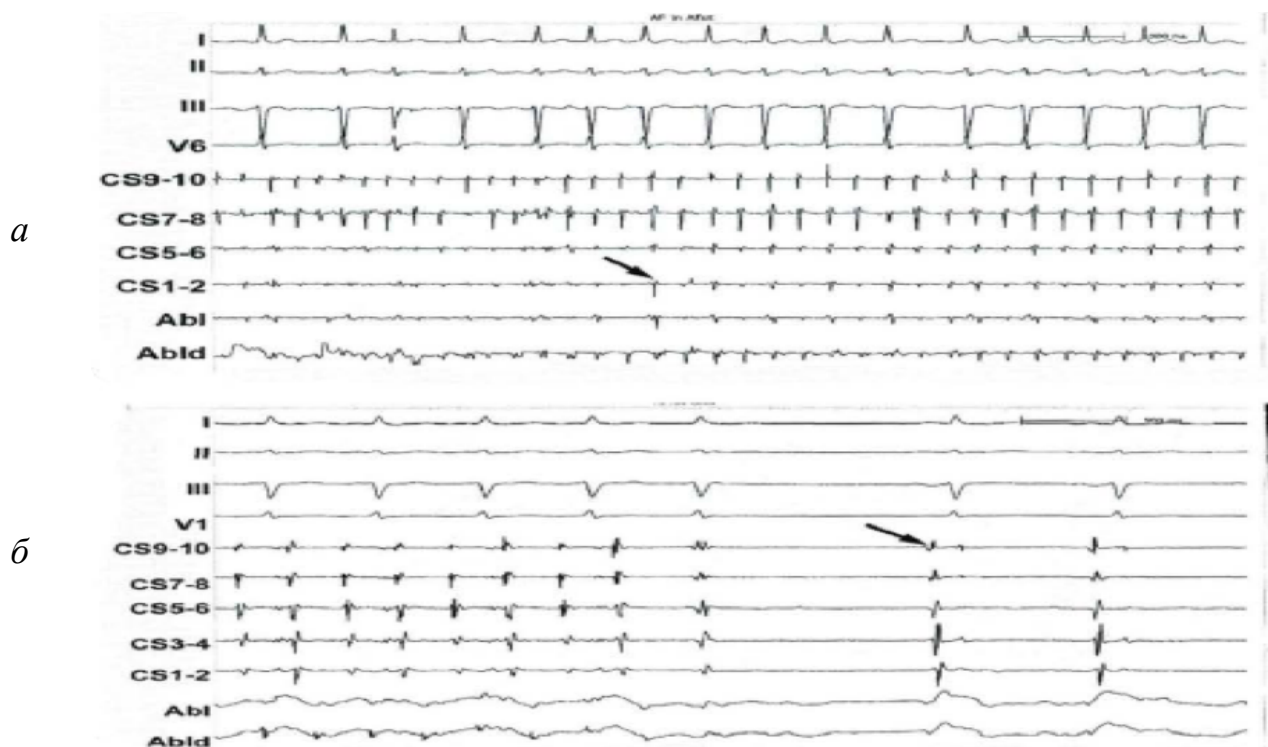
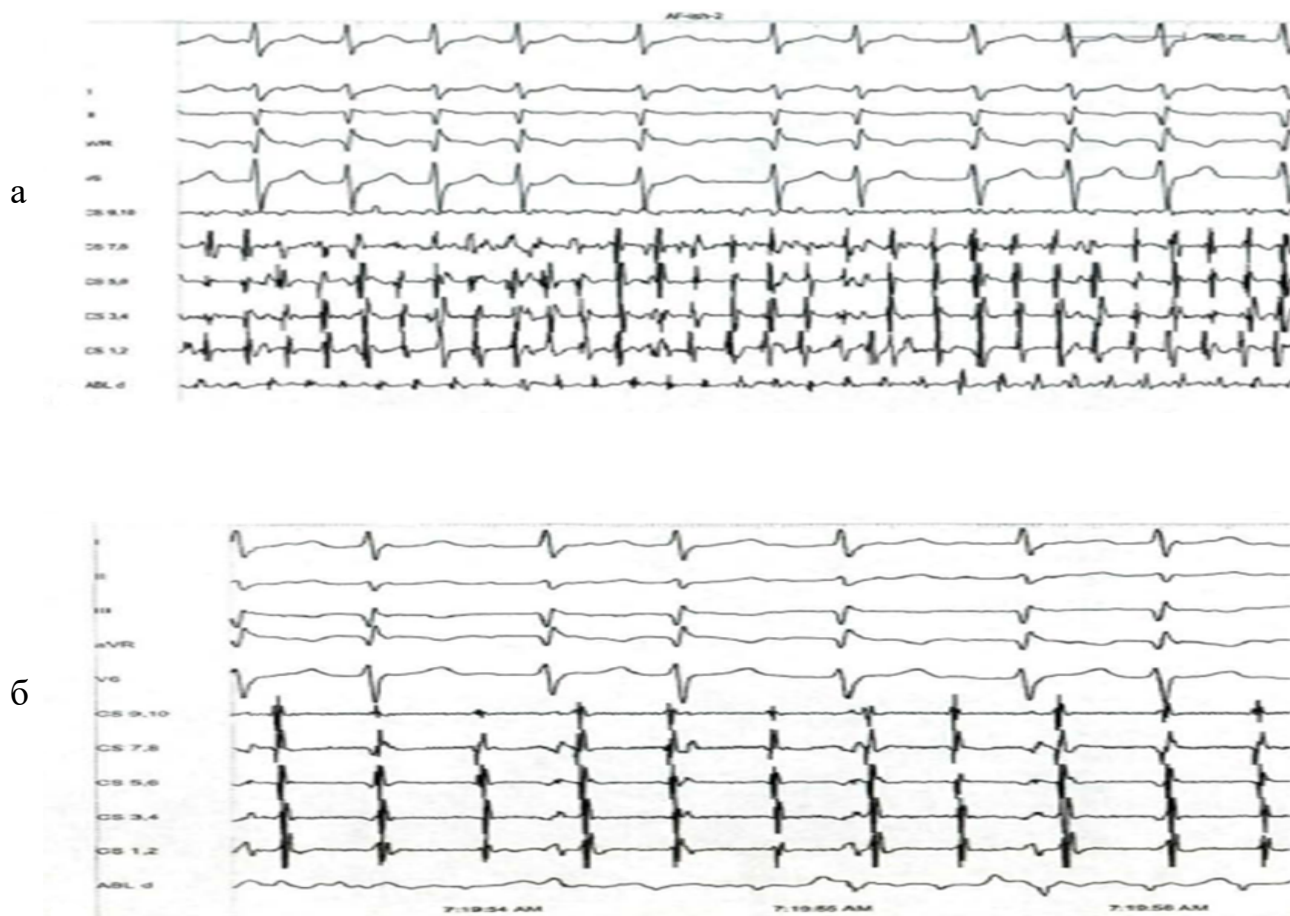


Рис. 4.10 Ефект «абляційного купірування» фібриляції передсердь

(хворий I., 64 роки, № 12864 2010 р., довгостроково персистуюча фібриляція передсердь – 37 міс.): *а* – перехід фібриляції передсердь в типове тріпотіння передсердь (стрілка), цикл тріпотіння 320 мс, швидкість 25 мм/с; *б* – трансформація типового тріпотіння передсердь у синусовий ритм (стрілка) під час абляції кавотрикуспідального перешийка, швидкість 50 мм/с

IV тип – додатковий вплив на зони КФА дозволив підвищити ефективність процедури на 22,9 % у підгрупі з тривало персистуючою формою ФП та на 30,3 % у підгрупі з хронічною формою ФП.

Аналіз динаміки переходу ФП у новий ритм показав два можливих механізми. Перший механізм – шляхом раптового припинення ФП без видимого перетворення лівопередсердної електрограми (n=81; 62,3 %) (рис. 4.11).



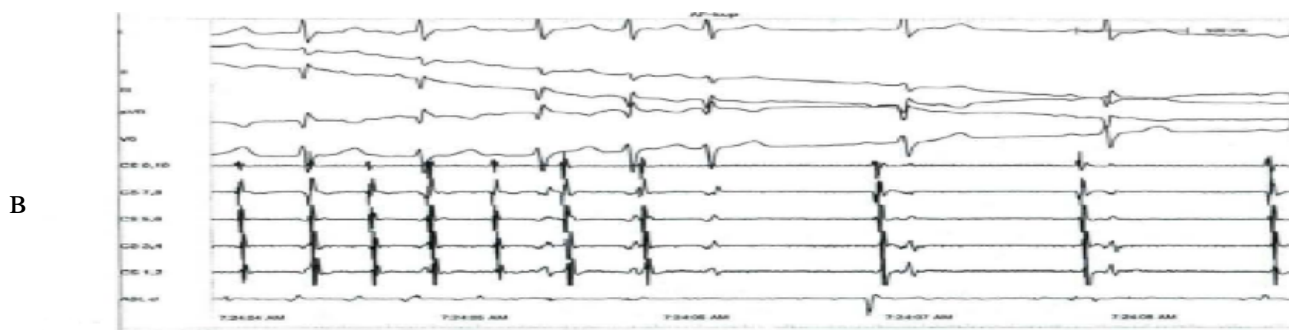


Рис. 4.11 Купірування фібриляції передсердь шляхом електрофізіологічної трансформації: а – до абляції; б – перед купіруванням; в – момент купірування. Швидкість 50 мм/с. Привертає увагу зниження варіабельності циклу і збільшення його довжини 140–190 мс перед купіруванням до 260–300 мс (хворий Т., № 9502 2010 р., довгостроково персистуюча фібриляція передсердь 14 міс.)

Другий механізм – шляхом послідовної електрофізіологічної трансформації аритмії ($n=49$; 37,7 %), що виражалось в зниженні варіабельності форми і величини передсердних потенціалів, зменшенні варіабельності та збільшенні середньої довжини циклів фібриляції, починаючи з $(145,9 \pm 7,6)$ мс напередодні абляції до $(225,4 \pm 23,5)$ мс у процесі абляції і, нарешті, до $(288,2 \pm 19,2)$ мс (95,9 %) перед відновленням синусового ритму або переходом у тріпотіння передсердь (див. рис. 4.11). Цей феномен, очевидно, свідчить про зменшення кількості циркулюючих хвиль reentry і більш впорядковану активацію лівого передсердя.

4.3.1 Етапність відновлення синусового ритму. У підгрупі з пароксизмальною формою ФП відновлення синусового ритму відбулося у 24 (80 %) пацієнтів. Із них у 21 (70 %) пацієнта синусовий ритм відновився після ізоляції легневих вен. Додаткові лінії абляції в ділянці даху ЛП дозволили відновити ритм ще у 3 (10 %) пацієнтів (рис. 4.12).



Рис. 4.12 Відновлення синусового ритму у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь

Відновлення синусового ритму у підгрупі з персистуючою формою ФП зафіксовано у 24 (75 %) пацієнтів. Із них у 5 (16 %) пацієнтів синусовий ритм відновився після ізоляції легеневих вен. Абляції в ділянці даху ЛП дозволили відновити ритм ще у 15 (47 %) пацієнтів. Додаткові лінії абляції в ділянці мітрального перешийка сприяли відновленню ритму ще у 4 (13 %) пацієнтів (рис. 4.13).

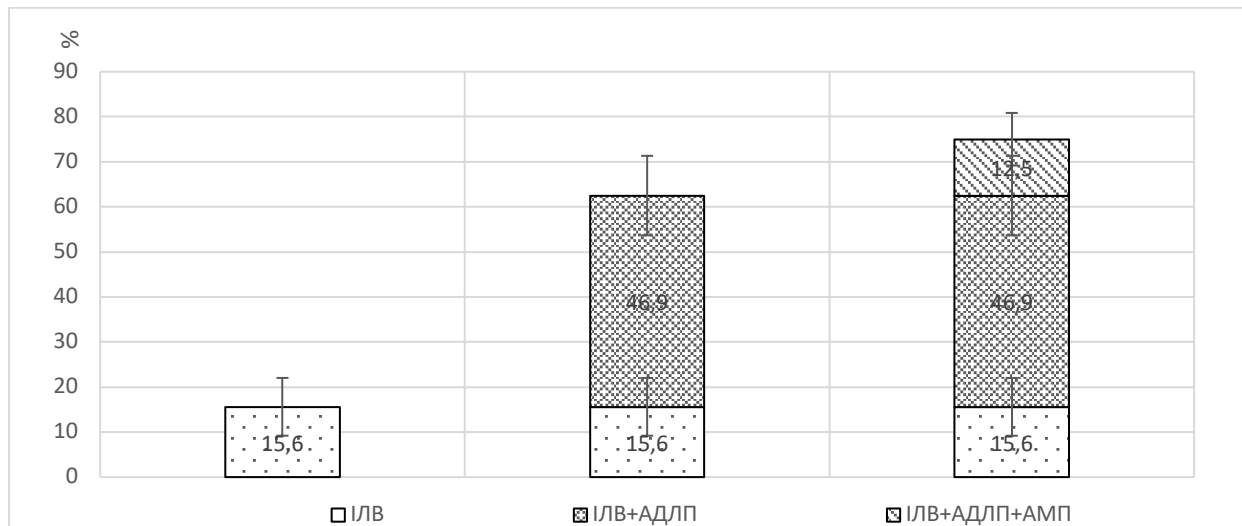


Рис. 4.13 Відновлення синусового ритму у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь: ІЛВ – ізоляція легеневих вен; АДЛП – абляція даху лівого передсердя; АМП – абляція мітрального перешийка

Відновлення синусового ритму у підгрупі пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП зафіксовано у 24 (72,7 %) пацієнтів. Із них у 1

(2,9 %) пацієнта синусовий ритм відновився після ізоляції легеневих вен, у 2 (5,7 %) пацієнтів синусовий ритм відновився при додатковій абляції даху ЛП. Абляція мітрального перешийка дозволила відновити ритм ще у 10 (28,6 %) пацієнтів. Додаткові лінії абляції у ділянці коронарного синуса, міжпередсердної перегородки (МПП), задньої стінки сприяли відновленню ритму ще у 7 (20,0 %) пацієнтів, а вплив на зони – додатково у 5 (14,3 %) пацієнтів (рис. 4.14).

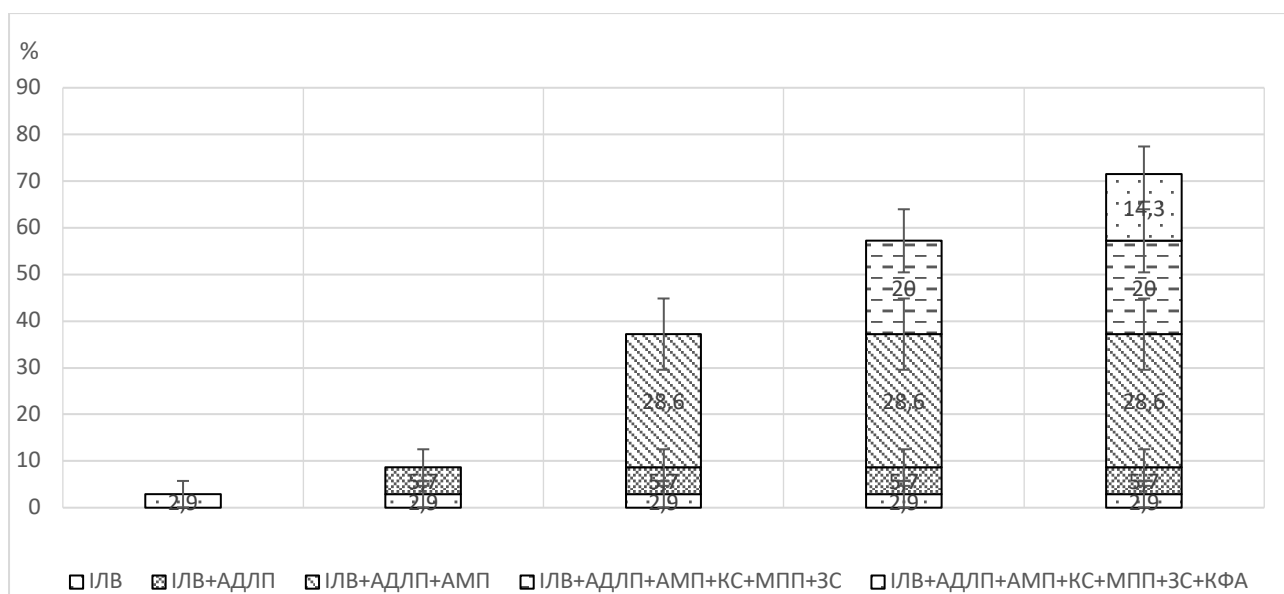


Рис. 4.14 Відновлення синусового ритму у пацієнтів з тривало персистоючою формою фібриляції передсердь: ІЛВ – ізоляція легеневих вен; АДЛП – абляція даху лівого передсердя; АМП – абляція мітрального перешийка; КС – коронарний синус; МПП – міжпередсердна перегородка; ЗС – задня стінка; КФА – комплексна фракціонована активність

Відновлення синусового ритму у підгрупі з хронічною формою ФП зареєстровано у 25 (71,5 %) пацієнтів. Із них у жодного хворого синусовий ритм не відновився після ізоляції легеневих вен, у 1 (3 %) пацієнта синусовий ритм відновився при додатковій абляції даху ЛП. Абляція мітрального перешийка дозволила відновити ритм ще у 3 (9,1 %) пацієнтів. Додаткові лінії абляції у

ділянці коронарного синуса, МПП, задньої стінки дали змогу відновити ритм ще у 11 (33,3 %) пацієнтів, а вплив на зони КФА ще у 8 (24,2 %) хворих (рис. 4.15).

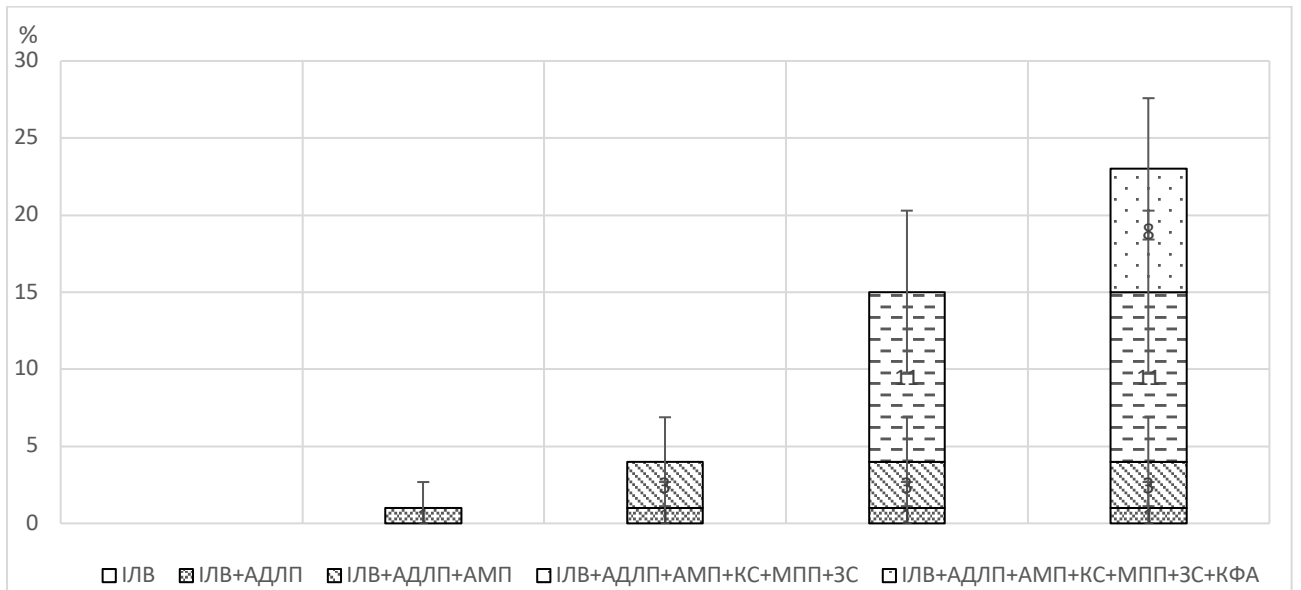


Рис. 4.15 Відновлення синусового ритму у пацієнтів з хронічною формою фібриляції передсердь: IЛВ – ізоляція легеневих вен; АДЛП – абляція даху лівого передсердя; АМП – абляція мітрального перешийка; КС – коронарний синус; МПП – міжпередсердна перегородка; ЗС – задня стінка; КФА – комплексна фракціонована активність

4.3.2 Вагусні ефекти. Під час впливу на зони КФА, розташовані в проекції гангліонарних сплетень, у пацієнтів обох груп спостерігалися вагусні реакції, головним чином, у вигляді виникнення брадиаритмій (рис. 4.16).

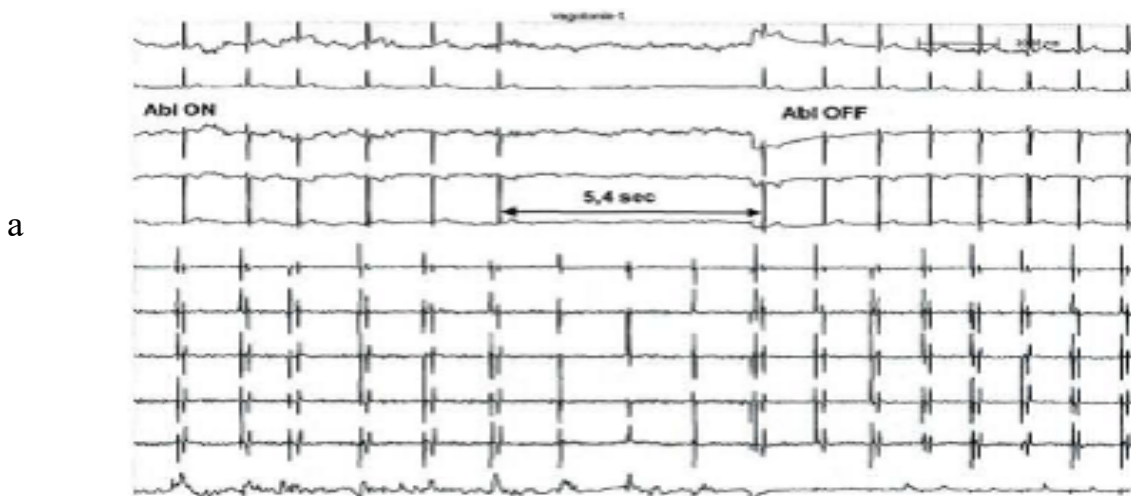




Рис. 4.16 Інтраопераційні вагусні брадикардії: *а* – синусова брадикардія 32 за хвилину + повна АВ-блокада з асистолією 5,4 с, 10 мм/с; *б* – асистолічна пауза 8,8 с під час фібриляції передсердь, 10 мм/с; *в* – відновлення синусового ритму через асистолію 4,9 с, 25 мм/с (хворий Є., № 14876 2012 р.)

Зазначені феномени мали минулий характер і спонтанно зникали після припинення впливу, однак у 1 (8,3 %) пацієнта у зв'язку з прогресуючим зниженням ЧСС аж до асистолії знадобилося проведення короткочасної електростимуляції. У 7 пацієнтів абляція проводилася на тлі дробного введення атропіну сульфату для профілактики чергових епізодів критичної брадикардії.

4.4 Результати, отримані під час оперативного втручання

На етапі виконання транссептальної пункції у 8 (6,2 %) зі 130 пацієнтів було верифіковано латентне овальне вікно. Ускладнень, пов'язаних із здійсненням доступу в ЛП, не виникло.

Так, дані, представлені у табл. 4.4, демонструють, що мінімальний час втручання і, що не менш важливо, флюороскопії у підгрупі 1а становив $(121,4 \pm 15,8)$ хв. і $(4,2 \pm 1,9)$ хв., де проводилася виключно процедура за методикою С. Рарроне. Відповідно максимальний час досліджуваних показників був більшим у підгрупі 1г – $(192,8 \pm 23,7)$ хв; $(13,8 \pm 4,9)$ хв ($p < 0,005$), де проводилася процедура ЕМЕС, доповнена обробкою зон КФА. Отримані дані потрібно враховувати при анестезіологічному забезпеченні й контролі ускладнень, таких як тампонада серця.

Таблиця 4.4

Середня тривалість радіочастотного впливу, процедури і флюороскопії, хв

Підгрупа	Тривалість РЧ-впливу	Тривалість процедури	Тривалість флюороскопії
1а, n=30	$56,7 \pm 9,6^*$	$121,4 \pm 15,8^*$	$4,2 \pm 1,9^*$
1б, n=32	$73,1 \pm 11,2$	$151,2 \pm 16,4$	$5,7 \pm 2,6$
1в, n=33	$89,4 \pm 13,8$	$176,7 \pm 19,2$	$11,8 \pm 3,3$
1г, n=35	$97,9 \pm 15,3^*$	$192,8 \pm 23,7^*$	$13,8 \pm 4,9^*$

Примітка. * – $p < 0,05$ при порівнянні групи 1 і групи 2.

Абляція кавотрикуспідального перешийка була виконана у 29 (22,3 %) пацієнтів, із них: у 7 (24,1 %) пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, у 8 (27,6 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, у 6 (20,7 %) пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП і 8 (27,6 %) хворих з хронічною формою ФП.

Показанням для проведення блокади кавотрикуспідального перешийка стали:

- наявність документованих незалежних пароксизмів типового тріпотіння передсердь у 6 (20,7 %) пацієнтів;
- епізоди великохвильової фібриляції з формою хвиль поверхневої ЕКГ, ідентичною типовому тріпотінню передсердь, у 5 (17,2 %) пацієнтів;
- трансформація ФП у типове тріпотіння передсердь під час абляції у 7 (24,1 %) пацієнтів;
- індукція типового тріпотіння передсердь після впливу абляції в лівому передсерді у 11 (37,9 %) пацієнтів.

Таким чином, методика ЕМЕС дозволила нам отримати приблизно однакову ефективність відновлення синусового ритму при різних формах ФП. Однак потрібно відмітити таке: чим більш тривалою є форма ФП у пацієнта, то більш агресивна методика використовувалась для досягнення результату. В свою чергу, це призводило до підвищення тривалості процедури, часу абляції та флюороскопії.

4.5 Перебіг післяопераційного періоду

У ранньому післяопераційному періоді (7 днів) напади ФП виникали у 6,7 % пацієнтів з пароксизмальною формою; 9,4 % пацієнтів з персистою формою, 12,1 % пацієнтів з тривало персистою формою ФП та 14,3 % хворих з хронічною формою ФП (рис. 4.17).

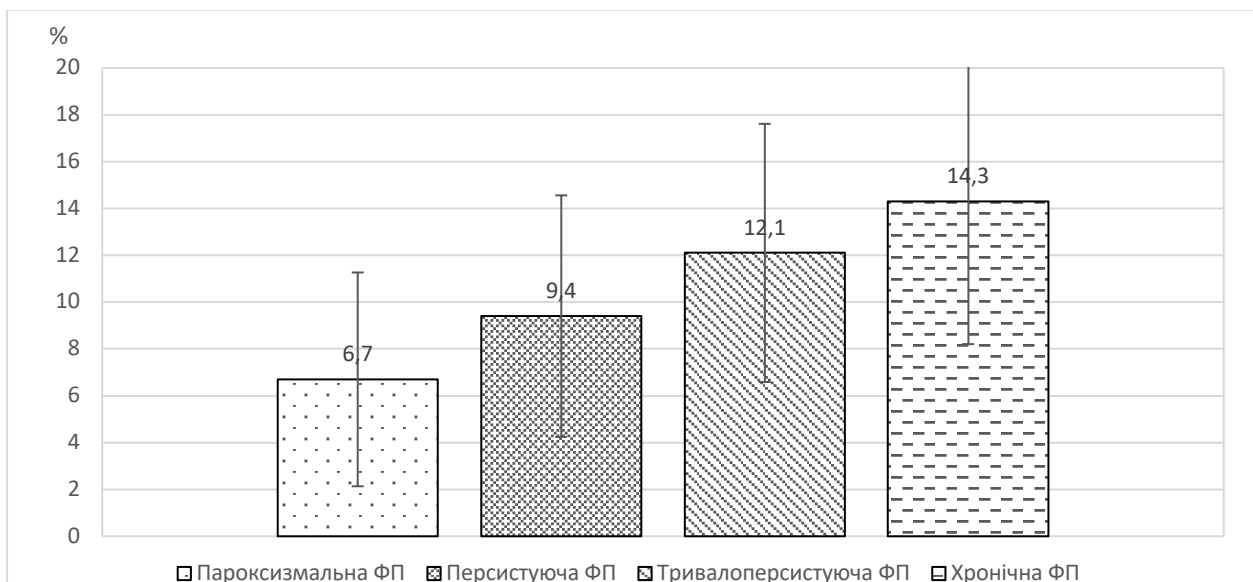


Рис. 4.17 Рецидив фібриляції передсердь у ранньому післяопераційному періоді

Напади ФП усувалися внутрішньовенним введенням прокаїнамідю (1000 мг) або аміодарону (300 мг) протягом ($35,0 \pm 21,1$) хв. Із них у 1 пацієнта 1в групи та 2 пацієнтів 1г групи медикаментозна терапія була неефективною – проведено електричну кардіоверсію.

Такі ускладнення, як атріоезофагіальна фістула, клінічно виражений стеноз легеневих вен, легенева інфекція, церебральні розлади, не спостерігалися нами в жодному випадку.

Середній період спостереження в обох групах становив ($22,2 \pm 7,9$) міс. Перші 3 міс. після операції були «сліпим» періодом, і якість ритму в цей період не оцінювалась. Для профілактики тромбоемболічних ускладнень усі пацієнти отримували до операції варфарин з цільовим значенням МНВ від 2 до 3 і продовжували приймати його протягом 3 міс. після процедури. Антиаритмічні препарати, а саме кордарон ($n=93$; 71,5 %), соталол ($n=27$; 20,8 %) і пропанорм ($n=6$; 4,6 %) призначали всім пацієнтам протягом 3 міс. після процедури з метою профілактики ятрогенних аритмій і забезпечення найкращих умов для зворотного електричного ремоделювання.

Схема подальшого спостереження включала огляд через кожні 3 міс. після процедури з оцінкою клінічного статусу пацієнта і проведенням добового моніторування ЕКГ та ЕхоКГ. У разі позитивної динаміки (відсутність передсердних тахіаритмій) через 3 міс. після абляції антикоагулянти і антиаритмічні препарати відміняли.

Оцінка свободи від ФП проводилась за методом Kaplan–Meier відповідно до міжнародних рекомендацій, за якими рецидив ФП розцінювався як будь-який напад передсердної тахіаритмії, що триває більше 30 с і виник через 3 міс. після оперативного лікування [18].

У віддаленому післяопераційному періоді найменша кількість рецидивів відзначалась у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП – 10 %. Трохи більший відсоток рецидивів мали пацієнти з персистуючою формою ФП – 15,6 % ($p=0,02$). У пацієнтів підгрупи з тривало персистуючою формою ФП відсоток рецидивів становив 21,2 %. Та найбільший відсоток відновлення фібриляцій мали пацієнти з хронічною формою ФП – 25,7 % рецидивів (рис. 4.18).

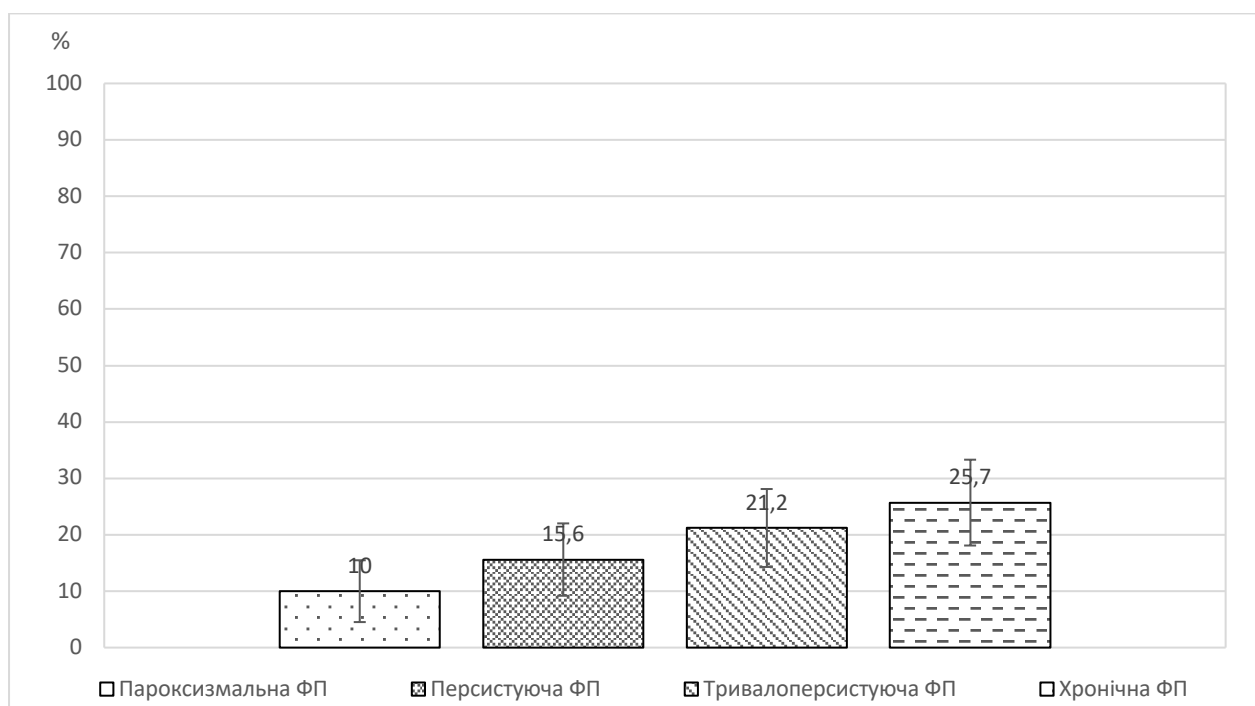


Рис. 4.18 Рецидив фібриляції передсердь у віддаленому післяопераційному періоді

Клінічний приклад. Хвора Б., 57 років. Клінічний діагноз: артеріальна гіпертензія II ст., ризик 4-го ступеня. Тривало персистуюча фібриляція передсердь, тахіформа. ХСН. ФК II (NYHA). Напади ФП турбують 5 років, протягом яких регулярно проходила стаціонарне обстеження та лікування. Приймала ритмонорм, кордарон, соталекс, верапаміл – без суттєвого ефекту. Погіршення стану відзначається останній рік, коли напади стали майже щоденними. На момент надходження: ФП протягом трьох місяців, розширення ЛП (49x55 мм). Виконана процедура C. Rappone (рис. 4.19, 4.20). Хвора виписана на синусовому ритмі на тлі прийому кордарону. При подальшому спостереженні пароксизми ФП не спостерігаються, аритмічні скарги відсутні; розмір ЛП досяг межі норми через 2 міс. Через 3 міс. кордарон замінений на егілок, з 7-го місяця після операції антиаритмічна терапія не проводиться.

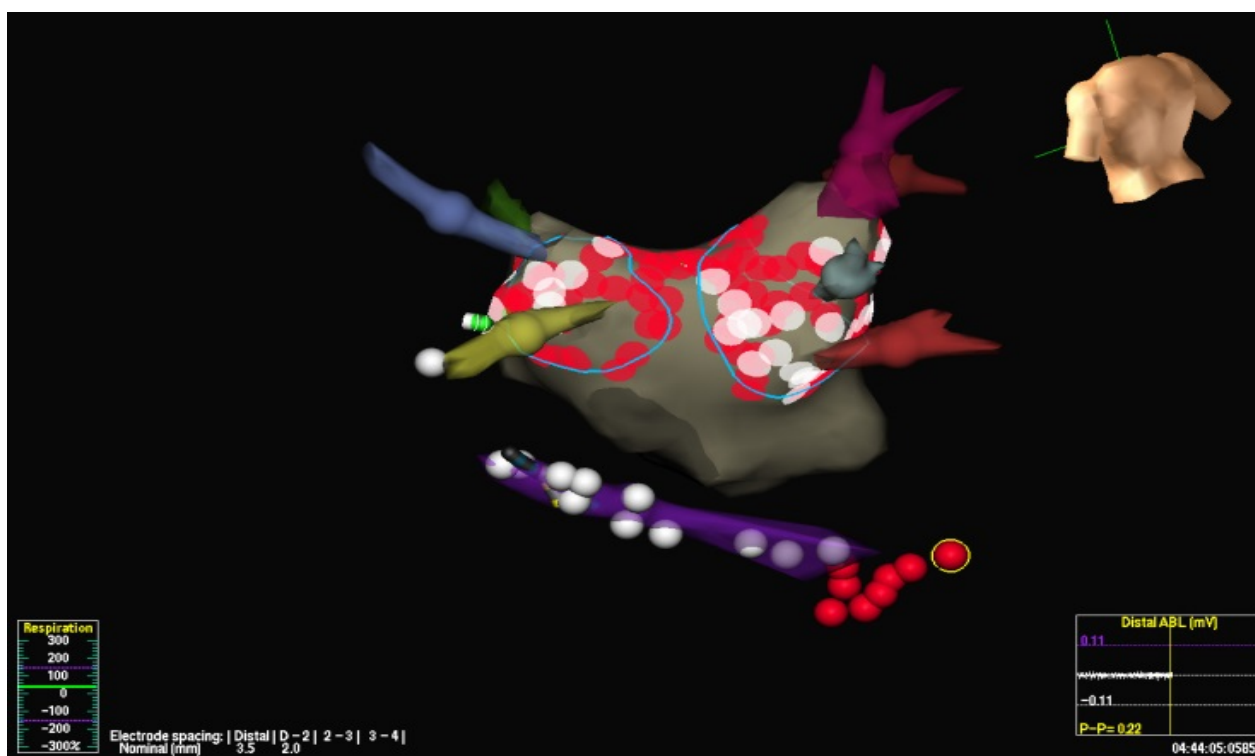


Рис. 4.19 3D-зображення лівого передсердя у пацієнтки, якій виконували процедуру Rappone (задня проекція). Червоні та білі точки – радіочастотні аплікації (хвора Б., № 2521 2012 р.)

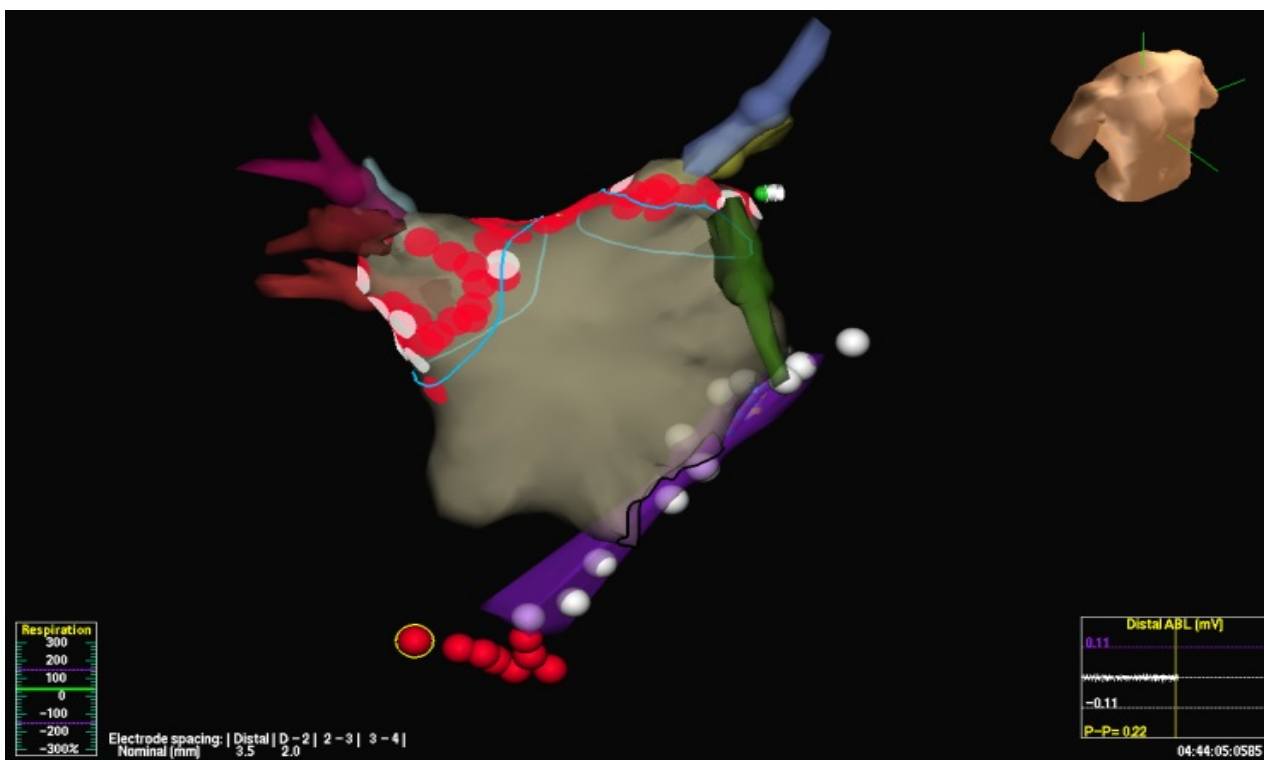


Рис. 4.20 3D-зображення лівого передсердя у пацієнтки, якій виконували процедуру Рарроне (передня проекція). Червоні та білі точки – радіочастотні аплікації (хвора Б., № 2521 2012 р.)

Клінічний приклад. Хвора З., 62 роки. Клінічний діагноз: артеріальна гіпертензія II ст., ризик 4-го ступеня. Тривало персистуюча форма фібриляції передсердь, тахіформа. ХСН. ФК II (NYHA). Напади ФП турбують протягом 14 років, за останні 7 років аритмія набула хронічного характеру. Лікування отримувала нерегулярно. Протягом цього часу приймала ритмонорм, кордарон, соталекс, верапаміл – без суттєвого ефекту. Погіршення стану відзначається протягом останнього року, коли почали наростати ознаки ХСН. На момент надходження: хронічна ФП з ЧСС для шлуночків 92–104 за хвилину, розширення ЛП (65x54 мм). Хворій виконана процедура етапного усунення фібриляції передсердь і абляція зон КФА (рис. 4.21). Виписана на 4-ту добу після операції на синусовому ритмі. Як медикаментозна терапія призначений кордарон. При подальшому спостереженні пароксизми ФП не спостерігаються, аритмічні скарги відсутні, розмір ЛП через 3 міс. після операції становив 49x48 мм. Через 3 міс. знижено дозування кордарону і з 6-го місяця після операції антиаритмічна терапія не проводиться.

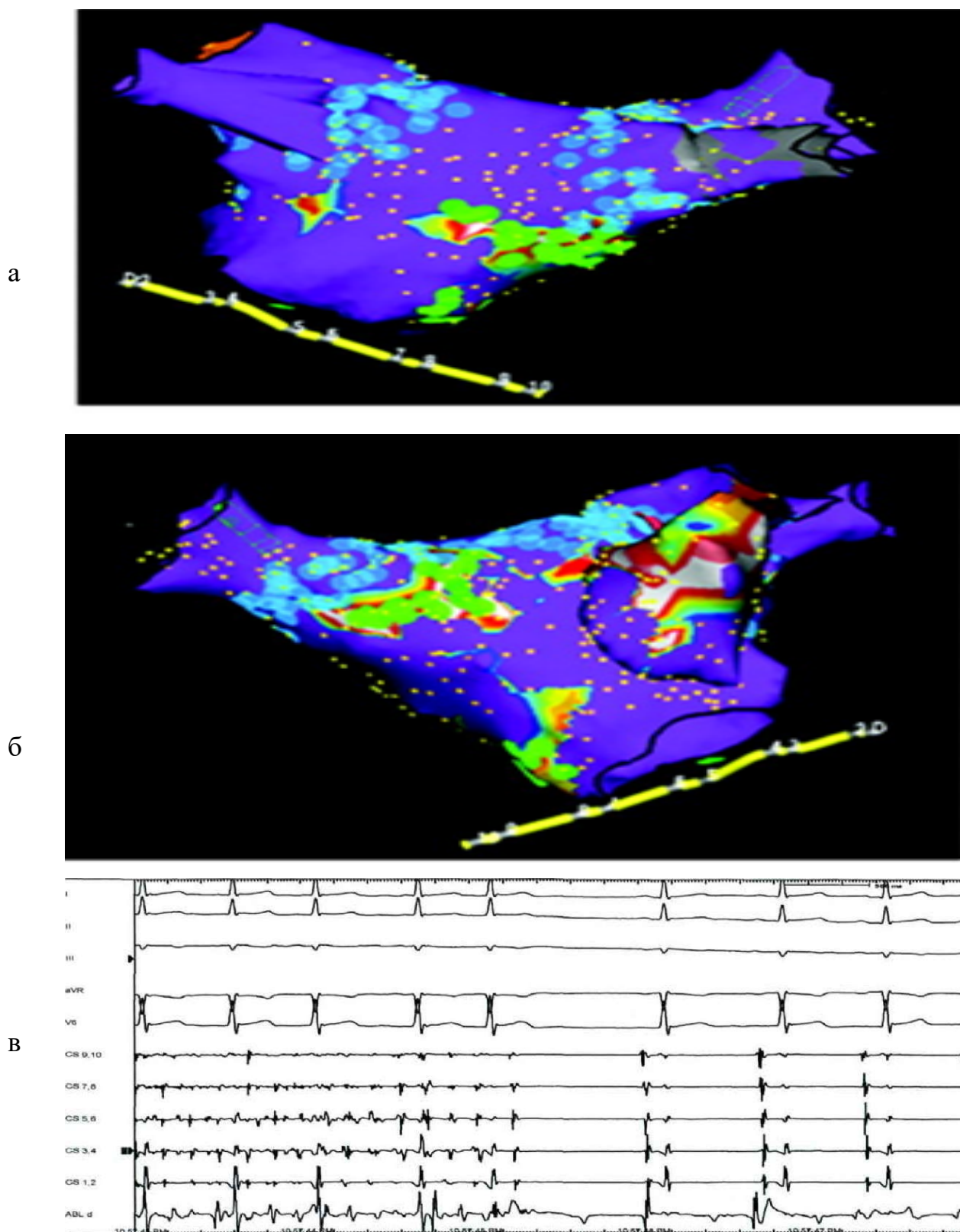


Рис. 4.21 3D-зображення лівого передсердя в процесі виконання процедури етапного усунення фібриляції передсердь і абляції зон комплексної фракціонованої активності: *а* – задня проекція; *б* – передня проекція; *в* – момент відновлення синусового ритму. Сині маркери – створення абляційних ліній,

зелені маркери – абляція зон комплексної фракціонованої активності (хвора З., № 2375 2012 р.)

4.6 Аритмогенні ефекти

Атипове лівопередсердне тріпотіння є найбільш частою післяопераційною аритмією, яка важко переноситься. Виникнення атипového тріпотіння передсердь значно погіршує самопочуття пацієнтів у післяопераційному періоді. Тому відсутність даної аритмії відіграє значну роль в оцінці клінічного стану пацієнта після операції.

Частота виникнення лівопередсердного тріпотіння відрізнялася в досліджуваних групах (рис. 4.22). Так, у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП атипове тріпотіння виникало в 3,3 % випадків, у пацієнтів з персистуючою формою ФП – у 6,3 % випадків, у пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП – у 15,2 % випадків, а у пацієнтів з хронічною формою ФП – у 17,1 % випадків.

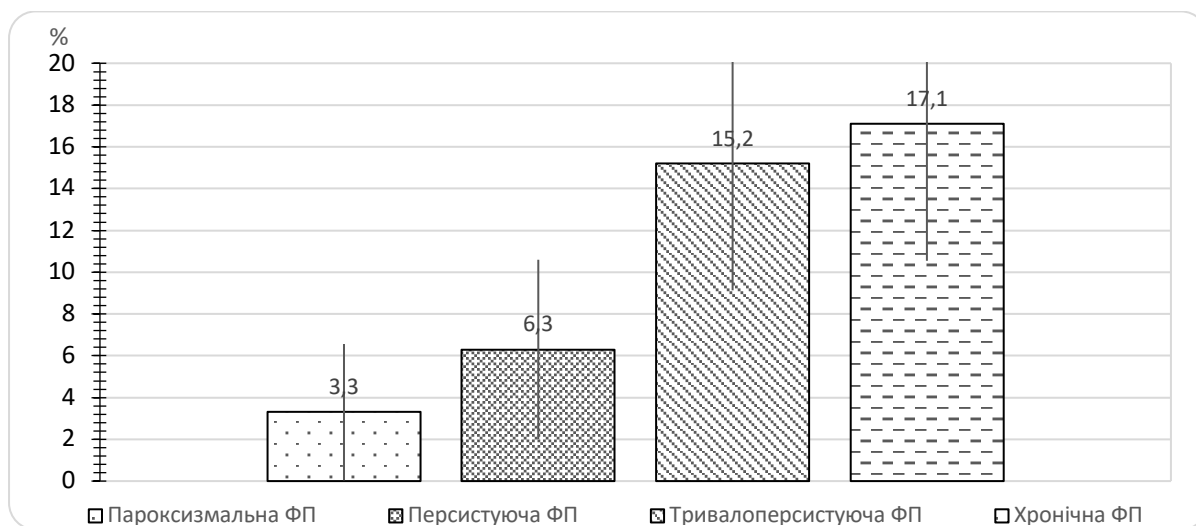


Рис. 4.22 Частота виникнення лівопередсердного тріпотіння передсердь

У пацієнтів досліджуваної групи лівопередсердна циркуляція відбувалася навколо:

- мітрального клапана, n=6 (рис. 4.23);
- ізолюваного колектора правих легеневих вен, n=4 (рис. 4.24);
- ізолюваного колектора лівих легеневих вен, n=5 (рис. 4.25).

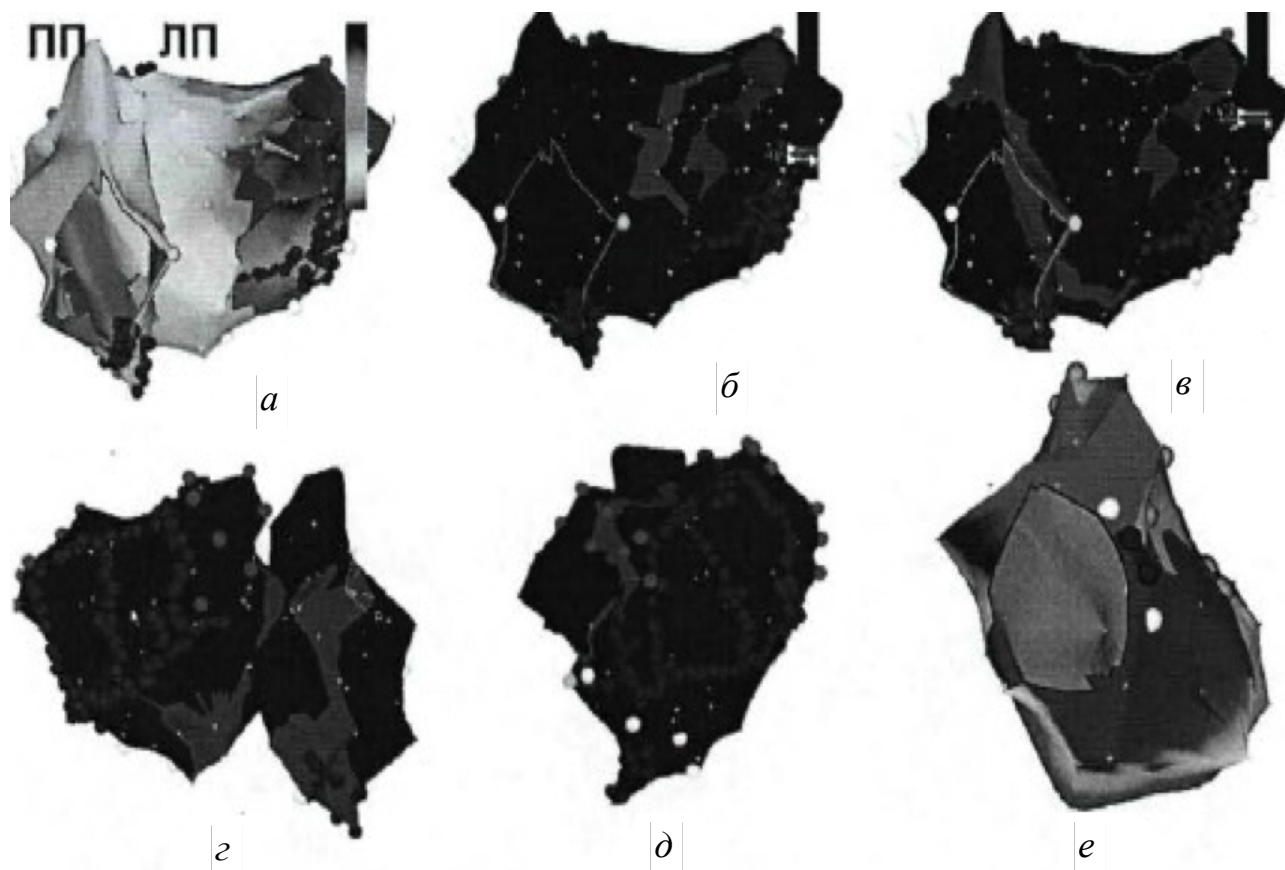


Рис. 4.23 Активаційні зображення лівого передсердя у пацієнта з парамітральним тріпотінням передсердь проти годинникової стрілки: *a–d* – суміщені зображення обох передсердь. Електроанатомічне картування лівопередсердного тріпотіння передсердь з рі-ентрі циркуляцією навколо кільця мітрального клапана проти годинникової стрілки. Активаційна карта (*a*) показує розподіл кольорів, відповідне перимітральній циркуляції з феноменом «голова-хвіст» (бордовий колір) між мітральним клапаном і вічком лівої верхньої легеневої вени; *b–d* – етапи руху фронту збудження (propagation) навколо мітрального клапана; *e* – виявлення місця «прориву» в лівопередсердному перешийку і точкова абляція у цій ділянці між мітральним кільцем і ділянкою попереднього впливу (сірий колір); *a, б, в* – пряма передня проекція; *г* – RAO-60; *д* – LAO-60; *e* – вигляд знизу (хворий В., № 1606 2012 р.)

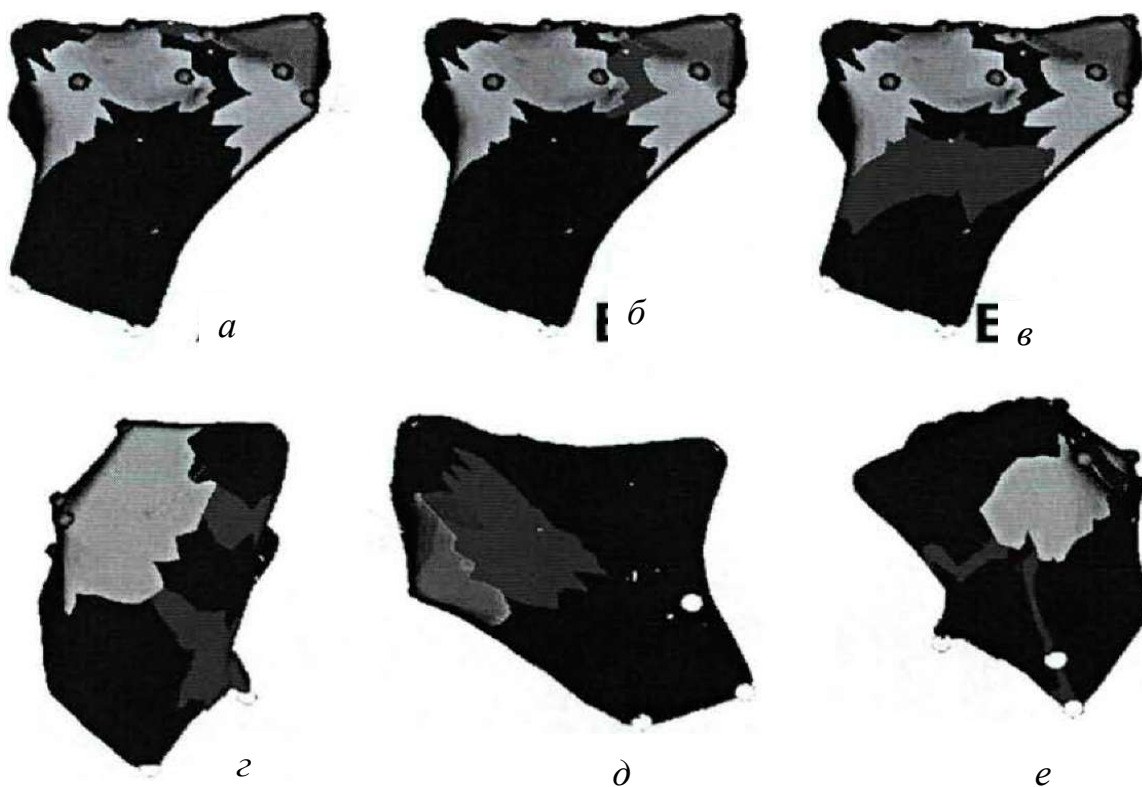


Рис. 4.24 Активаційне зображення лівого передсердя (propagation) з циркуляцією навколо ізолюваного колектора правих легневих вен. Циркуляція стала можливою завдяки рецидиву проведення через дві горизонтальні лінії з формуванням вертикального коридору в ділянці задньої стінки лівого передсердя. Блокада у ділянці лівопередсердного перешийка зберігається, що видно за злиттям двох фронтів у цьому місці (e). Проекції – задня (a, б, в), передня (д), права бічна (г), ліва бічна (e). Сірий колір – ізолювані ділянки (хвора В., № 2353 2012 р.)

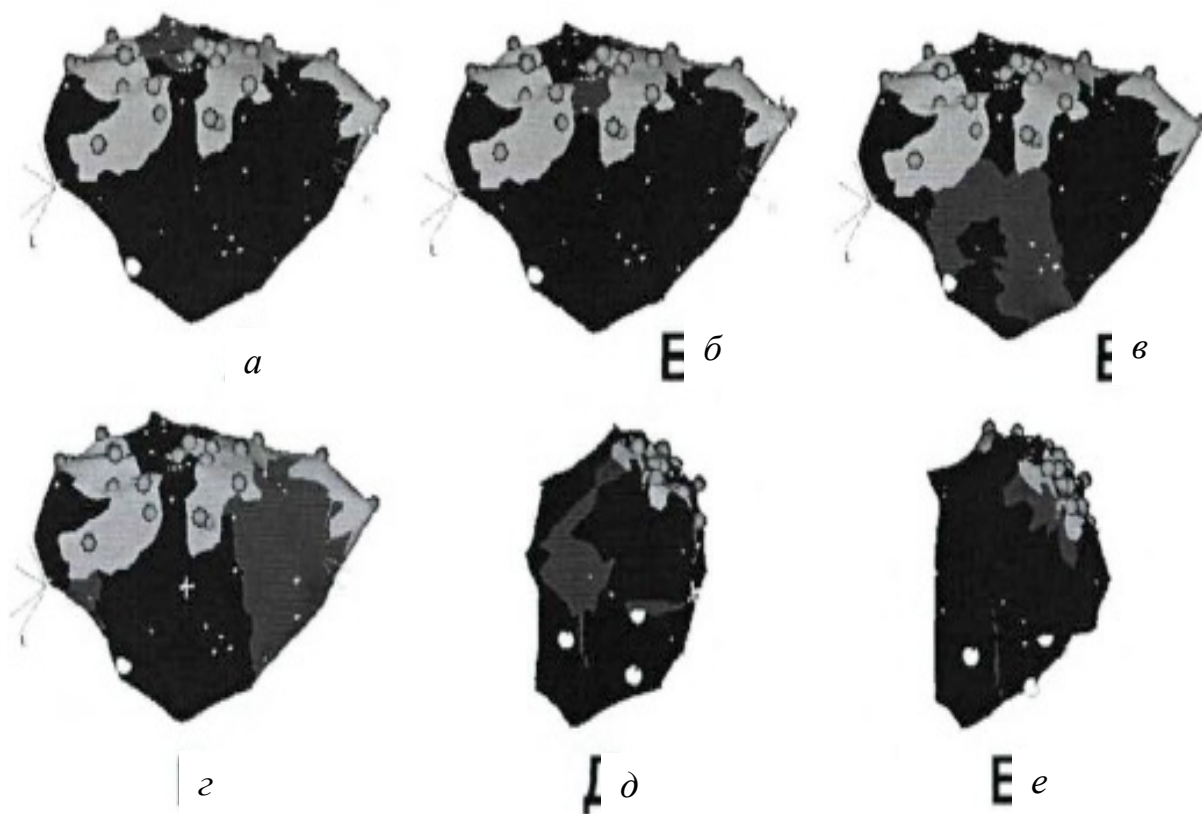
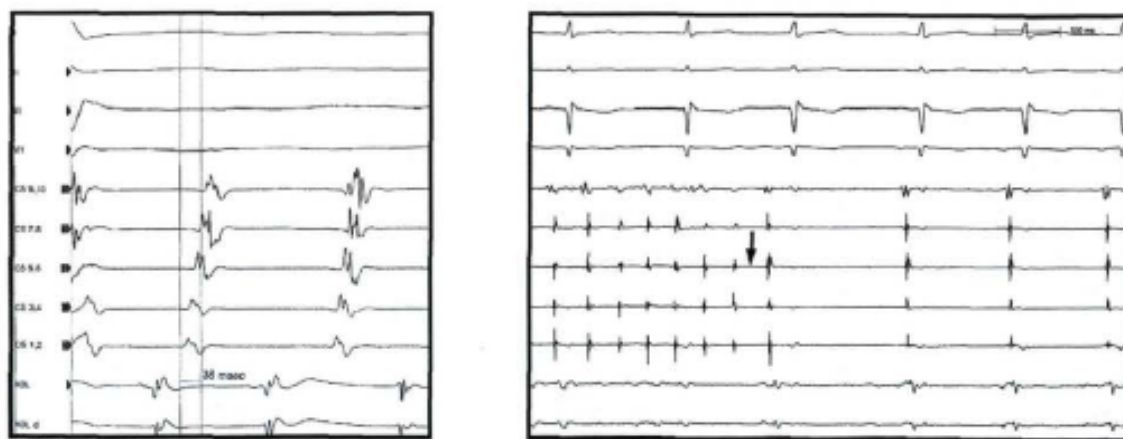


Рис. 4.25 Активаційне зображення лівого передсердя (propagation) з циркуляцією навколо ізолюваного колектора лівих легеневих вен. Циркуляція стала можливою завдяки рецидиву проведення через лівопередсердний перешийок і дві горизонтальні лінії з формуванням вертикального коридору в ділянці задньої стінки лівого передсердя. Блокада на рівні лівопередсердного перешийка відсутня, що підтверджується поширенням збудження вздовж мітрального кільця (д); а, б, в, г – задня проекція; д, е – ліва бічна (хвора В., № 2353 2012 р.)

Післяопераційні тріпотіння передсердь були усунені додатковими аплікаціями у ділянці лівопередсердного перешийка, n=6 (рис. 4.26), даху ЛП (n=4) і створенням додаткових ліній по ЗСЛП (n=3). Ефективність абляцій тріпотіння передсердь сягала 92,9 %.



а

б

Рис. 4.26 Фрагменти абляції перимітрального тріпотіння передсердь за годинниковою стрілкою: а – внутрішньосерцева електрограма. Активація коронарного синуса відбувається з дистальних полюсів до проксимальних протягом 38 мс, швидкість 200 мм/с; б – купірування тріпотіння передсердь з відновленням синусового ритму через подовження циклу на 40 мс (стрілка) під час абляції, швидкість 100 мм/с (хворий М., № 23545 2010 р.)

4.7 Повторні процедури

Загалом повторні процедури було проведено у 53 (40,8 %) пацієнтів. Із них у 9 (10 %) хворих з пароксизмальною формою ФП було виконано 3 перших повторних втручання, у 12 (37,5 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП – 12 перших і 3 других повторних втручання, у 15 (45,5 %) пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП – 15 перших, 5 других повторних втручань та 2 третіх повторних втручання, у 17 (48,6 %) пацієнтів з хронічною формою ФП – 17 перших, 7 других повторних втручань та 2 третіх повторних втручання (рис. 4.27).

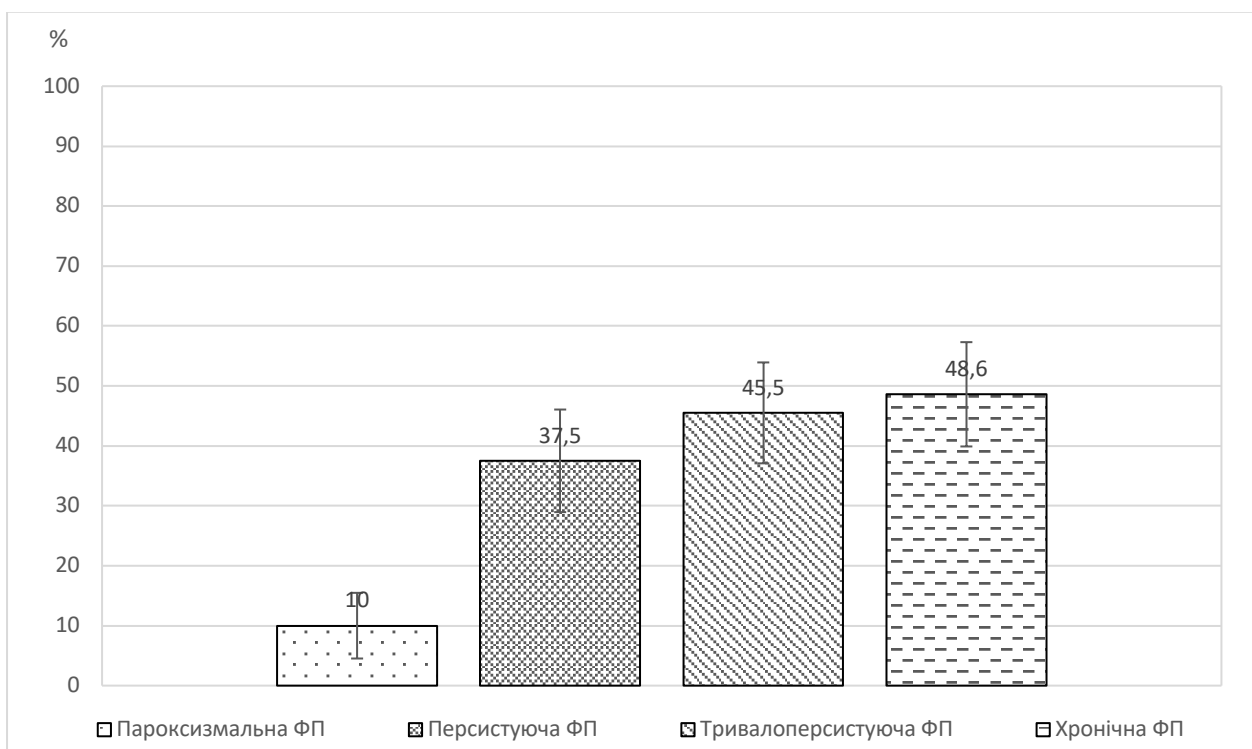


Рис. 4.27. Повторні оперативні втручання

Повторні втручання проводилися у зв'язку з рецидивом ФП; виникненням типового тріпотіння передсердь, лівопередсердного тріпотіння; частій передсердної екстрасистоїї (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Кількість повторних катетерних абляцій, %

Показник	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33
Перше повторне втручання, n	9	12	15	17
Друге повторне втручання, n	-	3	5	7
Третє повторне втручання, n	-	-	2	2
Фібриляція передсердь, n	7	8	7	10
Лівопередсердне тріпотіння, n	2	4	8	7
Усі повторні втручання, %	30	46,9	62,9	74,3

Примітка. * – групи порівняння

Такі ускладнення, як гостре порушення мозкового кровообігу, атріоезофагіальна фістула, клінічно виражений стеноз легневих вен, не спостерігалися нами в жодному випадку. Гемоперикард виник у 3 (2,3 %) пацієнтів, артеріовенозна фістула – у 4 (3,1 %) та гематоми у місці пункції – в 11 (8,4 %) хворих. Достовірної відмінності за групами не спостерігалось.

4.8 Ефективність оперативного втручання

Для встановлення ефективності оперативних втручань було проведено аналіз пацієнтів з пароксизмальною, персистуючою, тривало персистуючою та хронічною формами ФП згідно із запропонованою вище класифікацією (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Ефективність катетерної радіочастотної абляції при різних формах фібриляції передсердь, абс. (%)

Клас ефективності	Пароксизмальна ФП, n=30	Персистуюча ФП, n=32	Тривало персистуюча ФП, n=35	Хронічна ФП, n=33
Клас 1	14 (46,7)	12 (37,5)	9 (25,7)	7 (21,2)
Клас 2	5 (16,7)	5 (15,6)	5 (15,2)	4 (12,1)
Клас 3	2 (6,7)	2 (6,3)	4 (9,1)	3 (9,1)
Клас 4	9 (30)	12 (37,5)	15 (45,5)	17 (51,5)
Клас 5	0	1 (3,1)	2 (6,1)	2 (6,1)

Проведений аналіз показав, що найбільшу ефективність від КРЧА мали пацієнти з пароксизмальною формою ФП.

Так, абсолютна ефективність процедури у цій групі пацієнтів (клас 1) сягала 46,7 %. Відносна ефективність (клас 2) становила 16,7 %. Модифікація аритмії

(клас 3) відзначалась у 6,7 % пацієнтів. Відсутність ефекту від процедури (клас 4) мали 30 % пацієнтів, проаритмогенного ефекту (клас 5) не мав жодний з пацієнтів (рис. 4.28).

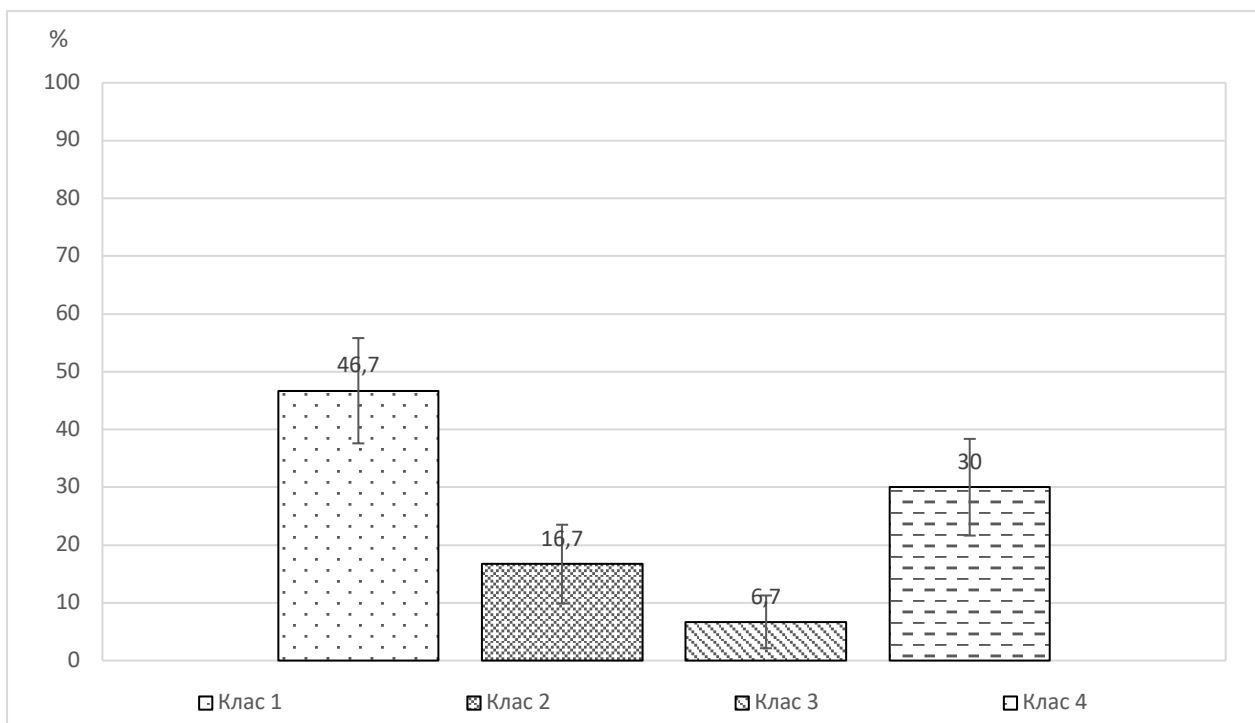


Рис. 4.28 Ефективність катетерної радіочастотної абляції у пацієнтів з пароксизмальною формою фібриляції передсердь

У підгрупі пацієнтів з персистоючою формою ФП абсолютна ефективність (клас 1) становила 37,5 %. Відносна ефективність (клас 2) – 15,6 %. Модифікація аритмії (клас 3) відзначалась у 6,3 % пацієнтів. Відсутність ефекту від процедури (клас 4) мали 37,5 % пацієнтів. Проаритмогенний ефект (клас 5) відмічено у 3,1 % пацієнтів (рис. 4.29).

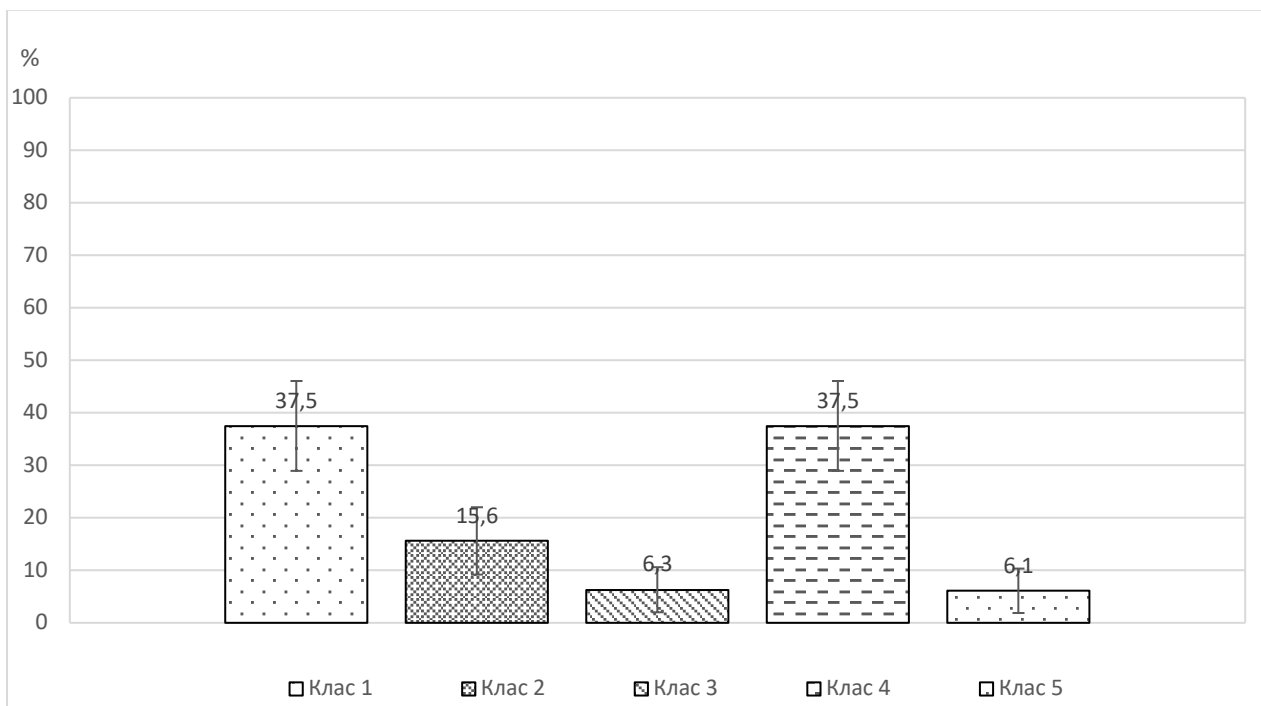


Рис. 4.29 Ефективність катетерної радіочастотної абляції у пацієнтів з персистуючою формою фібриляції передсердь

У підгрупі пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП абсолютна ефективність (клас 1) становила 24,2 %. Відносна ефективність (клас 2) – 15,2 %. Модифікація аритмії (клас 3) відзначалась у 9,1 % пацієнтів. Відсутність ефекту від процедури (клас 4) мали 45,5 % пацієнтів. Проаритмогенний ефект (клас 5) зареєстровано у 6,1 % пацієнтів (рис. 4.30).

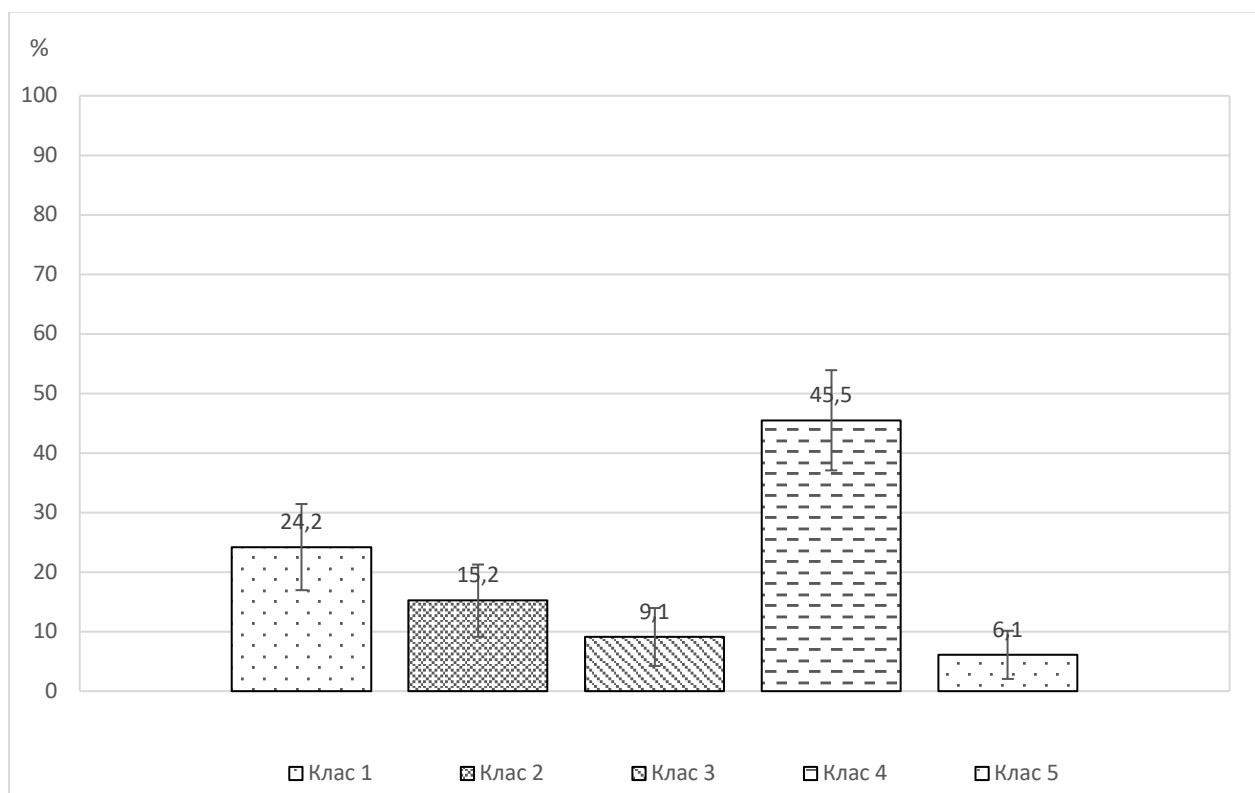


Рис. 4.30 Ефективність катетерної радіочастотної абляції у пацієнтів з тривало персистуючою формою фібриляції передсердь

Найменша ефективність відмічена в групі з хронічною формою ФП. Абсолютна ефективність процедури (клас 1) у цій групі становила 22,9 %. Відносна ефективність (клас 2) дорівнювала 11,4 %. Модифікація аритмії (клас 3) відзначалась у 11,4 % пацієнтів. Відсутність ефекту від процедури (клас 4) мали 48,6 % пацієнтів. Проаритмогенний ефект виявлено у 5,7 % пацієнтів (рис. 4.31).

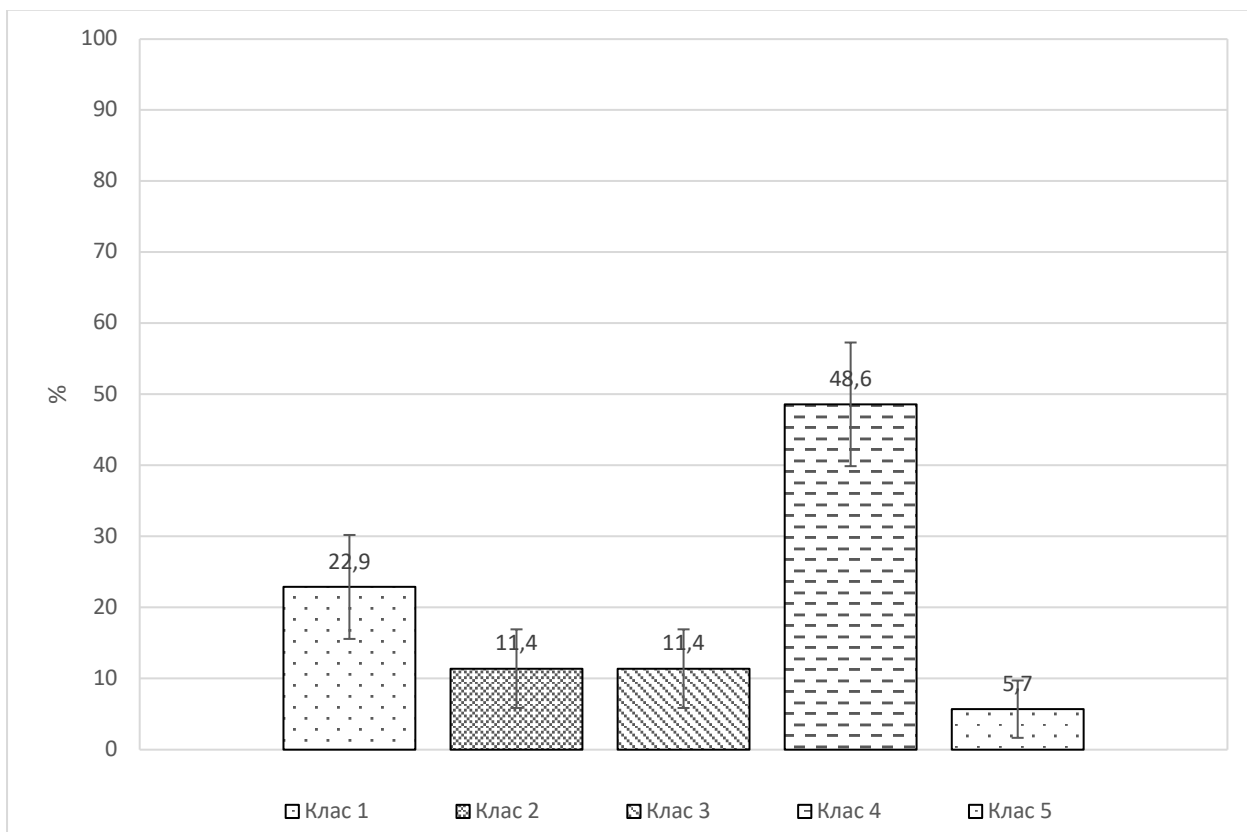


Рис. 4.31 Ефективність катетерної радіочастотної абляції у пацієнтів з хронічною формою фібриляції передсердь

Отже, у 130 пацієнтів виконано 202 операції. З урахуванням їхньої ефективності остаточні результати КРЧА фібриляції передсердь були переглянуті.

Абсолютна сумарна ефективність радіочастотних катетерних абляцій за різними формами ФП (клас 1) зареєстрована у 42 (32,3 %) хворих, відносна (клас 2) – у 19 (14,6 %) хворих, модифікація аритмії (клас 3) – у 11 (8,5 %) пацієнтів, відсутність ефекту (клас 4) мали 53 (40,8 %) пацієнти і проаритмогенний ефект (клас 5) становив 5 (3,8 %) випадків. Середній клас ефективності дорівнював $(1,59 \pm 0,12)$ бала (рис. 4.32).

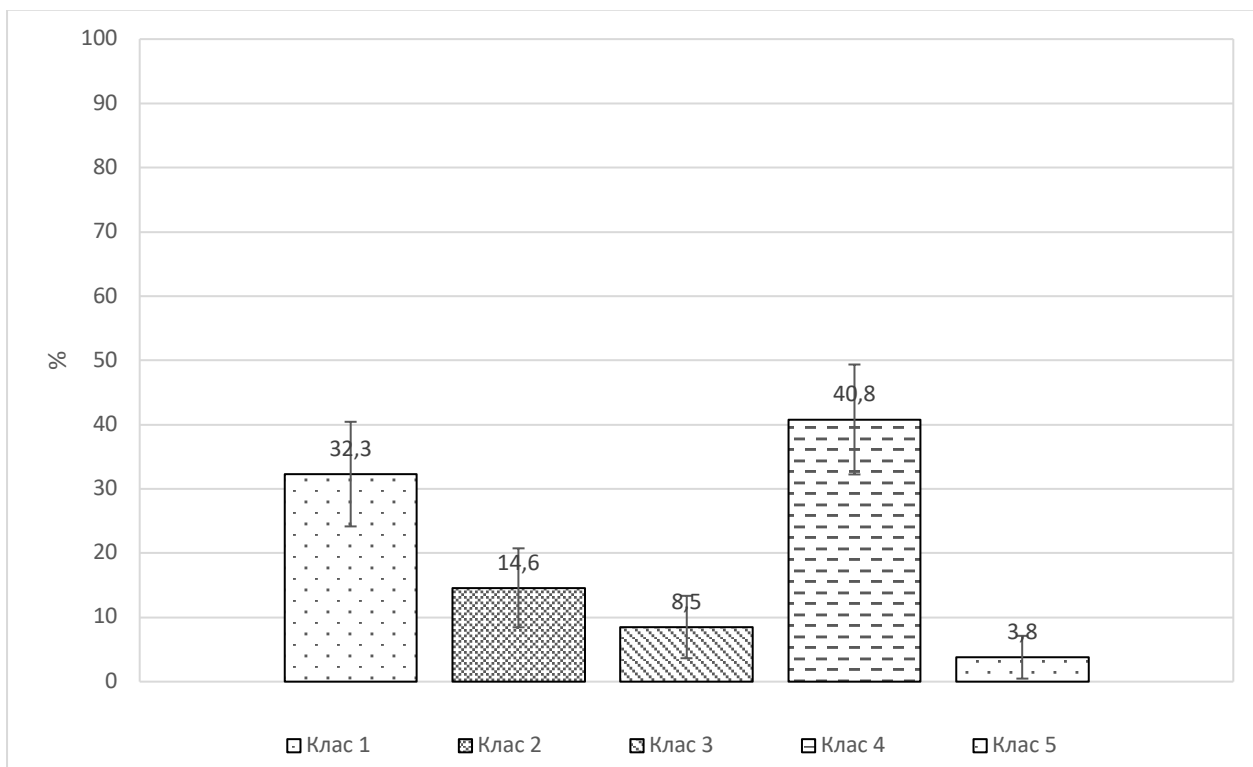


Рис. 4.32 Загальна ефективність катетерної радіочастотної абляції

Таким чином, повторні процедури сприяли додатковому підвищенню ефективності на 22,3 % ($p < 0,01$). Загальна кількість ефективних результатів (1–3 класи) сягала 77,7 % при абсолютній ефективності 32,3 %. Антиаритмічні препарати приймали 88 (67,7 %) пацієнтів.

4.9 Предиктори рецидиву фібриляції передсердь

Для оцінки можливих причин неефективності КРЧА ФП проводився аналіз факторів, що впливають на віддалений результат операції, як-от: вік пацієнта, форма аритмії, супровідна кардіальна патологія серця, маркери запалення і фіброзу, досвід хірургічного центру, інші клінічні фактори (конституція, тривалість анамнезу ФП, розміри порожнин серця, макроанатомія легеневих вен, наявність ранніх рецидивів ФП у післяопераційному періоді).

Для виявлення можливих причин неефективності виконаних втручань було проведено аналіз лікування 130 пацієнтів з різними формами ФП. Перша група (група I) – 72 (55,4 %) пацієнти, у яких КРЧА була ефективною (1, 2 і 3-й класи ефективності) протягом одного року після втручання. Відзначались:

відсутність ФП протягом усього періоду спостереження, зменшення кількості пароксизмів ФП:

- поліпшення процесу їхнього купірування до рівня, що не потребує постійного прийому ААП;
- покращання клінічного стану на тлі ААТ, що виражається у трансформації тривало персистуючої форми ФП у пароксизмальну;
- уповільнення кількості пароксизмів ФП на фоні прийому ААП;
- ізольоване поліпшення процесу купірування пароксизмів, що дозволяло усувати напад у більш короткі терміни, найчастіше в амбулаторних умовах.

Друга група (група II) – 58 (44,6 %) пацієнтів (4, 5-й клас ефективності). Протягом найближчого року у цих пацієнтів був відсутній ефект від виконаної КРЧА, відзначались:

- відсутність достовірних клінічних змін;
- загострення аритмії у вигляді почастішання і подовження пароксизмів до безперервно-рецидивної форми;
- зникнення ефекту антиаритмічної терапії;
- погіршення процесу лікування.

Усіх пацієнти групи II в подальшому піддавали повторним процедурам за різними технологіями (табл. 4.7).

Аналіз отриманих даних показав тенденцію до підвищення віку в групі пацієнтів з рецидивом ФП, дані статистично не достовірні. Так, вік пацієнтів варіював від 43 до 69 років – $(57,1 \pm 12,0)$ року в групі I і від 52 до 77 років – $(59,3 \pm 11,0)$ року в групі II ($p > 0,05$).

Також не виявлено значних відмінностей у розподілі пацієнтів за гендерною належністю. Процентне співвідношення чоловіків і жінок було приблизно однаковим – 57 (79,2 %) чоловіків у групі I і 43 (74,1 %) чоловіки в групі II ($p > 0,05$).

При порівнянні ІМТ обох груп: (29 ± 6) кг/м² група I і (33 ± 6) кг/м² група II – простежується тенденція до підвищення даного показника у пацієнтів

групи II. Гіперстенічна конституція – ІМТ>40 кг/м² (p=0,0011) переважно спостеріглася у пацієнтів групи II.

Таблиця 4.7

Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Група I, n=72	Група II, n=58	p
Середній вік, років	57,1±12,0	59,3±11,0	>0,05
Чоловіки, n (%)	57 (79,2)	43 (74,1)	>0,05
ІМТ, кг/м ²	29±6	33±6	>0,05
Тривалість ФП, років	3,3±0,9	5,2±1,4	>0,05
Пароксизмальна ФП, n (%)	21 (29,2)	9 (15,5)	>0,05
Персистуюча ФП, n (%)	19 (26,4)	13 (22,4)	>0,05
Тривало персистуюча ФП, n (%)	18 (25)	17 (29,3)	>0,05
Хронічна ФП, n (%)	14 (19,4)	19 (32,8)	>0,05
Без кардіальної патології, n (%)	19 (26,4)	0 (0)	>0,05
АГ, n (%)	45 (62,5)	38 (65,5)	>0,05
ІХС, n (%)	7 (9,7)	10 (17,2)	<0,05
ІХС + АГ, n (%)	1 (1,4)	10 (17,2)	<0,05
Гіперліпідемія, n (%)	21 (29,2)	37 (63,8)	<0,05
Лінійні розміри ЛП, см	3,9±0,7	5,8±0,7	<0,05
Об'єм ЛП, мл	92±5	127±6	<0,05
ФВ, %	57±9	54±8	<0,05
ММП-9, нг/мл	186,0±26,9	241,0±23,4	<0,05
ТІМП-1, нг/мл	140,6±40,3	152,7±44,9	<0,05
РІСР, нг/мл	92,5±24,4	164,4±28,8	<0,05
СРП, мг/л	1,9±0,9	2,9±1,0	<0,05
ФНП-α, пг/мл	4,5±2,7	6,8±4,0	<0,05
ІЛ-6, пг/мл	4,6±2,9	7,4±4,5	<0,05

Проведений аналіз тривалості і форми ФП показав, що найбільшу тривалість мали пацієнти групи II – $(5,2 \pm 1,4)$ року, порівняно з пацієнтами групи I – $(3,3 \pm 0,9)$ року.

Пароксизмальна форма ФП спостерігалася у 21 (29,2 %) пацієнта групи з відсутністю рецидиву ФП і 9 (15,5 %) пацієнтів групи з рецидивом ФП. Тривалість нападів становила від 35 хв до 7 діб – $(10,1 \pm 3,9)$ год з періодом відсутності нападів від 2 год до 55 діб – $(5,9 \pm 3,9)$ доби. Частка ФП (відсоток існування ФП протягом місяця) дорівнювала $(4,02 \pm 2,90)$ % в групі I і $(4,33 \pm 2,50)$ % в групі II ($p > 0,05$).

Персистуючу форму ФП мали 19 (26,4 %) пацієнтів групи I і 13 (22,4 %) пацієнтів групи II. Тривалість пароксизмів становила від 7 діб до 10 міс. – $(5,1 \pm 2,9)$ міс. при міжнападному періоді від 1 доби до 3 міс. – $(1,9 \pm 0,9)$ міс. Частка ФП (відсоток існування ФП протягом місяця) дорівнювала $(42,7 \pm 12,9)$ % у групі I і $(67,3 \pm 16,5)$ % у групі II ($p > 0,05$).

Тривало персистуюча форма ФП відзначалася у 18 (25 %) пацієнтів групи I і 17 (29,3 %) пацієнтів групи II з тривалістю нападу $(13,5 \pm 3,1)$ міс. і $(14,2 \pm 3,9)$ міс. відповідно ($p > 0,05$).

Хронічна ФП спостерігалася у 14 (19,4 %) пацієнтів групи I і 19 (32,8 %) пацієнтів групи II з тривалістю $(18,5 \pm 4,2)$ міс. та $(9,2 \pm 4,6)$ міс. відповідно ($p > 0,05$).

Таким чином, аритмічний анамнез більше 10 років ($p = 0,007$) і хронізація аритмічного процесу є незалежними предикторами для прийняття рішення про необхідність проведення оперативного втручання і подальшої оцінки післяопераційного періоду.

Тенденція до зниження ефективності оперативного втручання спостерігалася у пацієнтів з наявною супровідною патологією серця. Поєднання АГ з ФП мали 38 (65,5 %) пацієнтів групи II порівняно з 45 (62,5 %) хворими групи I, що не мали рецидиву.

Супровідна коронарна патологія серця значно збільшувала відсоток рецидиву ФП після проведеного оперативного втручання, проте при дослідженні

в дану групу були включені тільки пацієнти з хірургічно незначними атеросклеротичними ураженнями коронарних артерій, або ті, що перенесли реваскуляризацію міокарда (операція черезшкірна транслюмінальна коронарна ангіопластика зі стентуванням не раніше 6 міс. до КРЧА), тому в отриманих результатах ми не можемо оцінювати всю патологію ІХС в цілому. Однак навіть при аналізі цієї групи пацієнтів відзначена тенденція до більш частої появи рецидивів ФП з 7 (9,7 %) випадків у групі I до 10 (17,2 %) у групі II.

Поєднання ІХС з АГ знижує загальну ефективність оперативного втручання, підвищуючи відсоток рецидивів у післяопераційному періоді. У групі I поєднання ІХС з АГ спостерігалось в 1 (1,4 %) пацієнта, тимчасом як у групі II поєднання даних патологій мали 10 (17,2 %) хворих.

Гіперліпідемія (рівень загального холестерину крові більше 5,0 ммоль/л) спостерігалася у 37 (63,8 %) пацієнтів з рецидивами ФП порівняно з 21 (29,2 %), що не мали рецидиву.

Аналіз ЕхоКГ параметрів ЛП показав, що пацієнти з об'ємом ЛП понад 121 мл ($r=0,69$; $p=0,012$) і його розміром більше 51 мм ($p=0,02$) мають підвищену схильність до рецидиву ФП у післяопераційному періоді. Так, об'єм ЛП у групі I становив (92 ± 5) мл порівняно з групою II – (127 ± 6) мл. Також було відзначено зниження ФВ ЛШ у пацієнтів з подальшим рецидивом ФП після проведеного оперативного втручання (57 ± 9 – група I і 54 ± 8 – група II).

При порівнянні двох груп за рівнем факторів фіброзу і запалення виявлені такі тенденції.

Рівень ММП-9 був вищим у групі пацієнтів з післяопераційним рецидивом ФП. Так, у групі I рівень ММП-9 становив $(186,0\pm 26,9)$ нг/мл порівняно з групою II – $(241,0\pm 23,4)$ нг/мл ($p<0,05$).

Рівні ТІМП-1 і РІСР також істотно відрізнялися в досліджуваних групах, з тенденцією до підвищення в групі з післяопераційним рецидивом ФП. Так, рівень ТІМП-1 у групі I становив $(140,6\pm 40,3)$ нг/мл порівняно з групою II –

(152,7±44,9) нг/мл ($p<0,05$), а рівень РІСР – (92,5±24,4) нг/мл і (164,4±28,8) нг/мл відповідно ($p<0,05$).

Маркери запалення (СРП, ФНП- α , ІЛ-6) також мали суттєві відмінності між групами, з тенденцією до підвищення в групі з післяопераційним рецидивом ФП. Таким чином, рівень СРП у групі I дорівнював (1,9±0,9) мг/л порівняно з групою II – (2,91±1,30) мг/л ($p<0,05$). Рівень ФНП- α в групах I і II становив (4,5±1,1) пг/мл і (6,8±1,3) пг/мл відповідно ($p<0,05$).

Рівень ІЛ-6 також був істотно вищим у групі пацієнтів з післяопераційним рецидивом ФП. Так, у групі I рівень ІЛ-6 сягав (4,6±1,4) пг/мл порівняно з групою II – (7,4±1,5) пг/мл.

Слід зазначити відсутність достовірних відмінностей між групами за статтю, віком, особливостями проведеної медикаментозної терапії в розвитку пізніх рецидивів ФП у післяопераційному періоді.

Структура процедури ЕМЕС представлена у табл. 4.8.

Таблиця 4.8

Структура процедури етапної модифікації електрофізіологічного субстрату, абс. (%)

Показник	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП	Разом
Ізоляція вічок ЛВ	30 (100)	32 (100)	35 (100)	33 (100)	130 (100)
Дах ЛП	9 (30)	28 (87,5)	34 (97,1)	33 (100)	104 (80)
Мітральний перешийок	-	13 (40,6)	33 (94,3)	32 (97)	78,0 (60)
Коронарний синус, МПП, ЗС	-	-	21 (60)	28 (84,8)	49,0 (37,7)
КФА	-	-	14 (40)	17 (51,5)	31,0 (23,8)

Першим етапом усім 130 (100 %) пацієнтам була виконана ізоляція вічок легеневих вен за методикою С. Рарроне.

Другим етапом 104 (80 %) пацієнтам створювалася лінія між ізольованими колекторами по даху ЛП. У дану групу увійшли 9 (30 %) пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, 28 (87,5 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, 34 (97,1 %) пацієнти з тривало персистуючою формою ФП та 33 (100 %) хворих з хронічною формою ФП (рис. 4.33).

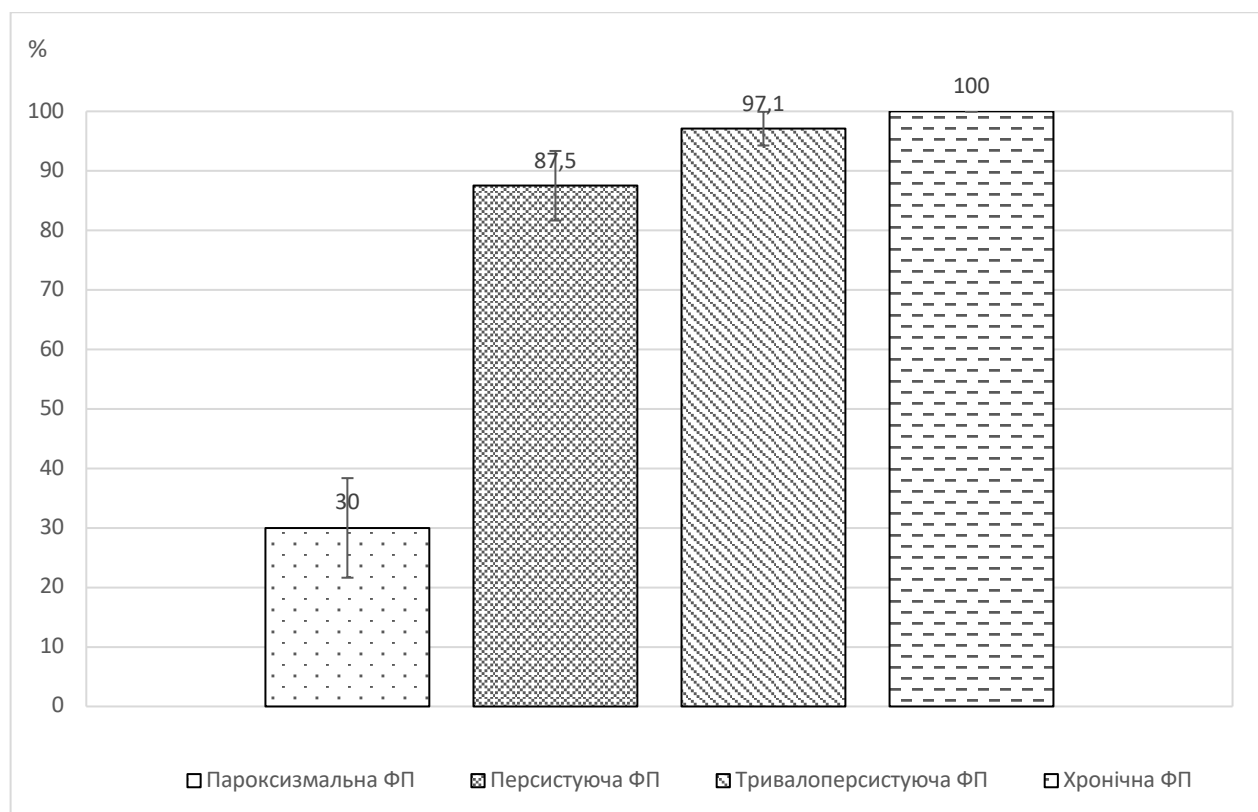


Рис. 4.33 Лінійна абляція даху лівого передсердя

Третім етапом 78 (60 %) пацієнтам виконана абляція лівопередсердного мітрального перешийка від фіброзного кільця мітрального клапана до нижнього полюса лівого колектора. Дану групу утворили 13 (40,6 %) пацієнтів з персистуючою формою ФП, 33 (94,3 %) пацієнти з тривало персистуючою формою ФП та 32 (97 %) пацієнти з хронічною формою ФП (рис. 4.34).

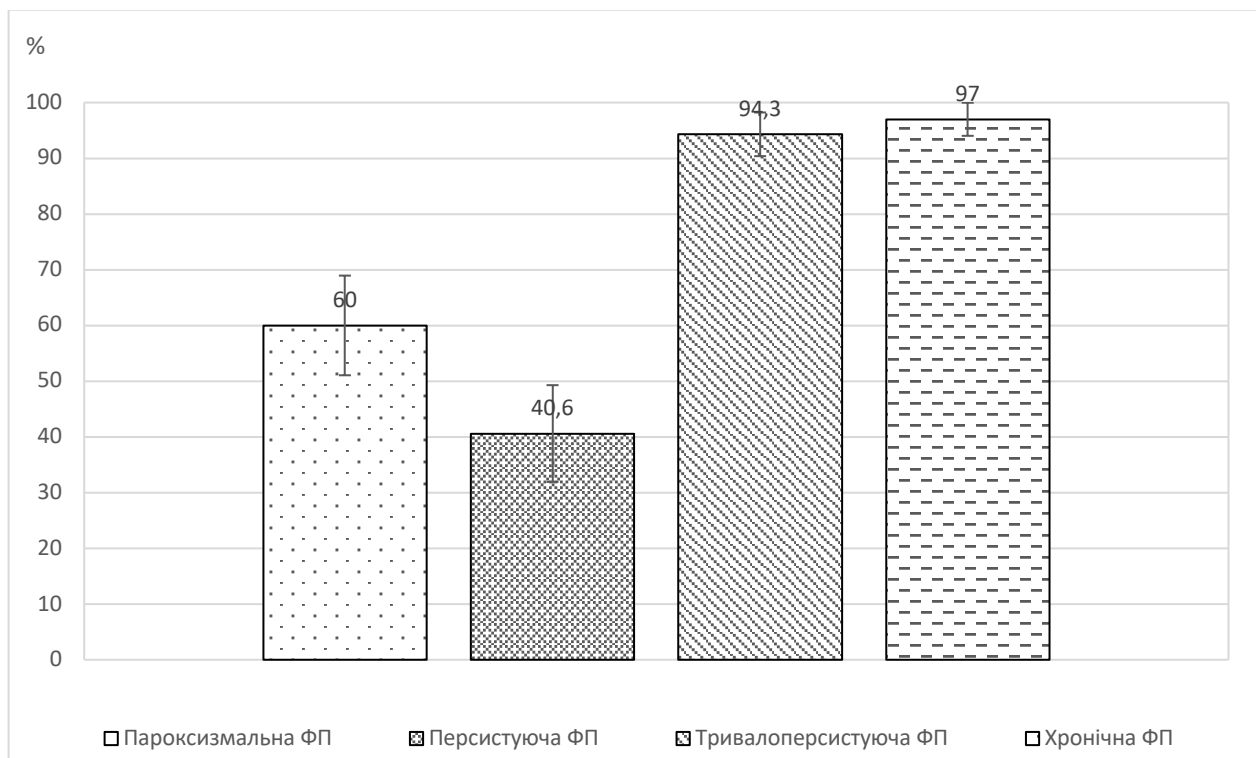


Рис. 4.34 Абляція мітрального перешийка лівого передсердя

Четвертим етапом 49 (37,7 %) пацієнтам виконували додаткові абляції по передній і задній стінках ЛП, ендо- й епікардіально на коронарному синусі. Дана група складалася з 21 (60 %) пацієнта з тривало персистуючою формою ФП та 28 (84,8 %) пацієнтів з хронічною формою ФП (рис. 4.35).

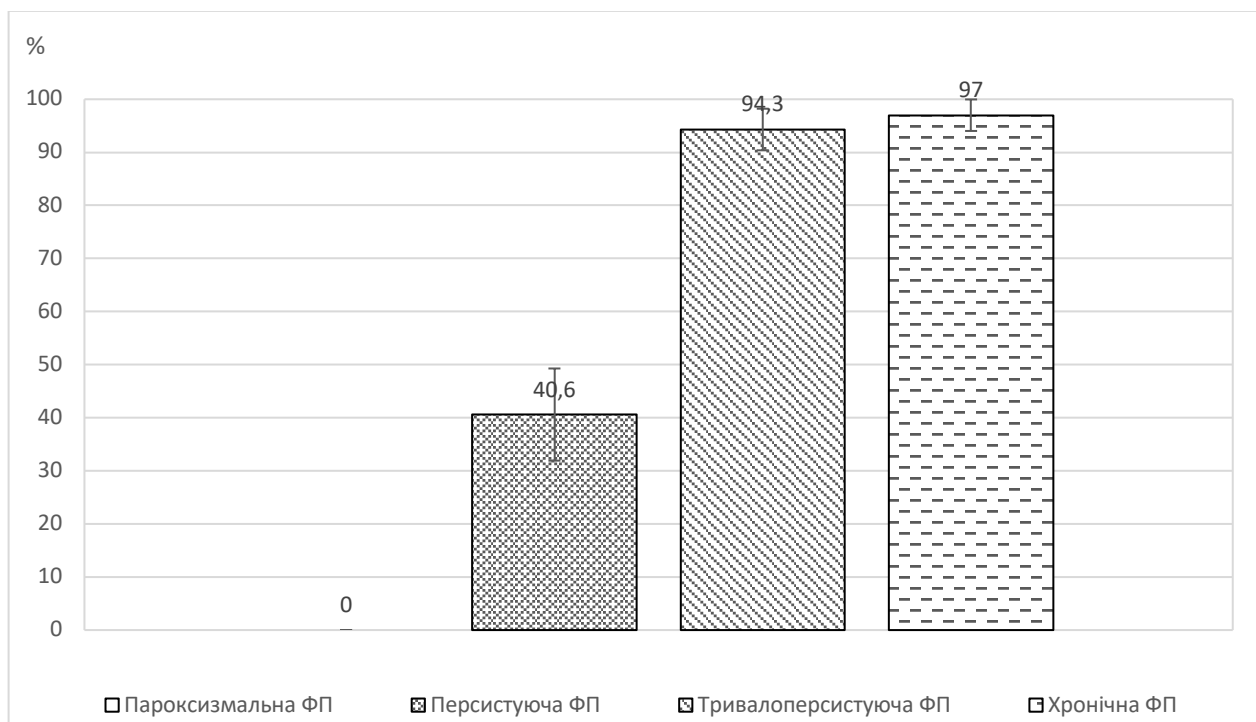


Рис. 4.35 Абляція по передній і задній стінках лівого передсердя

П'ятим етапом у 31 (23,8 %) пацієнта була виконана абляція зон КФА. До цієї групи увійшли 14 (40 %) пацієнтів з тривало персистоючою формою ФП і 17 (51,5 %) пацієнтів з хронічною формою ФП (рис. 4.36).

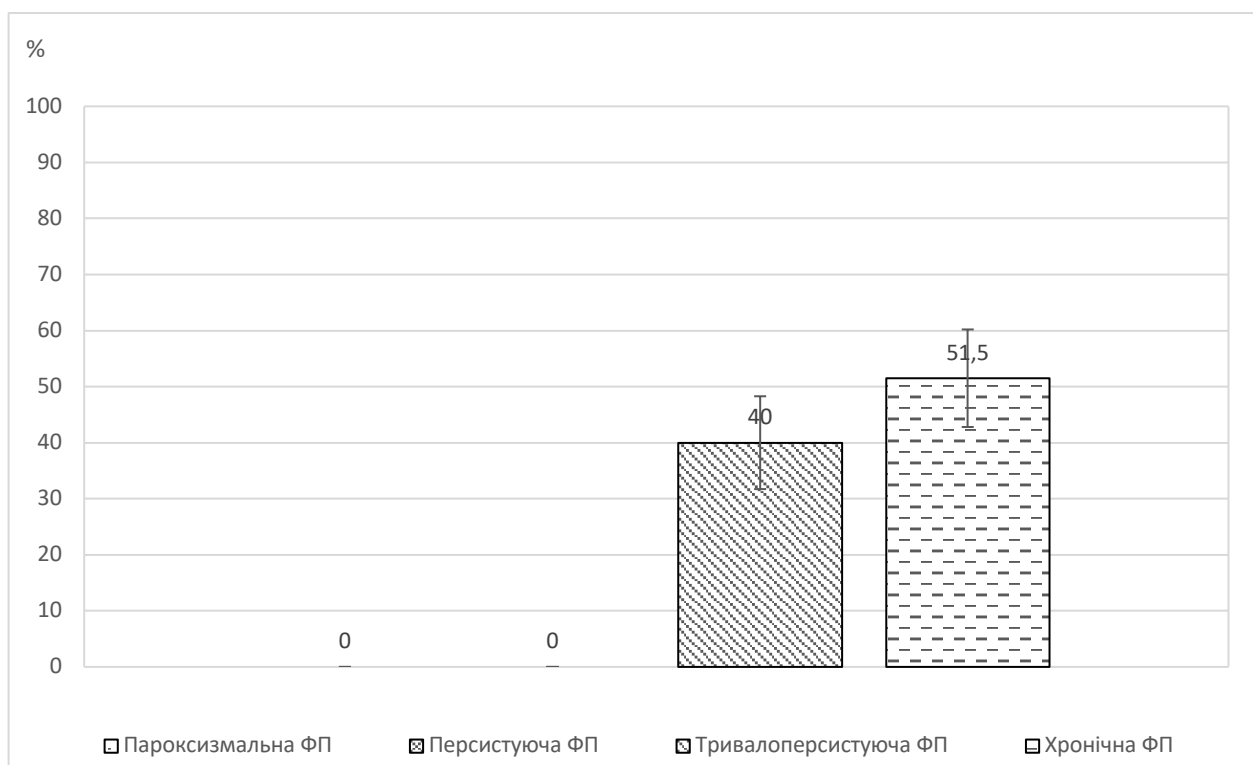


Рис. 4.36 Абляція зон комплексної фракціонованої активності

Пацієнти продовжували приймати варфарин протягом місяця після абляції, а також антиаритмічні препарати (кордарон, соталол) протягом 3 міс. потому. Після закінчення цього часу ААТ продовжували лише у пацієнтів, у яких тривали напади ФП; у цих же випадках вирішувалося питання про повторну абляцію. Контрольними точками для післяопераційного спостереження служили терміни: через 3, 6, 12 міс. і два роки після процедури.

Результати дослідження, отримані при спостереженні протягом від 5 до 41 міс. ($(16,9 \pm 2,2)$ міс.), представлені в табл. 4.9.

Проведено клінічну характеристику I і II груп пацієнтів після виконання радіочастотної абляції.

Класу 1 ефективності відповідали 42 (32,3 %) пацієнти, класу 2 – 19 (14,6 %) пацієнтів, класу 3 – 9 (6,9 %) пацієнтів, класу 4 – 54 (41,5 %) пацієнти і класу 5 – 6 (4,6 %) пацієнтів.

Таблиця 4.9

Клас ефективності лікування, абс. (%)

Показник	Пароксизмальна ФП	Персистуюча ФП	Тривало персистуюча ФП	Хронічна ФП	Разом
Клас 1	14 (46,7)	12 (37,5)	9 (25,7)	7 (21,2)	42 (32,3)
Клас 2	5 (16,7)	5 (15,6)	5 (14,3)	4 (12,1)	19 (14,6)
Клас 3	2 (6,7)	2 (6,3)	3 (8,6)	2 (6,1)	9 (6,9)
Клас 4	9 (30)	12 (37,5)	16 (45,7)	17 (51,5)	54 (41,5)
Клас 5	-	1 (3,1)	2 (5,7)	3 (9,1)	6 (4,6)

У пацієнтів після 60 років, як і у хворих молодшого віку, відзначено значний регрес клінічної симптоматики. Інтраопераційні та клінічні післяопераційні показники не досягли статистично значущих відмінностей між групами.

Отже, у пацієнтів з ФП після 60 років ефективність і безпека катетерної абляції порівнянна із хворими більш молодого віку. Віковий критерій не є предиктором неефективності КРЧА при фібриляції передсердь за наявності пароксизмальної або хронічної форми ФП, медикаментозної рефрактерності та за відсутності грубої супровідної, а також тяжкої кардіальної патології у пацієнтів похилого віку.

4.10 Оцінка ефективності катетерної радіочастотної абляції фібриляції передсердь

Аналізуючи перебіг раннього післяопераційного періоду у пацієнтів, що перенесли КРЧА з приводу ФП, слід відмітити значну кількість епізодів ФП (до 11,5 %) в період з другої доби післяопераційного періоду і до 30 днів. У групі з пароксизмальною формою ФП відсоток раннього рецидиву був мінімальним і становив 2 (6,7 %) випадки. Дещо більшим був відсоток рецидиву в групі з

персистуючою формою ФП – 3 (9,4 %) випадки. Найбільша кількість ранніх рецидивів відзначена у пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП – 5 (14,3 %) випадків та хронічною формою ФП – 5 (15,2 %) випадків.

У віддаленому післяопераційному періоді загальна кількість рецидивів становила 27,3 %. У групі з пароксизмальною формою ФП відсоток рецидиву був мінімальним – у 3 (10 %) випадках. Деяко більшим був відсоток рецидиву в групі з персистуючою формою ФП – 5 (15,6 %) пацієнтів. Найбільше рецидивів у віддаленому періоді відзначено у пацієнтів з тривало персистуючою формою ФП – 8 (22,9 %) пацієнтів і хронічною формою ФП – 9 (27,3 %) пацієнтів. У свою чергу, простежується залежність ефективності оперативного втручання від рівня сироваткових показників фіброзу і запалення.

Показник ММП-9 мав максимальні значення у групі з хронічною формою ФП і достовірно відрізнявся не тільки від групи порівняння, але і від пацієнтів з пароксизмальною, а також і з персистуючою формою ФП.

Рівень ТІМП-1 мав схожу залежність – він був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою та хронічною формами ФП, ніж у групі контролю та інших групах з патологією, при цьому найнижчі значення були в групі з пароксизмальною формою ФП.

Рівень РІСР також був достовірно вищим у групах з тривало персистуючою і хронічної формами ФП, ніж у групі контролю та інших групах з патологією, при цьому найвищі значення були в групі з хронічною формою ФП.

Рівень ФНП-α у досліджуваних групах достовірно відрізнявся від групи контролю. При зіставленні значень ФНП-α в групах з патологією пацієнти з тривало персистуючою і хронічної формами ФП значуще відрізнялися не тільки від групи контролю, а й від групи з пароксизмальною формою ФП.

У обстежених хворих рівень СРП значуще відрізнявся не тільки від контрольної групи, але і в групах між собою – з високим рівнем СРП були асоційовані пацієнти з тривало персистуючою і хронічною формами ФП.

Рівень ІЛ-6 також був достовірно вищим у всіх досліджуваних групах. Максимальні цифри відмічались у групах пацієнтів з тривало персистою та хронічною формами ФП.

Таким чином, незважаючи на мінімальну агресивність оперативного втручання у пацієнтів підгрупи з пароксизмальною формою ФП тривалість процедури, радіочастотного впливу, флюороскопії – $(121,4 \pm 15,8)$ хв; $(56,7 \pm 9,6)$ хв та $(4,2 \pm 1,9)$ хв на відміну від підгрупи з хронічною формою ФП, максимальний час досліджуваних показників у яких $(192,8 \pm 23,7)$ хв; $(97,9 \pm 15,3)$ хв та $(13,8 \pm 4,9)$ хв ($p < 0,005$), простежується тенденція до зниження ефективності інтраопераційного відновлення синусового ритму та підвищення рецидивів ФП у безпосередньому та віддаленому післяопераційному періодах у міру підвищення рівня сироваткових маркерів фіброзу та запалення.

4.11 Роль розмірів лівого передсердя в оцінці подальшого прогнозу ефективності катетерної радіочастотної абляції

Використання багатофакторного регресійного аналізу дозволило виділити такі фактори неефективності виконаної КРЧА за різними методиками:

- розмір ЛП понад 62 мм ($r=0,69$; $p=0,012$);
- розмір ЛП більше 57 мм у хворих до 45 років ($p=0,02$).

Отже, такий показник, як вихідні розміри ЛП, що визначаються за результатами ехокардіоскопії (ЕхоКС), повинні обов'язково враховуватися при відборі пацієнтів з фібриляцією передсердь для хірургічного лікування, вибору методики впливу і визначення прогнозу ефективності виконаної процедури.

Слід також враховувати наявність регресу порожнини передсердь, у пацієнтів, що перенесли КРЧА, в післяопераційному періоді. Цей факт важливий для визначення можливої етапності виконання РЧ-процедур, у найбільш тяжкої категорії пацієнтів з великими розмірами порожнини передсердь.

Для оцінки можливого регресу порожнини передсердь в післяопераційному періоді проведено дослідження, в якому всі пацієнти без рецидивів ФП продемонстрували:

- поліпшення скоротливості ЛП, яка оцінювалася за параметрами мітрального потоку за допомогою ефекту Допплера;
- значуще зменшення ($p < 0,05$) розмірів ЛП порівняно з доопераційним показником;
- трансезофагеальна ЕхоКГ показала відсутність високошвидкісного турбулентного потоку поблизу вічок ЛВ, наявність якого пов'язана зі стенозами цих вен.

У результаті проведеного дослідження виявлено, що розміри ЛП не значуще впливали на ефективність у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, у пацієнтів після КРЧА без ФП розмір становив $(39,8 \pm 5,2)$ мм і у пацієнтів з неповним ефектом з епізодами ФП у післяопераційному періоді – $(9,6 \pm 5,2)$ мм ($p < 0,05$). Тим же часом, у пацієнтів з постійною ФП ймовірність рецидиву ФП після операції була підвищена за наявності збільшення ЛП. Після КРЧА за наявності абсолютної ефективності й відсутності рецидивів розмір ЛП дорівнював $(40,3 \pm 4,5)$ мм, а у пацієнтів, у яких зберігались епізоди ФП в післяопераційному періоді, – $(46,8 \pm 6,7)$ мм ($p < 0,05$).

Отримані результати показують, що спричинене фібриляцією ремоделювання передсердь може бути оборотним після усунення ФП. Процеси зворотного анатомічного ремоделювання передсердь характеризувалися такими показниками:

1. Зменшення діаметра порожнини ЛП

У пацієнтів з пароксизмальною формою ФП після ефективної КРЧА діаметр ЛП зменшився на 13,3 % – $(34,5 \pm 5,6)$ мм порівняно з вихідними розмірами $(39,8 \pm 5,2)$ мм ($p < 0,05$). У пацієнтів, у яких не було досягнуто повного ефекту від операції і зберігалися пароксизми ФП, динаміка була не настільки вираженою, діаметр ЛП зменшився на 4,5 % – $(37,8 \pm 6,2)$ мм порівняно з вихідними розмірами $(39,6 \pm 5,2)$ мм ($p < 0,05$). У пацієнтів з хронічною формою ФП після ефективної

КРЧА діаметр ЛП зменшився на 12,9 % – $(35,1 \pm 4,9)$ мм порівняно з початковим розміром $(40,3 \pm 4,5)$ мм ($p < 0,05$). У пацієнтів, у яких зберігалися пароксизми ФП, діаметр ЛП зменшився тільки на 5,6 % – $(44,2 \pm 5,8)$ мм порівняно з вихідними розмірами $(46,8 \pm 6,7)$ мм ($p > 0,05$).

2. Поліпшення скоротливої здатності ЛП

У пацієнтів з пароксизмальною формою ФП після ефективної КРЧА пікова швидкість мітрального потоку збільшилася на 12,8 % – $(0,62 \pm 0,08)$ м/с порівняно з вихідними значеннями $(0,55 \pm 0,05)$ м/с ($p < 0,05$). У пацієнтів, у яких не було досягнуто повного ефекту від операції і зберігалися пароксизми ФП, позитивної динаміки не спостерігалось: $(0,56 \pm 0,09)$ м/с до операції і $(0,58 \pm 0,07)$ м/с після операції ($p > 0,05$). У пацієнтів з хронічною формою ФП після ефективної КРЧА пікова швидкість мітрального потоку становила $(0,59 \pm 0,09)$ м/с і $(0,48 \pm 0,08)$ м/с у пацієнтів, у яких зберігалися пароксизми ФП в післяопераційному періоді ($p < 0,05$).

3. Регрес розміру

У пацієнтів з вихідною дилатацією передсердя розмір ПП зменшився на $(4,1 \pm 0,5)$ мм, досягнувши, таким чином, нормальних значень у 28 (71,8 %) хворих.

Найбільша стабілізація розмірів передсердь відзначалася у більшості пацієнтів (90,1 %) до 6-го місяця після операції ($p < 0,05$).

Таким чином, розмір ЛП є значущим предиктором ефективності виконуваної КРЧА, повинен враховуватися при визначенні показань до хірургічного лікування ФП.

4.12 Оцінка ефективності якості життя

Результати численних рандомізованих досліджень показали необхідність керування об'єктивними вимірами ЯЖ у виборі адекватного методу лікування ФП [37, 47, 84, 144].

У зв'язку з цим, ми вивчили ЯЖ пацієнтів у досліджуваних групах, керуючись даними опитувальника SF-36. Отримані дані опитування перед лікуванням свідчать про значно більш низькі критерії ЯЖ, ніж у загальній популяції України.

Основну відмінність показала шкала фізичного функціонування (ФФ) і загальної захворюваності (ЗЗ). Так, у досліджуваній групі пацієнтів оцінка ФФ в середньому була нижчою на $(52,6 \pm 8,1)$ бала, ніж у загальній популяції ($p < 0,0011$), а оцінка перспектив свого лікування і ЗЗ – на $(44,2 \pm 9,3)$ бала ($p < 0,01$).

У віддаленому післяопераційному періоді показники ЯЖ пацієнтів з ФП прогресивно збільшувались протягом 6 міс. Необхідно враховувати, що на динаміку ЯЖ у хворих суттєво впливали рецидиви ФП або тріпотіння передсердь, необхідність повторних втручань та їхня ефективність. В оцінку ЯЖ на 6-му місяці включені пацієнти з повторними КРЧА, тому найбільш виражена динаміка була серед показників фізичного компонента здоров'я (рис. 4.37).

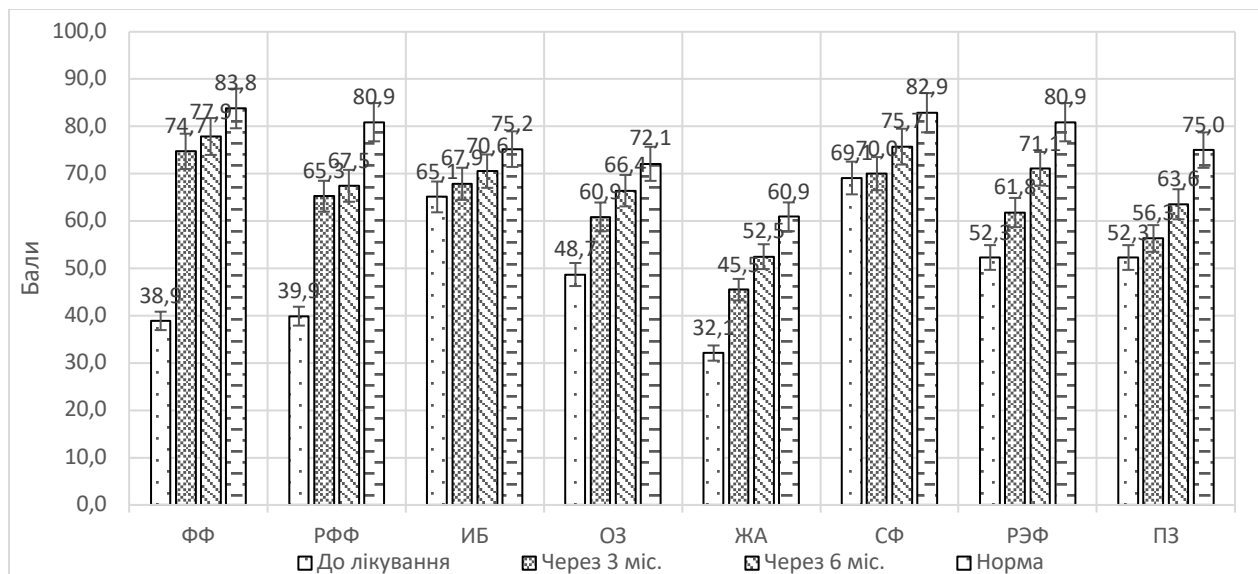


Рис. 4.37 Показники якості життя у пацієнтів з фібриляцією передсердь початково, через 3 та 6 міс. (усі групи): ФФ – фізичне функціонування; РФФ – рольове функціонування, зумовлене фізичним станом; ІБ – інтенсивність болю; ЗЗ – загальний стан здоров'я; ЖА – життєва активність; СФ – соціальне функціонування; РЭФ – рольове функціонування, зумовлене емоційним станом; ПЗ – психічне здоров'я

4.12.1 Фізичне функціонування (ФФ). Відображає ступінь, у якому фізичний стан обмежує виконання фізичних навантажень. Низькі показники за цією шкалою свідчать про те, що фізична активність пацієнта значно обмежується станом його здоров'я. Якщо показник фізичного функціонування становив 83,8 бала у здорових людей, то у пацієнтів із ФП до лікування – $(8,7 \pm 0,6)$ бала. При порівнянні з групою здорових ці показники були значно знижені, $p < 0,05$ (рис. 4.38).

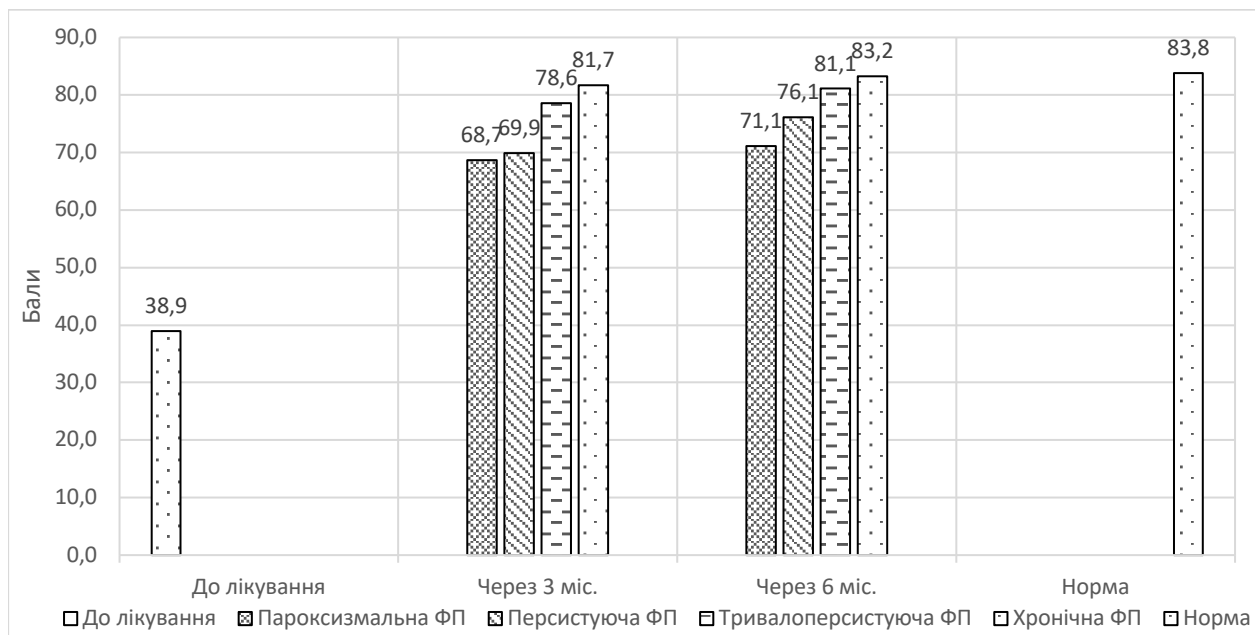


Рис. 4.38. Критерії фізичного функціонування (SF-36)

Через 3 міс. після процедури даний показник значуще зріс порівняно з доопераційними значеннями і становив $(67,4 \pm 0,8)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(68,7 \pm 0,9)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(78,3 \pm 0,8)$ бала для підгрупи з персистуючою формою ФП та $(81,9 \pm 0,9)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП ($p < 0,05$).

Через 6 міс. він дорівнював для підгрупи з хронічною формою – $(71,4 \pm 0,8)$ бала, тривало персистуючою формою – $(75,7 \pm 0,8)$ бала, персистуючою формою – $(81,4 \pm 1,1)$ бала та пароксизмальною формою – $(83,8 \pm 1,0)$, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

Фактично після усунення ФП показник ФФ наблизився до нормальних значень, через 6 міс. при порівнянні з групою здорових різниця була статистично не достовірною ($p > 0,05$).

4.12.2 Критерій рольового функціонування, зумовленого фізичним станом (РФФ). Відображає ступінь впливу фізичного стану на повсякденну діяльність пацієнта. Зниження цього показника свідчить про обмеження повсякденної діяльності за рахунок фізичного стану пацієнта.

Показник рольового функціонування становив 81,9 бала у здорових людей. Показник рольового функціонування у пацієнтів до абляції при порівнянні з групою здорових людей був низьким і становив $(39,7 \pm 0,6)$ бала, $p < 0,05$ (рис. 4.39).

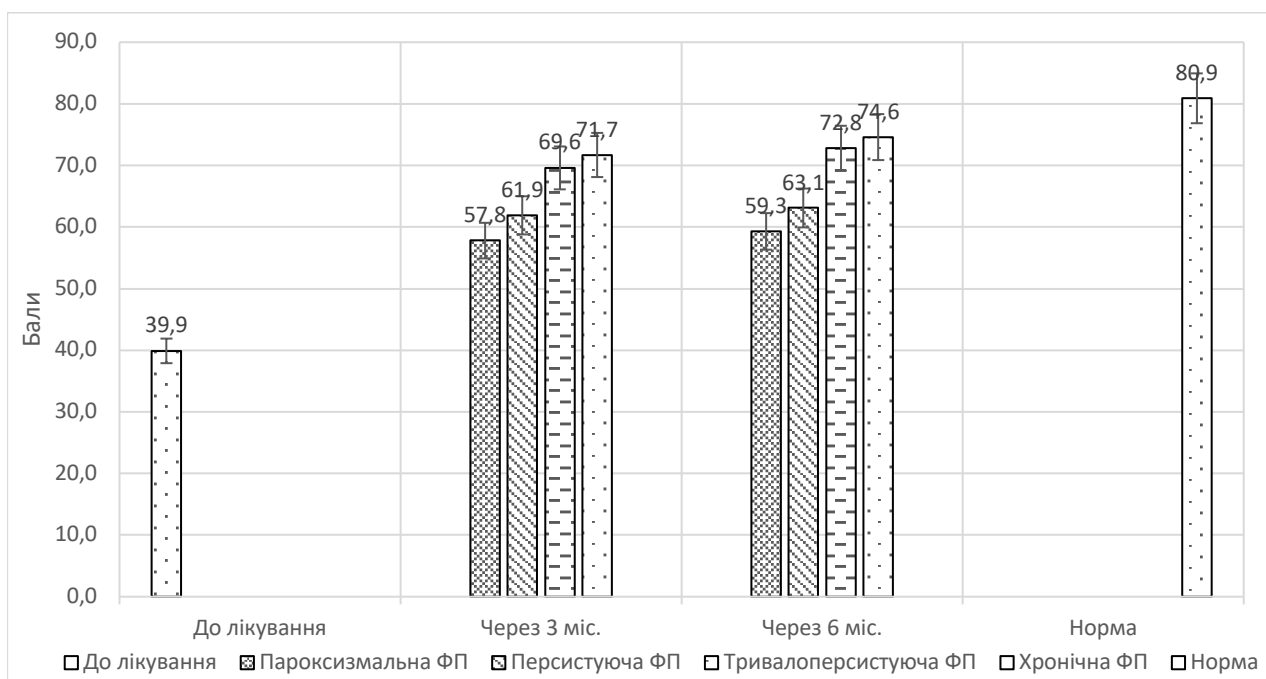


Рис. 4.39. Критерій рольового функціонування (SF-36)

Через 3 міс. після процедури даний показник значуще зріс порівняно з доопераційним значенням і дорівнював $(56,9 \pm 0,8)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(62,1 \pm 1,1)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(68,9 \pm 1,1)$ бала – для підгрупи з персистуючою формою ФП та $(70,4 \pm 1,2)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$). Через 6 міс. він становив для підгрупи з хронічною формою ФП $(59,7 \pm 0,9)$ бала, з тривало персистуючою формою ФП – $(63,9 \pm 1,2)$ бала, з персистуючою формою ФП – $(71,6 \pm 1,1)$ бала та $(73,9 \pm 1,1)$ бала

– для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

Після усунення ФП показник РФФ наблизився до показників здорової групи, однак нормальних значень не досягнуто ($p < 0,05$).

4.12.3 Критерій інтенсивності болю та його вплив на працездатність. Знижені показники даного критерію вказують на обмеження активності пацієнта у зв'язку з больовим ефектом. Так, у здорових людей критерій інтенсивності болю становив 74,3 бала, а у пацієнтів з ФП до оперативного втручання – $(65,7 \pm 0,9)$ бала (рис. 4.40).

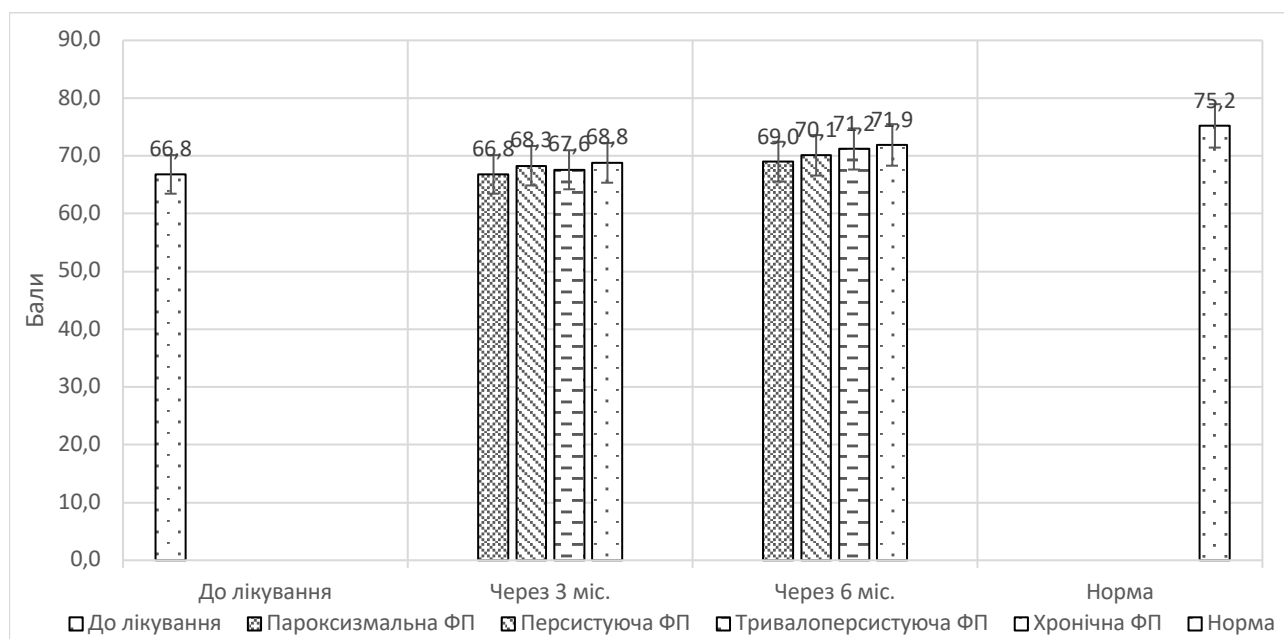


Рис. 4.40. Критерій інтенсивності болю (SF-36)

Через 3 міс. після процедури даний показник достовірно не відрізнявся порівняно з доопераційними значеннями і становив $(66,4 \pm 1,1)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(67,6 \pm 0,9)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(67,9 \pm 0,8)$ бала – для підгрупи з персистуючою формою ФП та $(68,4 \pm 1,0)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно не для всіх підгруп ($p > 0,05$). Через 6 міс. він дорівнював $(69,9 \pm 1,1)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(70,7 \pm 1,0)$ бала – для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(71,5 \pm 1,1)$ бала для підгрупи з персистуючою формою ФП та $(71,8 \pm 1,0)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно не для всіх підгруп ($p < 0,05$). Після усунення ФП

показник інтенсивності болю залишався на колишньому рівні та був порівняним з нормальними значеннями.

4.12.4 Критерій загального стану здоров'я. Оцінка пацієнтом власного стану здоров'я на даний період часу та перспективи подальшого лікування. Так, у здорових людей критерій загального стану здоров'я становив 72,7 бала, а у пацієнтів з ФП до оперативного втручання ($48,3 \pm 1,1$) бала. Порівнюючи з групою здорових людей, можна відзначити значне зниження даного критерію оцінки, $p < 0,05$ (рис. 4.41).

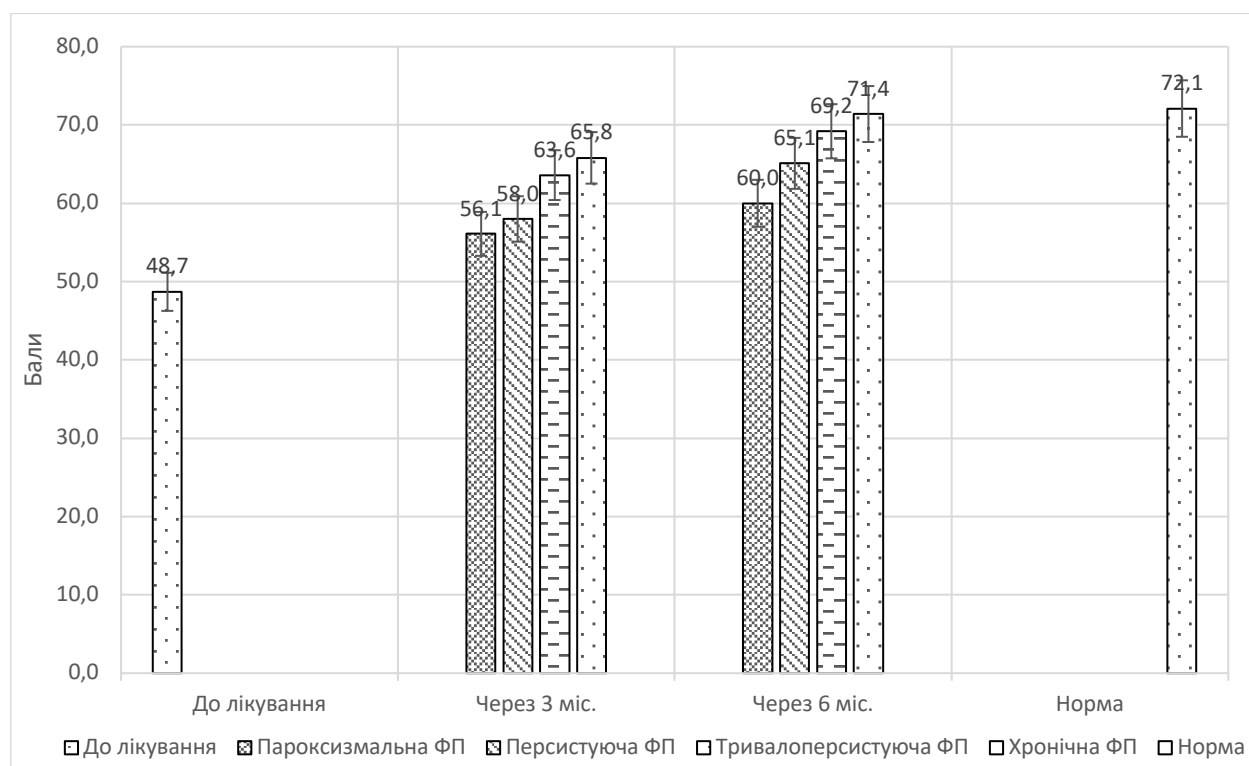


Рис. 4.41. Критерій загального стану здоров'я

Через 3 міс. після процедури даний показник становив ($59,5 \pm 0,9$) бала для підгрупи з хронічною формою ФП, ($58,3 \pm 0,6$) бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, ($63,2 \pm 0,8$) бала для підгрупи з персистуючою формою ФП та ($64,7 \pm 1,1$) бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$). Через 6 міс. він дорівнював для підгрупи з хронічною формою ФП ($61,4 \pm 1,1$) бала, для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП ($65,6 \pm 1,0$) бала, для підгрупи з персистуючою формою ФП ($69,9 \pm 1,1$) бала та для підгрупи з пароксизмальною формою ФП ($71,6 \pm 1,1$) бала, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

4.12.5 Критерій життєвої активності. Передбачає суб'єктивні відчуття, як-от: повнота сил і енергії або, навпаки, знесиленість. Низькі показники даного критерію свідчать про зниження життєвої активності пацієнта і переважно. Критерій життєвої активності становив 60,7 бала у здорових людей. У пацієнтів до лікування даний показник при порівнянні з групою здорових людей був значно знижений і становив $(31,6 \pm 0,7)$ бала, $p > 0,05$ (рис. 4.42).

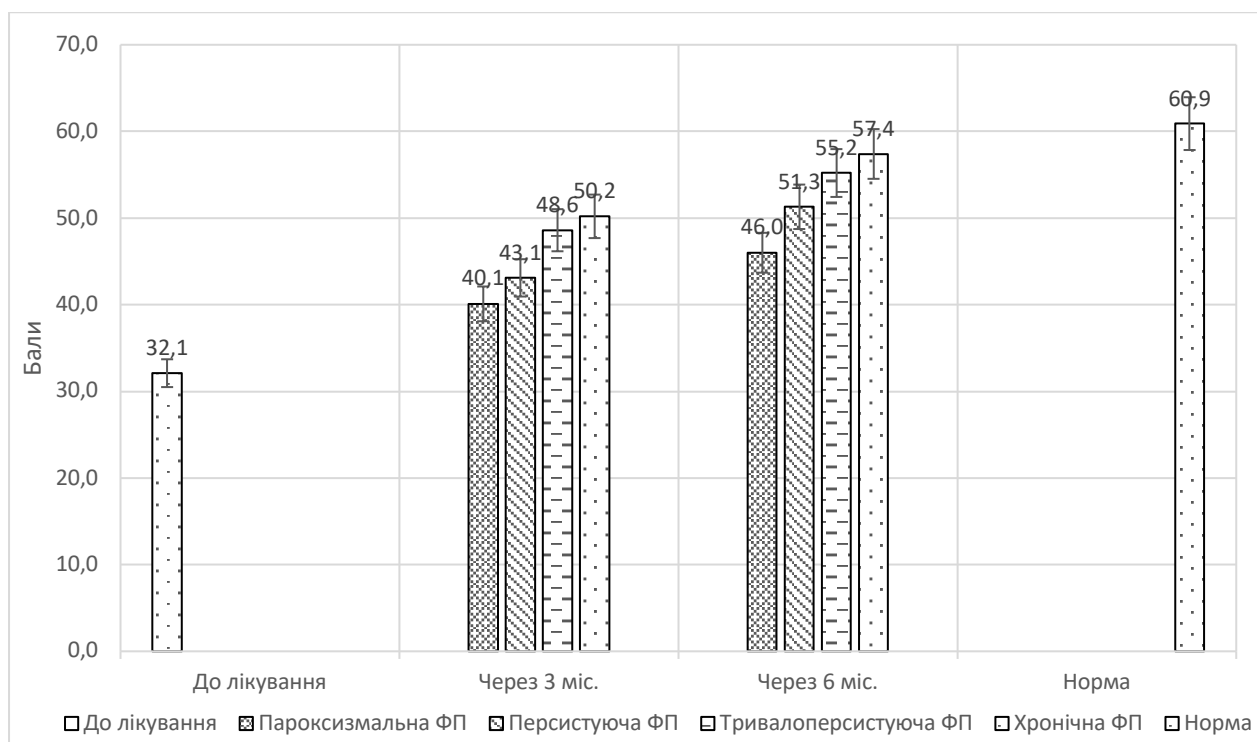


Рис. 4.42. Критерій життєвої активності

Через 3 міс. після процедури даний показник становив $(45,4 \pm 0,9)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(47,3 \pm 0,6)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(49,5 \pm 0,7)$ бала – з персистуючою формою ФП і $(51,1 \pm 1,3)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$). Через 6 міс. він становив для підгрупи з хронічною формою ФП $(48,9 \pm 1,1)$ бала, з тривало персистуючою формою ФП – $(51,6 \pm 1,4)$ бала, з персистуючою формою ФП – $(55,7 \pm 0,9)$ бала та з пароксизмальною формою ФП – $(57,3 \pm 0,9)$ бала, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

4.12.6 Критерій соціального функціонування. Показник, що відображає ступінь обмеження фізичним або емоційним станом соціальної активності.

Низькі показники даного критерію свідчать про знижену кількість соціальних контактів, рівня спілкування внаслідок погіршення фізичного і емоційного стану. У здорових людей критерій соціального функціонування становив 83,2 бала, а у пацієнтів з ФП до КРЧА – $(68,7 \pm 1,2)$ бала, $p > 0,05$ (рис. 4.43).

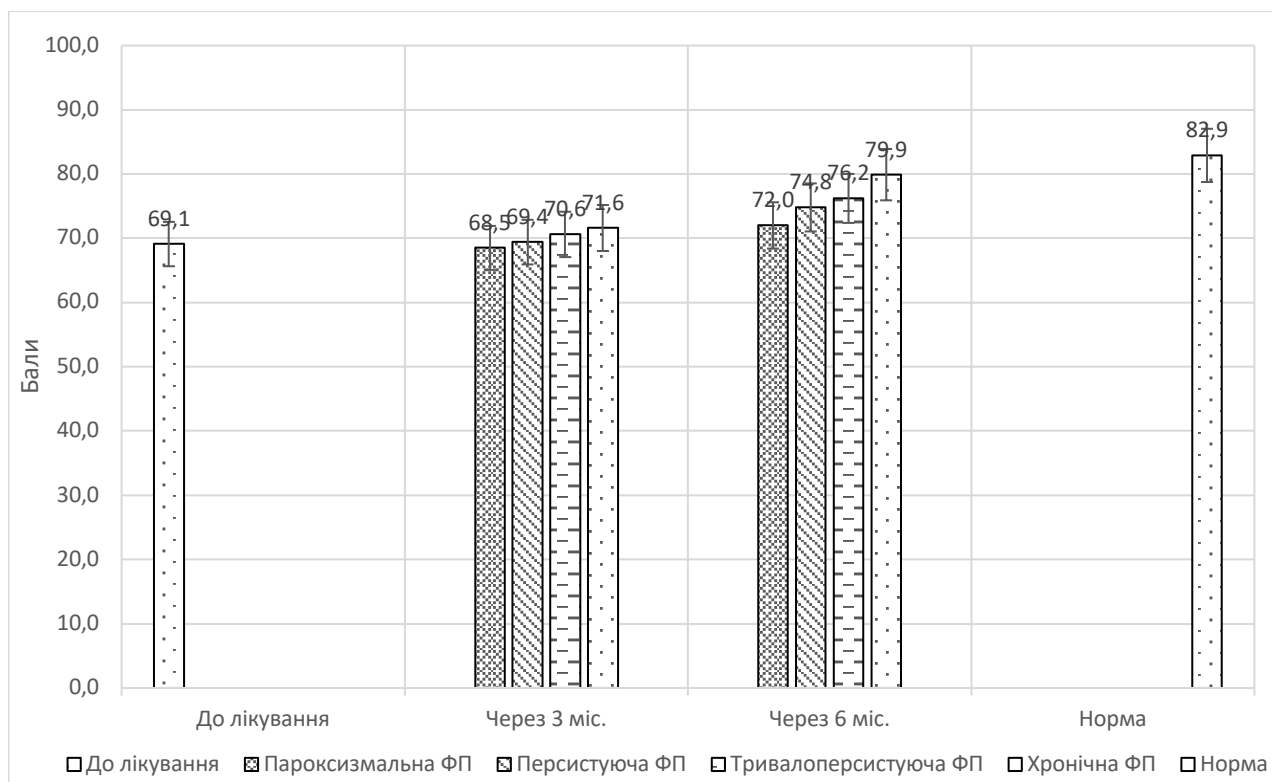


Рис. 4.43. Критерій соціального функціонування

Через 3 міс. після процедури даний показник достовірно не відрізнявся порівняно з доопераційними значеннями і становив $(69,8 \pm 0,8)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(70,7 \pm 0,9)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(71,9 \pm 0,7)$ бала – з персистуючою формою ФП і $(73,6 \pm 1,2)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно не для всіх підгруп ($p > 0,05$). Втім, через 6 міс. він був порівняний з нормальними значеннями і становив для підгрупи з хронічною формою ФП $(73,2 \pm 1,1)$ бала, з тривало персистуючою формою ФП – $(74,8 \pm 1,0)$ бала, з персистуючою формою ФП –

(76,6±1,1) бала та з пароксизмальною формою ФП – (79,7±1,0) бала, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$). Після усунення ФП показник інтенсивності болю залишався на колишньому рівні та був порівняним з нормальними значеннями. Таким чином, нормалізація критерію соціального функціонування після РЧА спостерігалася лише у відстроченому періоді.

4.12.7 Критерій рольового функціонування. Зумовлений емоційним станом, оцінює ступінь порушення виконання повсякденної діяльності у зв'язку з порушенням емоційного стану.

Низькі показники даного критерію свідчать про зниження можливості виконувати повсякденну роботу внаслідок погіршення емоційного стану. У здорових людей критерій рольового функціонування становив 80,3 бала, у пацієнтів із ФП до РЧА – (51,8±1,2) бала, $p > 0,05$ (рис. 4.44).

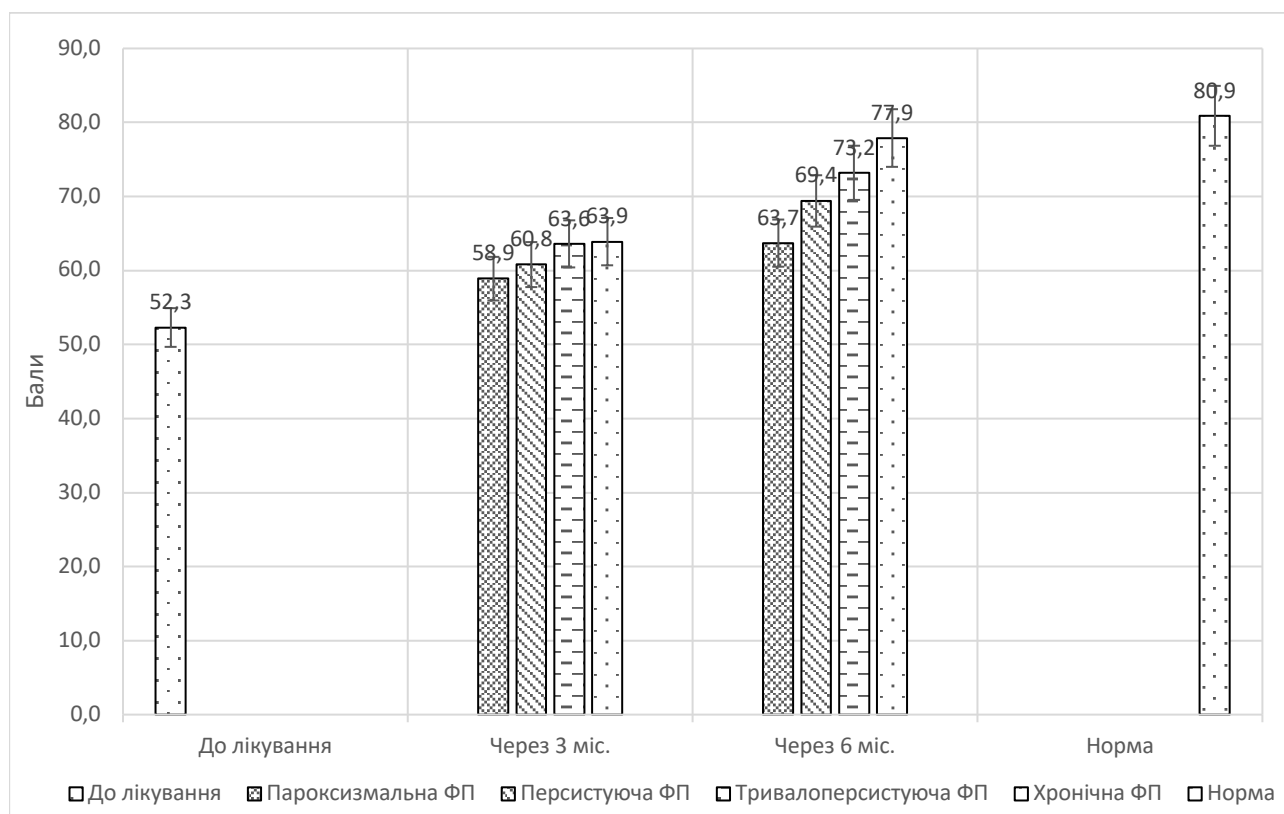


Рис. 4.44. Критерій рольового функціонування

Через 3 міс. після процедури даний показник достовірно не відрізнявся порівняно з доопераційними значеннями і становив (59,9±1,1) бала для підгрупи з хронічною формою ФП, (60,7±0,9) бала для підгрупи з тривало персистуючою

формою ФП, $(63,6 \pm 1,3)$ бала – з персистуючою формою ФП та $(64,9 \pm 1,2)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП. Через 6 міс. він був порівняний з нормальними значеннями і дорівнював для підгрупи з хронічною формою ФП $(73,7 \pm 1,1)$ бала, з тривало персистуючою формою ФП – $(75,4 \pm 1,1)$ бала, з персистуючою формою ФП – $(79,1 \pm 1,4)$ бала та з пароксизмальною формою ФП – $(79,9 \pm 1,2)$ бала, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

4.12.8 Критерій психічного здоров'я. Показник, що характеризує емоційний фон пацієнта (наявність депресивних розладів, тривожних станів, загальний рівень позитивних емоцій). У здорових людей критерій психічного здоров'я сягав 75,0 балів, у пацієнтів із ФП до КРЧА – $(52,3 \pm 1,3)$ бала, $p > 0,05$ (рис. 4.45).

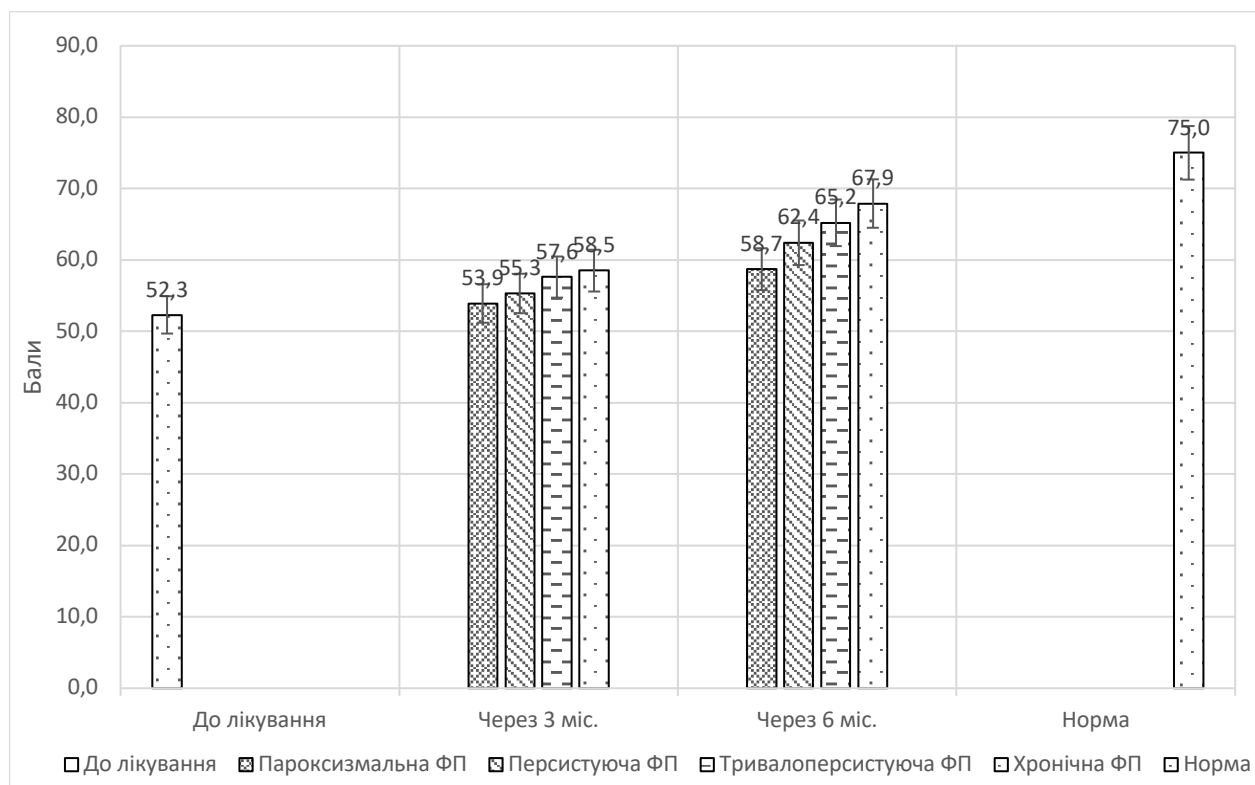


Рис. 4.45. Критерій психічного здоров'я

Через 3 міс. після процедури даний показник достовірно не відрізнявся порівняно з доопераційними значеннями і становив $(53,9 \pm 0,6)$ бала для підгрупи з хронічною формою ФП, $(55,3 \pm 0,5)$ бала для підгрупи з тривало персистуючою формою ФП, $(57,6 \pm 0,8)$ бала – з персистуючою формою ФП і $(58,5 \pm 0,6)$ бала для підгрупи з пароксизмальною формою ФП, достовірно не для всіх підгруп

($p > 0,05$). Втім, через 6 міс. він був порівняний з нормальними значеннями і дорівнював для підгрупи з хронічною формою ФП ($58,7 \pm 1,1$) бала, з тривало персистуючою формою ФП – ($62,4 \pm 1,1$) бала, з персистуючою формою ФП – ($65,2 \pm 1,2$) бала та з пароксизмальною формою ФП – ($67,9 \pm 0,7$) бала, достовірно для всіх підгруп ($p < 0,05$).

Резюме

Таким чином, основними предикторами виникнення пізніх рецидивів ФП у післяопераційному періоді були:

- наявність у пацієнта артеріальної гіпертензії і гіперліпідемії ($p = 0,02$);
- розміри лівого передсердя понад 62 мм за даними ЕхоКС;
- гіперстенічна конституція – $IMT > 40$ кг/м² ($p = 0,0011$);
- аритмологічний анамнез більше 10 років ($p = 0,007$);
- тривалість постійної ФП більше 3 років ($p = 0,002$);
- об'єм ЛП понад 125 мл ($r = 0,69$; $p = 0,011$);
- розмір ЛП більш як 53 мм у хворих до 40 років ($p = 0,03$);
- гіперстенічна конституція ($p = 0,0015$);
- особливості анатомії легеневих вен.

До факторів, що підвищують ймовірність успіху, необхідно зарахувати пароксизмальну форму ФП ($p = 0,01$) та досвід центру, в якому виконується інтервенційна методика лікування з приводу фібриляції передсердь.

Проведене дослідження показало, що у пацієнтів з ФП відхилення показників ЯЖ в негативну сторону відзначалося за усіма пунктами опитувальника SF-36. Після проведення процедури абляції критерії ЯЖ у пацієнтів покращилися за усіма пунктами опитувальника. Слід відзначити більш високі показники ЯЖ у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою формами ФП.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Goriachyi O. V., Gozhenko A. I. MMP-9 and the Catheter Ablation Tactics Choice. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 4 Ser. 4. P. 61–69.

2. Патент України № 130461. Спосіб лікування хронічної форми фібриляції передсердь за Горячим О. В. / Горячий О. В.; заявник та патентовласник ДУ «Одеський Національний медичний університет». Заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

3. Патент України № 130460. Спосіб хірургічного лікування тривало персистуючої форми фібриляції передсердь за Горячим О. В. / Горячий О. В.; заявник та патентовласник ДУ «Одеський Національний медичний університет». Заявл. 04.06.2018; опубл. 10.12.2018, Бюл. № 23.

4. Патент України № 127474. Спосіб лікування пароксизмальної форми лівопередсердного тріпотіння передсердь / Горячий О. В.; заявники та патентовласники: Гоженко Анатолій Іванович, Карпенко Юрій Іванович, Горячий Олексій Володимирович, Горячий Володимир Володимирович, Левченко Олена Михайлівна. Заявл. 04.12.2017; опубл. 10.08.2018, Бюл. № 15.

5. Патент України № 132584. Спосіб лікування фібриляції передсердь, резистентної до медикаментозної терапії / Горячий О. В.; заявники та патентовласники: Гоженко Анатолій Іванович, Карпенко Юрій Іванович, Горячий Олексій Володимирович, Горячий Володимир Володимирович, Левченко Олена Михайлівна. Заявл. 26.09.2016; опубл. 11.03.2019, Бюл. № 21.

РОЗДІЛ 5

ЗВ'ЯЗОК ФІБРОЗУ ТА ЗАПАЛЕННЯ ЗІ СТРУКТУРНИМ РЕМОДЕЛЮВАННЯМ МІОКАРДА

Статистична обробка даних проводилась за допомогою статистичного пакета Statistica 6.1 [36].

Перевірку параметрів на нормальність розподілу виконували за допомогою критерію Колмогорова – Смирнова і Шапіро – Уїлкі. Описові дані для кількісних ознак з нормальним розподілом представлені як середнє і стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), з ненормальним розподілом – у вигляді медіани і інтерквартильного інтервалу (Me) [25, 75]. Для порівняння незв'язаних вибірок за кількісними показниками використовувався непараметричний критерій Манна – Уїтні, за якісними ознаками – точний критерій Фішера. Для порівняння більше двох незв'язаних груп проводився тест Краскела – Уолліса з подальшим попарним порівнянням груп. Відмінності показників вважалися статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Кореляційний аналіз проводили з використанням критерію r Спірмена для кількісних значень. Зв'язок між значеннями оцінювався як сильний при $r > |0,7|$, середньої сили при r від $|0,3|$ до $|0,7|$, слабкий при $r < |0,3|$. Оцінка предикторної цінності показників проводилась з використанням методу множинної регресії. Після визначення показників, що володіють предикторною цінністю, для оцінки їхньої діагностичної ефективності та розрахунку порогових значень використовувався ROC-аналіз. Для отримання математичної моделі ймовірності виникнення ФП і переходу рецидивної форми ФП у перманентну застосовували метод логістичної регресії. ROC-аналіз і логістичну регресію проводили за допомогою статистичного модуля MedCalc Software, версія 12.4.0. Для значущих предикторів були розраховані відношення шансів Odds ratio (OR) – це відношення кількості випадків появи події у вибірці до кількості випадків відсутності події.

Визначення нелінійних зв'язків між показниками виконувалось за допомогою кореляційного аналізу за формулою:

$$|r| = \frac{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}-1]}{\exp[2t/(n-1,5)^{0,5}+1]}$$

Першим етапом для вибірки зі 128 осіб було розраховано граничні величини модулів коефіцієнтів кореляції: $0,05|r|>0,17$ – низька достовірність; $0,01|r|>0,23$ – середня достовірність; $0,001|r|>0,30$ – висока достовірність – та побудовано матрицю кореляційних зв'язків з подальшою її оцінкою.

Проведено кореляційний аналіз між статтю, віком, фракціями холестерину і клінічними індексами у пацієнтів основної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Матриця кореляційних зв'язків між статтю, віком, фракціями холестерину і клінічними індексами

Показник	Стать, індекс	Вік	ЗХС, мМ/л	ЛПНЩ, мМ/л	ЛПВЩ, мМ/л	ЛПДНЩ, мМ/л	КА
Гіпертонічна хвороба	0,04	-0,04	0,44	0,31	0,40	0,47	- 0,14
Ішемічна хвороба	0,05	0,07	0,38	0,30	0,41	0,28	- 0,15
Аритмія-1	-0,02	0,05	0,64	0,47	0,68	0,55	- 0,28
Аритмія-2	-0,21	0,17	0,40	0,48	-0,06	0,39	0,63
ЕНРА	0,08	-0,04	0,63	0,45	0,67	0,57	- 0,26
Серцева недостатність NYHA	-0,03	-0,04	0,26	0,31	0,02	0,21	0,29

Примітка. Враховувався коефіцієнт кореляції r Спірмена. ЗХС – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

У пацієнтів з ФП сильний прямий кореляційний зв'язок було виявлено між наявністю артеріальної гіпертензії та рівнем ЗХС ($r=0,44$; $p=0,3$), ЛПНЩ – ($r=0,31$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,4$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,47$; $p=0,3$). У пацієнтів з ІХС було виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок коронарної патології з рівнем ЗХС ($r=0,38$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,30$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,41$; $p=0,3$) та кореляцію середньої достовірності з ЛПДНЩ ($r=0,28$; $p=0,01$).

Наявність супровідного порушення серцевого ритму в більшості випадків корелювало з ліпідним спектром крові. Так, наявність у пацієнтів надшлуночкового порушення ритму мало прямий сильний зв'язок з рівнем ЗХС ($r=0,64$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,47$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,68$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,55$; $p=0,3$). Потрібно відмітити зворотний кореляційний зв'язок середнього рівня достовірності між даним показником та КА ($r=-0,28$; $p=0,01$). У свою чергу, супровідні шлуночкові порушення ритму також мали прямий сильний зв'язок з рівнем ЗХ ($r=0,4$; $p=0,3$) та його фракціями: ЛПНЩ ($r=0,48$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,39$; $p=0,3$), тимчасом як зв'язок з КА був максимальний для усієї матриці ($r=0,63$; $p=0,3$).

Ступінь тяжкості ФП мав прямий сильний зв'язок з рівнем ЗХС ($r=0,63$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,45$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,67$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,57$; $p=0,3$), відмічено зворотний кореляційний зв'язок середнього рівня достовірності між даним показником та КА ($r=-0,26$; $p=0,01$).

Супровідна серцева недостатність, згідно з класифікацією NYHA, має прямий сильний зв'язок з рівнем ЛПНЩ ($r=0,31$; $p=0,3$), зв'язок середнього рівня достовірності з КА ($r=-0,26$; $p=0,01$).

Аналізуючи отримані дані, можна зробити попередній висновок, що незважаючи на форму або ступінь вираженості, наявність супровідної кардіальної патології пов'язана з механізмами холестеринового обміну.

Пряма залежність даних показників свідчить про таке: що тяжча форма ФП або супровідної серцевої патології, то гірші показники ліпідного спектра. Про що також свідчать такі дані: максимально сильна пряма кореляція

спостерігалась між наявністю у пацієнтів супровідного суправентрикулярного порушення ритму та рівнем ЗХС ($r=0,64$; $p=0,3$), рівнем ЛПВЩ ($r=0,68$; $p=0,3$).

Наступна сильна пряма кореляція спостерігалась між наявністю у пацієнтів супровідного шлуночкового порушення ритму і КА ($r=0,63$; $p=0,3$). Остання сильна пряма кореляція спостерігається між ступенем тяжкості ФП і рівнем ЗХС ($r=0,63$; $p=0,3$), рівнем ЛПВЩ ($r=0,67$; $p=0,3$). Більш наочно така залежність відображена у графічному форматі (рис. 5.1, 5.2).

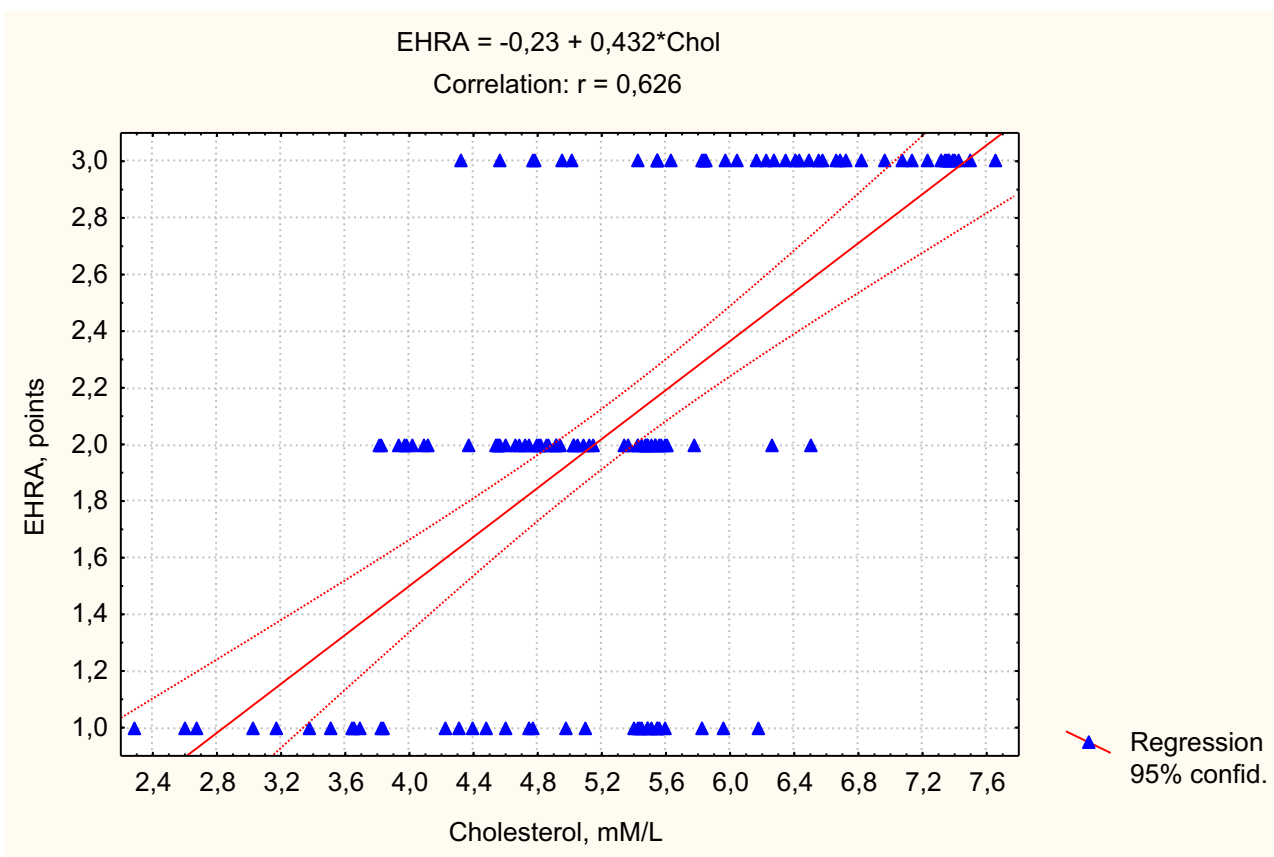


Рис. 5.1 Кореляція між загальним холестерином і EHRA

Дані рис. 5.1 наочно демонструють пряму кореляційну залежність між тяжкістю ФП і рівнем ЗХС: вищий рівень ЗХС відповідає тяжчій клінічній формі ФП. Імовірність відхилення сягає 95 %.

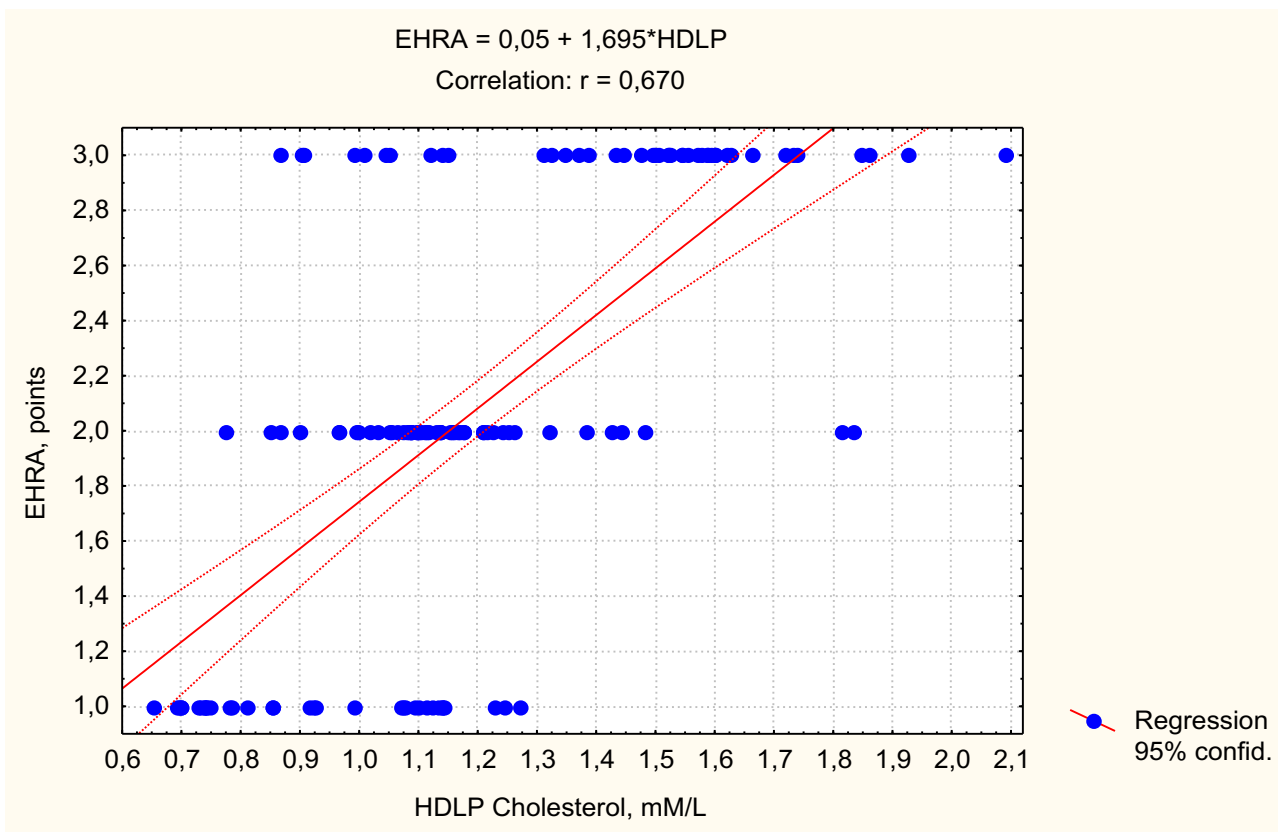


Рис. 5.2 Кореляція між ліпопротеїдами високої щільності і EHRA

На рис. 5.2 представлено пряму кореляційну залежність між тяжкістю ФП і рівнем ЛПВЩ: що вищий рівень ЛПВЩ, то тяжча клінічна форма ФП. Імовірність відхилення становить 95 %.

Тим же часом вік і стать мали дуже слабкі кореляційні зв'язки з клінічною характеристикою хворих.

Для визначення зв'язку між статтю, віком, фракціями холестерину і об'ємом ЛП та діаметром ЛВ будували матрицю кореляційних зв'язків (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Матриця кореляційних зв'язків між статтю, віком, фракціями холестерину і об'ємом лівого передсердя та діаметром легеневих вен

Показник	Стать, індекс	Вік	ЗХ, мм/л	ЛПНЩ, мм/л	ЛПВЩ, мм/л	ЛПДНЩ, мм/л	КА
Об'єм ЛП, мм ³	-0,10	0,17	0,76	0,68	0,41	0,77	0,31
Z Об'єм ЛП	0,61	0,19	0,55	0,46	0,33	0,59	0,16
Діаметр ПНЛВ, мм	0,04	0,04	0,58	0,39	0,66	0,54	-0,36
Діаметр ПВЛВ, мм	0,01	0,08	0,77	0,56	0,80	0,71	-0,28
Діаметр ЛНЛВ, мм	0,02	0,06	0,70	0,48	0,79	0,63	-0,39
Діаметр ЛВЛВ, мм	-0,01	0,08	0,69	0,48	0,77	0,63	-0,35

Примітка. Враховувався коефіцієнт кореляції r Спірмена. ПНЛВ – права нижня легенева вена; ПВЛВ – права верхня легенева вена; ЛНЛВ – ліва права нижня легенева вена; ЛВЛВ – ліва верхня легенева вена.

Дані отриманої матриці умовно можна розділити на кілька кластерів. Кластер 1 – з прямою максимально високою достовірністю. В дану групу увійшли: зв'язок об'єму ЛП з рівнем ЗХС ($r=0,76$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,68$; $p=0,3$), та ЛПДНЩ ($r=0,77$; $p=0,3$); лінійний розмір ПНЛВ з ЛПВЩ ($r=0,66$; $p=0,3$); лінійний розмір ПВЛВ з рівнем ЗХС ($r=0,77$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,80$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,71$; $p=0,3$); лінійний розмір ЛНЛВ з рівнем ЗХС ($r=0,70$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,79$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,63$; $p=0,3$); лінійний розмір ЛВЛВ з рівнем ЗХС ($r=0,69$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,77$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,63$; $p=0,3$). Для більшої наочності така залежність відображена у графічному форматі (рис. 5.3–5.5).

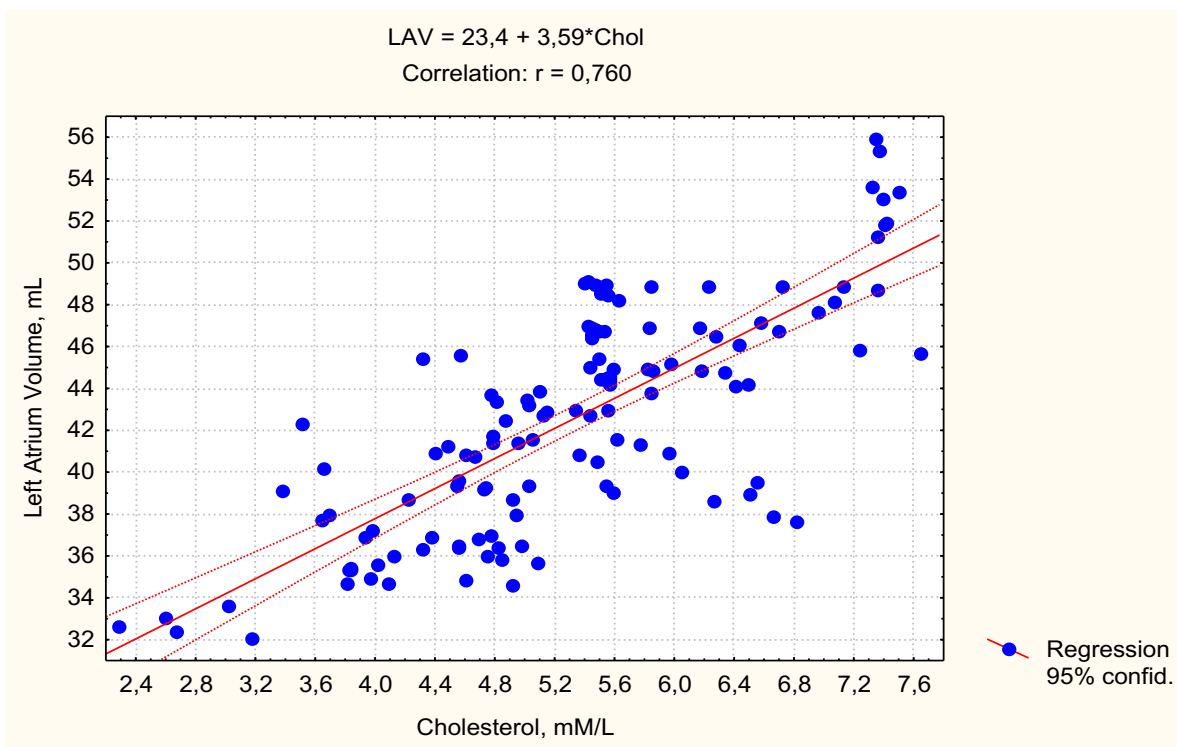


Рис. 5.3 Кореляція між загальним холестерином і об'ємом лівого передсердя

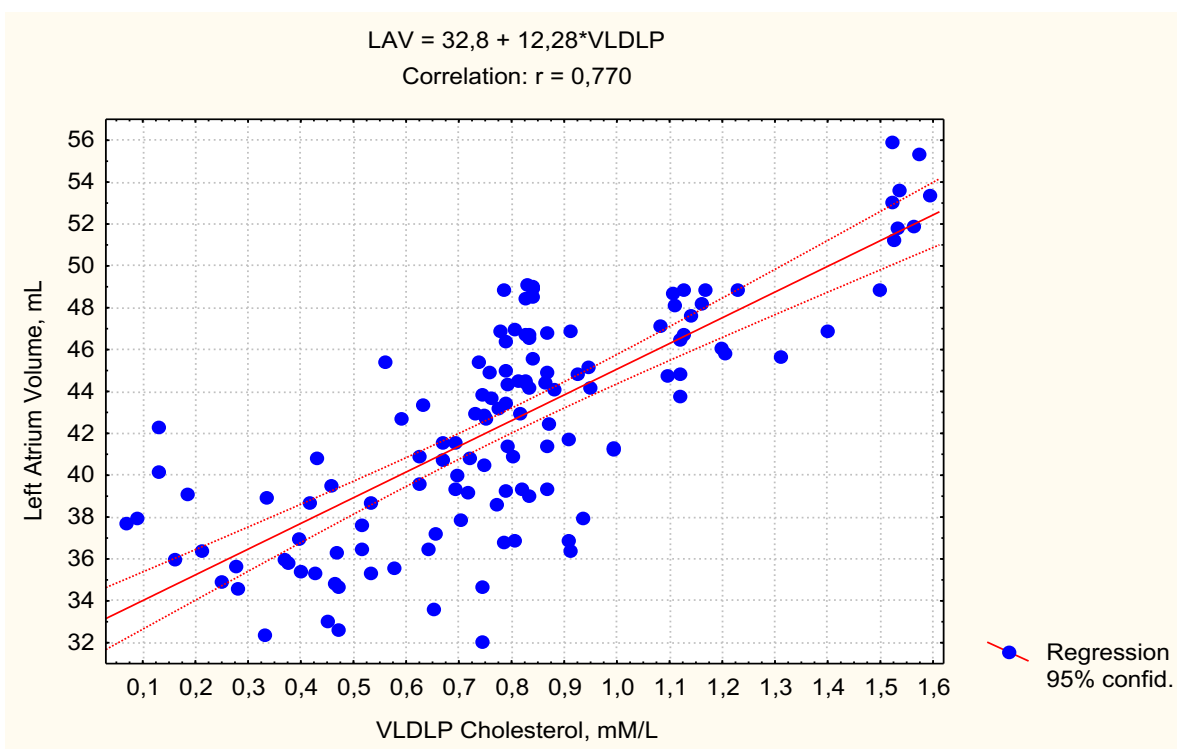


Рис. 5.4 Кореляція між холестерином ліпопротеїдів дуже низької щільності та об'ємом лівого передсердя

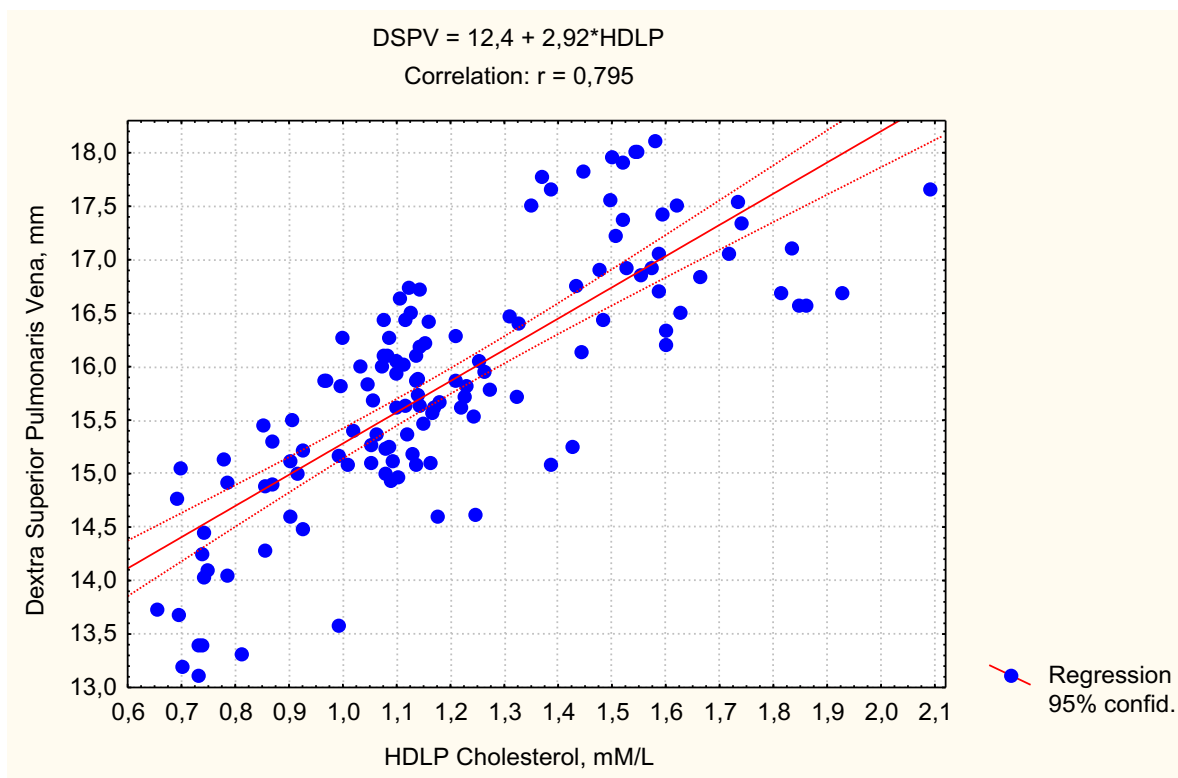


Рис. 5.5 Кореляція між холестерином ліпопротеїдів високої щільності та діаметром правої верхньої легеневої вени

Кластер 2 – з високою прямою достовірністю даних. У цю групу увійшли: зв'язок об'єму ЛП з рівнем ЗХС ($r=0,41$; $p=0,3$) та КА ($r=0,31$; $p=0,3$); лінійний розмір ПНЛВ з рівнем ЗХС ($r=0,58$; $p=0,3$) ЛПНЩ ($r=0,39$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,54$; $p=0,3$); лінійний розмір ПЛВЛ з рівнем ЛПНЩ ($r=0,56$; $p=0,3$); лінійний розмір ЛНЛВ з рівнем ЛПНЩ ($r=0,48$; $p=0,3$); лінійний розмір ЛВЛВ з рівнем ЛПВЩ ($r=0,48$; $p=0,3$).

Кластер 3 – з високою зворотною достовірністю даних. До цієї групи увійшли лінійні розміри ЛВ з КА, що дорівнювали: для ПНЛВ – ($r=-0,36$; $p=0,3$); ЛНЛВ – ($r=-0,39$; $p=0,3$); ЛВЛВ – ($r=-0,35$; $p=0,3$).

Показники, що характеризують рівень зв'язку сироваткових маркерів фіброзу та запалення з ліпідним спектром крові, віком та статтю пацієнта, відображено у табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Матриця кореляційних зв'язків між статтю, віком, фракціями холестерину і ензимами та цитокинами

Показник	Стать, індекс	Вік	ЗХ, мМ/л	ЛПНЩ, мМ/л	ЛПВЩ, мМ/л	ЛПДН, мМ/л	КА
ММП-9	-0,09	0,17	0,77	0,71	0,43	0,72	0,30
ТІМП-1	-0,01	0,13	0,81	0,60	0,78	0,77	-0,21
ЦТПК-І	-0,09	0,14	0,72	0,67	0,37	0,70	0,31
СРП	-0,05	0,16	0,81	0,68	0,57	0,79	0,11
ФНП- α	-0,05	0,17	0,78	0,67	0,59	0,69	0,05
ІЛ-6	0,04	0,15	0,66	0,54	0,56	0,59	-0,04

Примітка. Враховувався коефіцієнт кореляції r Спірмена.

Наведені статистичні дані зв'язків між ензимами, цитокинами та віком і статтю пацієнтів практично не виявили достатнього рівня кореляції між цими показниками. Тим же часом дані множинних кореляційних зв'язків між ензимами, цитокинами та фракціями холестерину в більшості випадків дали значний прямий кореляційний зв'язок, однак за своїм рівнем коефіцієнтів є досить різномірними.

Так, у групі ММП-9 сильний прямий зв'язок з максимальним значенням коефіцієнтів достовірності було отримано: із ЗХС ($r=0,77$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,71$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,72$; $p=0,3$). Також високий прямий зв'язок з ММП-9 мали ЛПВЩ ($r=0,43$; $p=0,3$) та КА ($r=0,3$; $p=0,3$), хоча і на значно нижчому рівні достовірності. Для більшої наочності отримані дані усієї досліджуваної групи були графічно зображені на графіку кореляційної залежності з виділенням центроїдної лінії направленості (рис. 5.6).

У даному випадку рівні холестерину є похідними від рівня прозапальних цитокінів. Вони, з одного боку, підвищують активність ферментів а з другого – рівень холестерину. Холестерин, у свою чергу, – це супровідний побічний параметр, активатором фіброзування є прозапальні цитокіни (СРП, ІЛ-6, ФНП- α), активність фіброзування показують сироваткові ензими (ММП-9, ТІМП-1, ЦТПК-І).

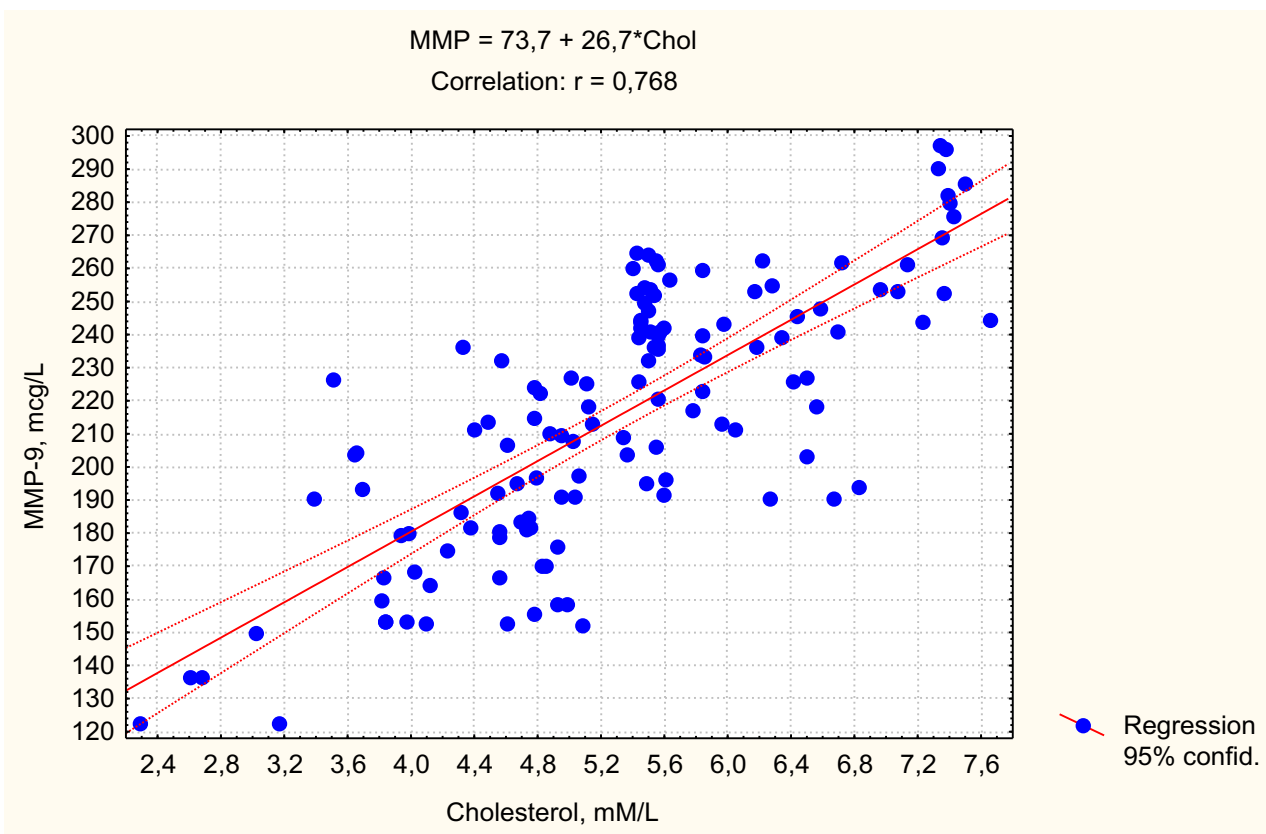


Рис. 5.6 Кореляція між загальним холестерином і матричною металопротеїназою-9

Аналіз кореляційних відношень рівня ЗХ та його фракцій з сироватковим рівнем ТІМП-1 мали дещо відмінні показники. Схожими були сильні прямі зв'язки між ТІМП-1 та ЗХС ($r=0,81$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,77$; $p=0,3$); тим же часом зв'язок з ЛПНЩ ($r=0,60$; $p=0,3$) не пройшов 0,7-бального бар'єру, а зв'язок з ЛПВЩ ($r=0,78$; $p=0,3$), навпаки, стрімко обійшов попередника (рис. 5.7).

Що ж стосується КА, то в даному випадку зв'язок його з ТІМП-1 показав зворотну кореляційну залежність із середнім рівнем достовірності. Таким чином, виникає парадоксальна ситуація, що зі збільшенням рівня ТІМП-1 та

підвищенням усіх показників ліпідного спектра ми маємо зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень. Отримані дані можна інтерпретувати непропорційним збільшенням рівня ЛПНЩ та ЛПВЩ, що і викликає дане відхилення.

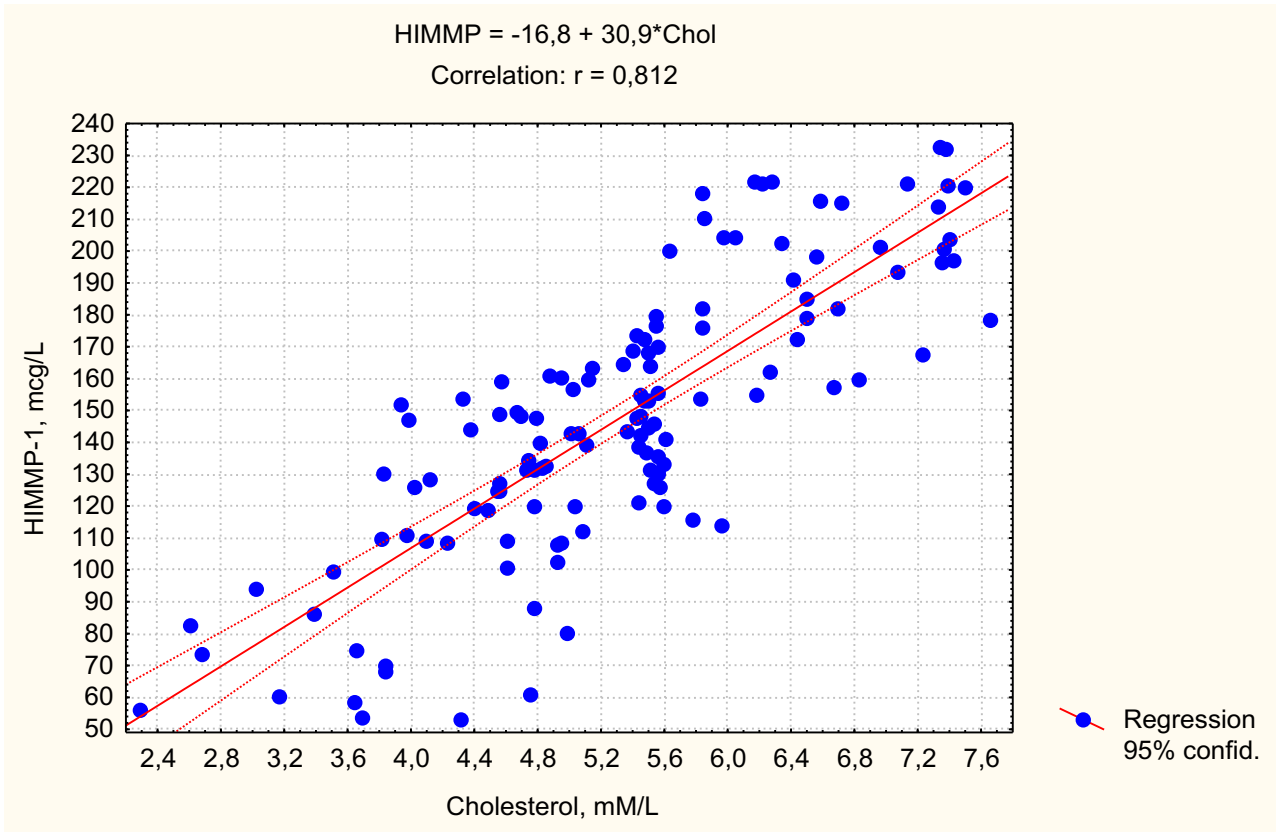


Рис. 5.7 Кореляція між загальним холестерином і тканинним інгібітором металопротеїназ-1 ТІМП-І

У групі ЦТПК-І сильний прямий зв'язок з максимальним значенням коефіцієнтів достовірності було отримано тільки із ЗХС ($r=0,72$; $p=0,3$) та ЛПДНЩ ($r=0,7$; $p=0,3$); інші показники також мали сильне пряме кореляційне відношення, але з меншою достовірністю: ЛПНЩ – ($r=0,67$; $p=0,3$); ЛПВЩ – ($r=0,37$; $p=0,3$); у даному випадку зв'язок з КА був сильним і прямим ($r=0,31$; $p=0,3$).

Кластерний аналіз системи цитокінів виявив їхню схожість з кластерною системою ензимів. Аналогічно не було визначено зв'язку зі статтю та віком, однак кореляційні зв'язки з ліпідним спектром виявилися на високому рівні.

За даними табл. 5.3, СРП мав множинні сильні прямі кореляції зі ЗХС ($r=0,81$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,68$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,57$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,79$;

$p=0,3$). ФНП- α показав схожу сильну пряму залежність із ЗХС ($r=0,78$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,67$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,59$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,69$; $p=0,3$) (рис. 5.8).

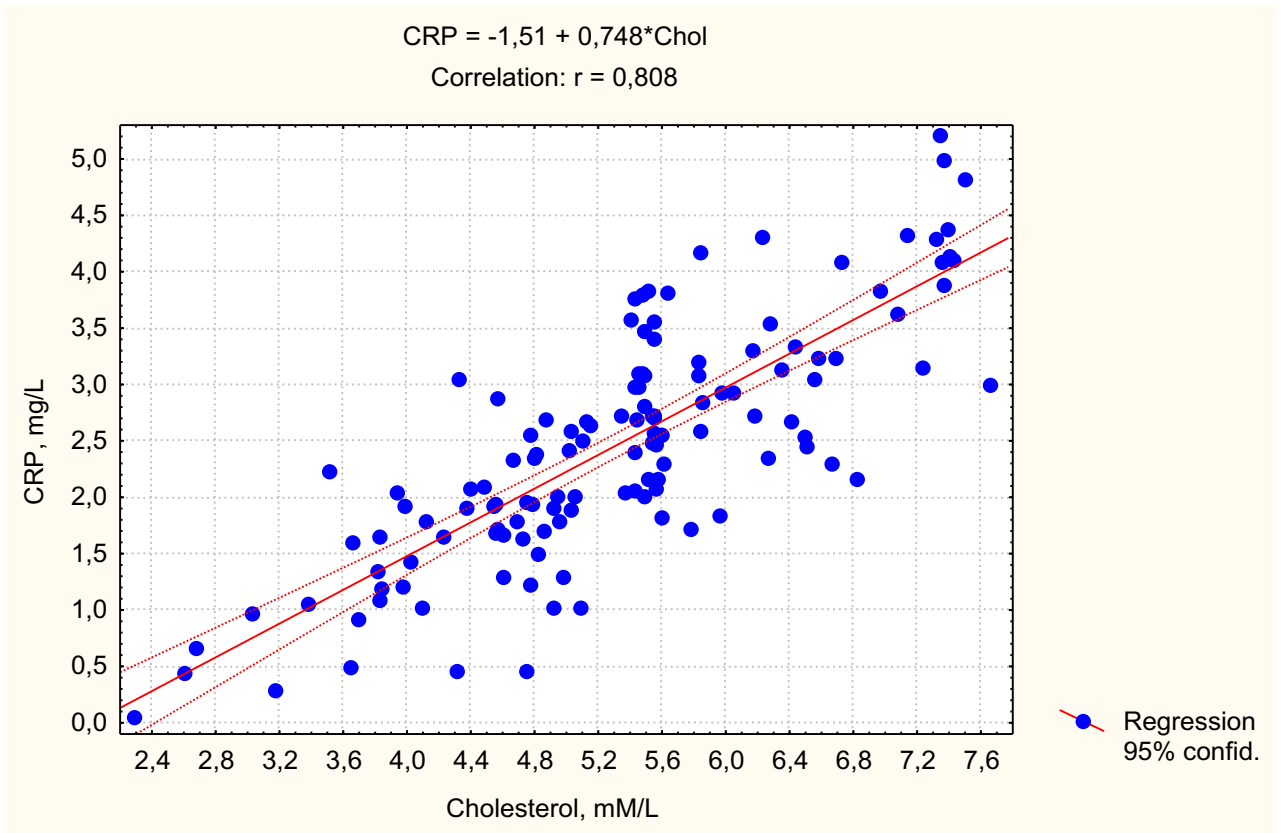


Рис. 5.8 Кореляція між загальним холестерином і серореактивним протеїном

ФНП- α показав максимальний прямий сильний зв'язок з рівнем ЗХ ($r=0,81$; $p=0,3$). З незначним відхиленням в сторону зменшення, однак з достатньою силою зв'язку показали себе кореляції з ЛПНЩ ($r=0,67$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,59$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,69$; $p=0,3$). Також ФНП- α демонструє схожу сильну пряму залежність із ЗХ ($r=0,78$; $p=0,3$), ЛПНЩ ($r=0,67$; $p=0,3$), ЛПВЩ ($r=0,59$; $p=0,3$), ЛПДНЩ ($r=0,69$; $p=0,3$) (рис. 5.9).

Кластерна множинна модель за ІЛ-6 показала схожі дані, однак коефіцієнт достовірності був значно нижчим: ЗХС – ($r=0,66$; $p=0,3$), ЛПНЩ – ($r=0,54$; $p=0,3$), ЛПВЩ – ($r=0,56$; $p=0,3$), ЛПДНЩ – ($r=0,59$; $p=0,3$).

Кластерна модель отриманих даних виділяє симетричність кореляційних відношень за даними показниками, що вказує на синхронність процесів

ураження клітинних мембран з їхньою деградацією, активною утилізацією, запуском механізмів формування та заміщення фіброзною тканиною.

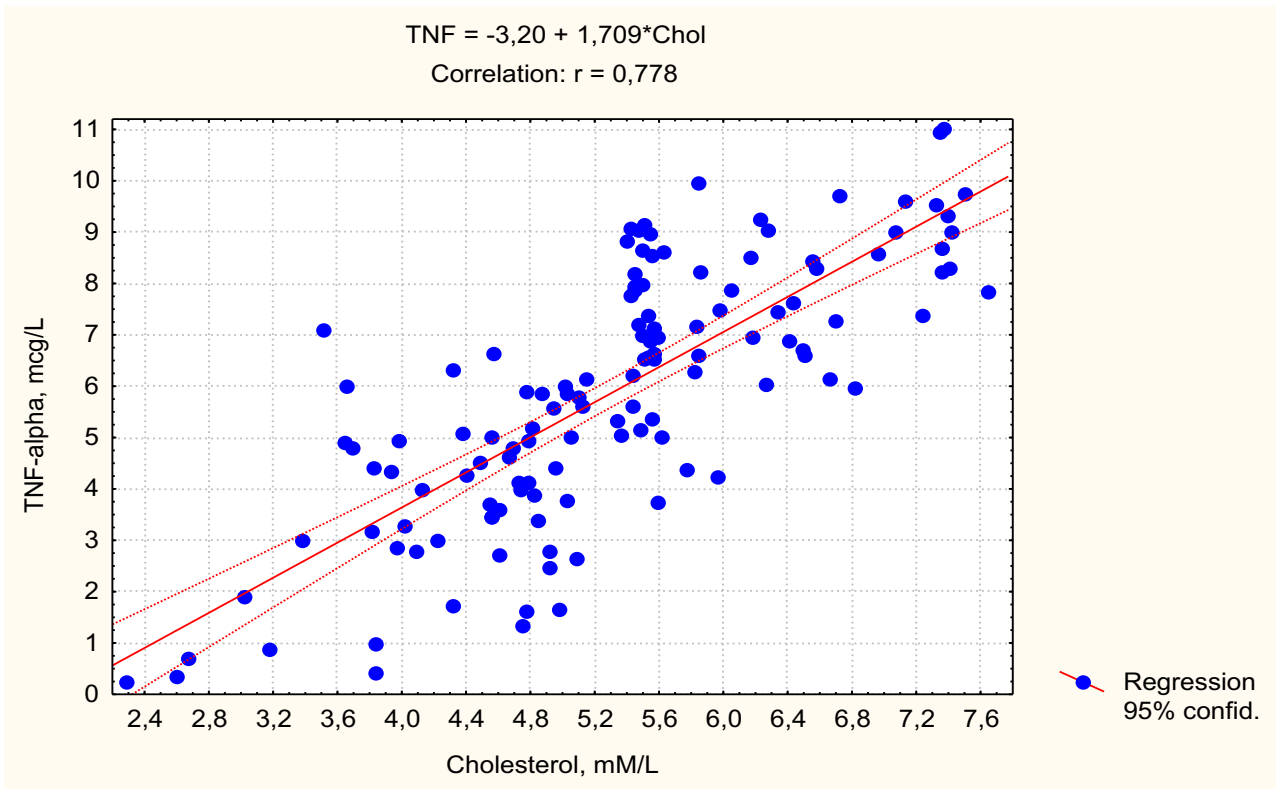


Рис. 5.9 Залежність між загальним холестерином і фактором некрозу пухлин альфа

Отримана сильна пряма квазілінійна залежність, про що свідчить рівень коефіцієнта достовірності 0,778. Разом з тим, можна помітити, що в окремих пацієнтів зазначений рівень холестерину асоціюється з високим рівнем ФНП- α . З другого боку, в окремій групі з середнім рівнем холестерину – асоціюється з низьким рівнем ФНП- α .

Класичним розподілом вважається: високий – високий; середній – середній; низький – низький. Що вищий ступінь, то точніша апроксимація даних (точність).

Наведені дані продемонстрували вагомі множинні взаємозв'язки як в групах порівняння, так і між групами, що спонукало до необхідності кількісного визначення даних зв'язків. У результаті цього було побудовано міжгрупову матрицю кореляційних відношень між ензимами та цитокінами (табл. 5.4).

Матриця кореляційних взаємозв'язків між ензимами та цитокінами

Показник	ММП-9	ТІМП-1	ЦТПК-I	СРП	ФНП-α	ІЛ-6
ММП-9	1,00	0,76	0,98	0,91	0,93	0,66
ТІМП-1	0,76	1,00	0,70	0,90	0,86	0,82
ЦТПК-I	0,98	0,70	1,00	0,89	0,92	0,59
СРП	0,91	0,90	0,89	1,00	0,93	0,77
ФНП-α	0,93	0,86	0,92	0,93	1,00	0,73
ІЛ-6	0,66	0,82	0,59	0,77	0,73	1,00

Примітка. Враховувався коефіцієнт кореляції r Спірмена.

Проаналізована матриця кореляцій дала змогу якісно та кількісно оцінити отримані дані. Так, для усього зазначеного масиву було виявлено сильну пряму кореляцію. Максимальний рівень коефіцієнтів достовірності мали зв'язки ММП-9 з ЦТПК-I ($r=0,98$; $p=0,3$), ММП-9 з ФНП-α ($r=0,93$; $p=0,3$) та СРП з ФНП-α ($r=0,93$; $p=0,3$) (рис. 5.10), а зв'язок між ММП-9 та її прямим інгібітором ТІМП-1 виявився значно нижчим ($r=0,76$; $p=0,3$).

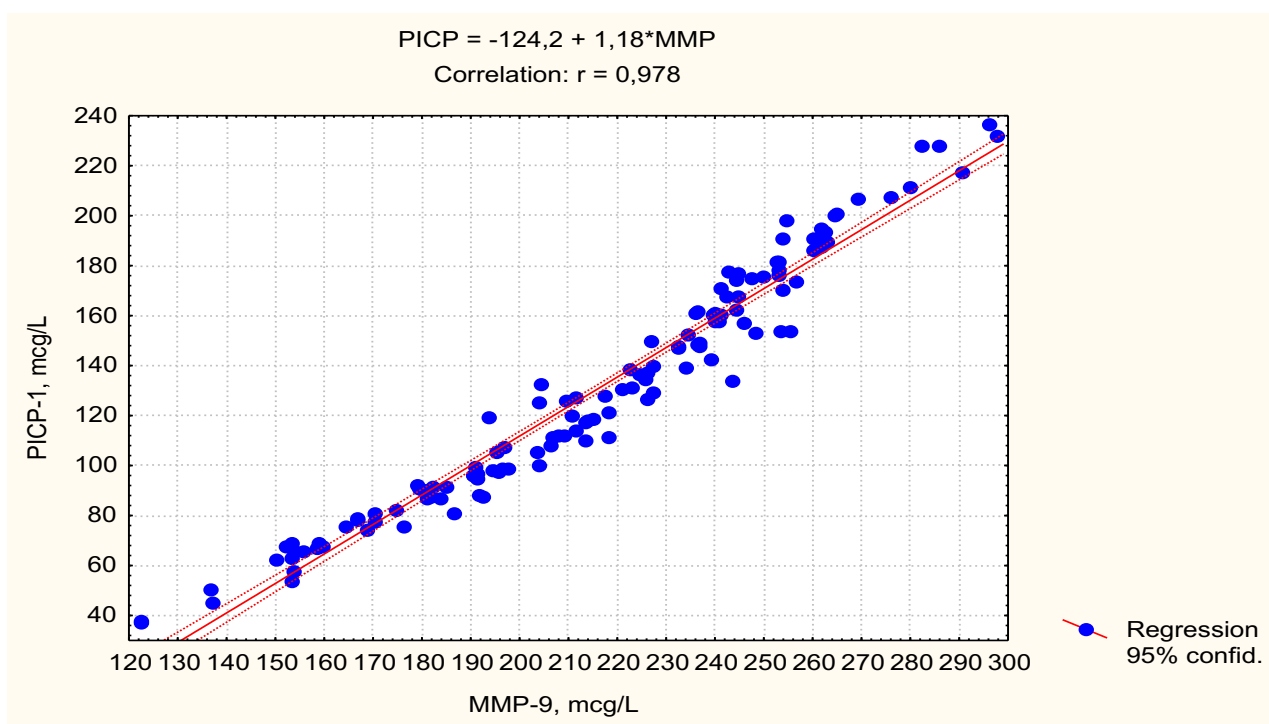


Рис. 5.10 Кореляція між матричною металопротеїназою-9 і PICP-I

Графічно зображено загальний тренд закономірності – лінійну залежність синтезу інгібітора колагену I типу від MMP-9. Загальний лінійний тренд відображено з коефіцієнтом відхилення 95 %. Відхилень від загального тренду практично не спостерігалось (рис. 5.11).

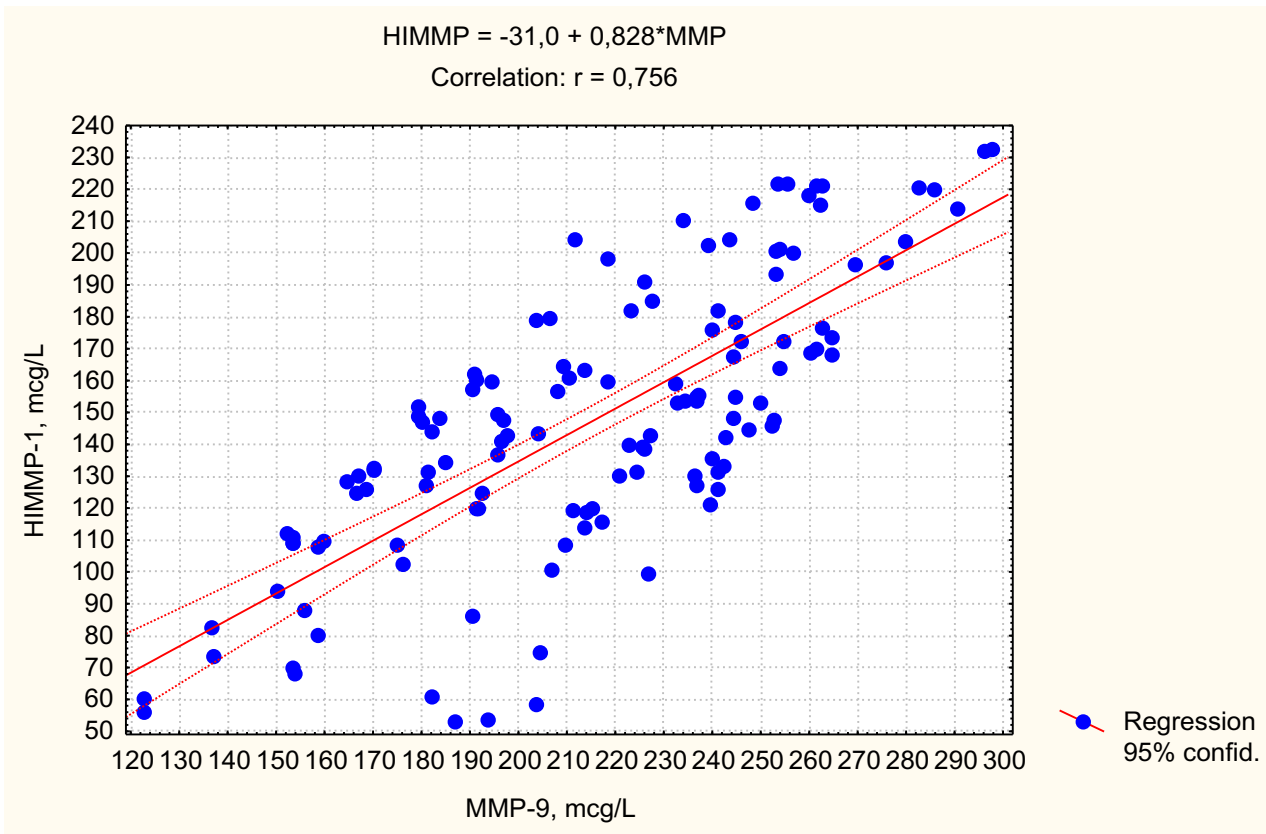


Рис. 5.11 Кореляція між матричною металопротеїназою-9 і TIMP-1

На отриманому графічному зображенні наочно показана лінійна пряма кореляційна залежність між MMP-9 та TIMP-1. Загальний лінійний тренд відображено з коефіцієнтом відхилення 95 %. Таким чином, можна констатувати, що MMP-9 у лінійній залежності індукує синтез TIMP-1. Однак можна виділити окрему групу пацієнтів з низьким рівнем TIMP-1 при середньому рівні MMP-9, що вказує на гіперпродукцію колагену при середньому значенні MMP-9.

Наступним кроком було проведено оцінку між ензимами і цитокінами та клінічними індексами (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Матриця кореляційних зв'язків між ензимами і цитокінами
та клінічними індексами

Показник	ММП-9	ТІМП-1	ЦТПК-1	СРП	ФНП-α	ІЛ-6
Гіпертонічна хвороба	0,35	0,50	0,32	0,42	0,41	0,46
Ішемічна хвороба	0,28	0,41	0,25	0,34	0,34	0,26
Аритмія-1	0,44	0,73	0,40	0,59	0,56	0,55
Аритмія-2	0,71	0,24	0,70	0,50	0,53	0,21
ЕНРА	0,40	0,70	0,33	0,55	0,49	0,63
Серцева недостатність НУНА	0,30	0,12	0,39	0,31	0,28	0,22
Стать	-0,09	-0,01	-0,09	-0,05	-0,05	0,04
Вік	0,17	0,13	0,14	0,16	0,17	0,15

У пацієнтів сильний прямий кореляційний зв'язок було виявлено між наявністю артеріальної гіпертензії та сироватковим рівнем ММП-9 ($r=0,35$; $p=0,3$), ТІМП-1 ($r=0,50$; $p=0,3$), ЦТПК-І ($r=0,32$; $p=0,3$), СРП ($r=0,42$; $p=0,3$), ФНП-α ($r=0,41$; $p=0,3$) та ІЛ-6 ($r=0,46$; $p=0,3$). У пацієнтів з ІХС було виявлено прямий сильний кореляційний зв'язок коронарної патології з рівнем ТІМП-1 ($r=0,50$; $p=0,3$), СРП ($r=0,42$; $p=0,3$) та ФНП-α ($r=0,41$; $p=0,3$).

Наявність супровідного порушення серцевого ритму в більшості випадків корелювало з сироватковим рівнем ензимів і цитокінів. Так, наявність у пацієнтів надшлуночкового порушення ритму мало прямий сильний зв'язок з рівнем ММП-9 ($r=0,44$; $p=0,3$), ТІМП-1 ($r=0,73$; $p=0,3$), ЦТПК-І ($r=0,40$; $p=0,3$), СРП ($r=0,59$; $p=0,3$), ФНП-α ($r=0,56$; $p=0,3$), та ІЛ-6 ($r=0,55$; $p=0,3$).

У свою чергу, супровідні шлуночкові порушення ритму також мали прямий сильний зв'язок з рівнем ММП-9 ($r=0,71$; $p=0,3$), ЦТПК-I ($r=0,70$; $p=0,3$), СРП ($r=0,50$; $p=0,3$) та ФНП- α ($r=0,53$; $p=0,3$).

Ступінь тяжкості ФП мав прямий сильний зв'язок з рівнем ММП-9 ($r=0,40$; $p=0,3$), ТІМП-1 ($r=0,70$; $p=0,3$), ЦТПК-I ($r=0,33$; $p=0,3$), СРП ($r=0,55$; $p=0,3$), ФНП- α ($r=0,49$; $p=0,3$) та ІЛ-6 ($r=0,63$; $p=0,3$).

Супровідна серцева недостатність, згідно з класифікацією NYHA, має прямий сильний зв'язок з рівнем ММП-9 ($r=0,30$; $p=0,3$), ЦТПК-I ($r=0,39$; $p=0,3$), СРП ($r=0,31$; $p=0,3$).

Кореляційні залежності між маркерами фіброзу і запалення та статтю і віком не дали кореляційної достовірності.

Наступним кроком було проведено кореляційний аналіз між маркерами фіброзу, запалення та параметрами ЕхоКГ у пацієнтів основної групи (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Матриця кореляційних зв'язків між ензимами й цитокінами та об'ємом лівого передсердя і діаметром легневих вен

Показник	ММП-9	ТІМП-1	ЦТПК-I	СРП	ФНП- α	ІЛ-6
Z Об'єм ЛП	0,71	0,59	0,70	0,70	0,68	0,54
Об'єм ЛП, мм ³	0,98	0,76	0,97	0,93	0,91	0,64
ПНЛВ, мм	0,52	0,83	0,53	0,75	0,72	0,61
ПВЛВ, мм	0,64	0,96	0,60	0,85	0,79	0,74
ЛНЛВ, мм	0,57	0,93	0,53	0,79	0,76	0,68
ЛВЛВ, мм	0,56	0,93	0,52	0,80	0,75	0,71

Примітка. Враховувався коефіцієнт кореляції r Спірмена.

Дані табл. 5.6 наочно показують сильний прямий кореляційний зв'язок між ММП-9 та об'ємом ЛП ($r=0,98$; $p=0,3$), у даному випадку коефіцієнт достовірності є максимальним для всієї групи; ПНЛВ – ($r=0,52$; $p=0,3$); ПВЛВ –

($r=0,64$; $p=0,3$); ЛНЛВ – ($r=0,57$; $p=0,3$) та ЛВЛВ – ($r=0,56$; $p=0,3$). За рівнем ТІМП знайдена пряма сильна кореляційна залежність з тими самими показниками – об'єм ЛП ($r=0,76$; $p=0,3$), ПНЛВ ($r=0,83$; $p=0,3$), ПВЛВ ($r=0,96$; $p=0,3$), ЛНЛВ ($r=0,93$; $p=0,3$); ЛВЛВ ($r=0,93$; $p=0,3$). Однак у даній групі максимальний коефіцієнт достовірності спостерігався з ПВЛВ та з незначним ослабленням для ЛНЛВ та ЛВЛВ (рис. 5.12).

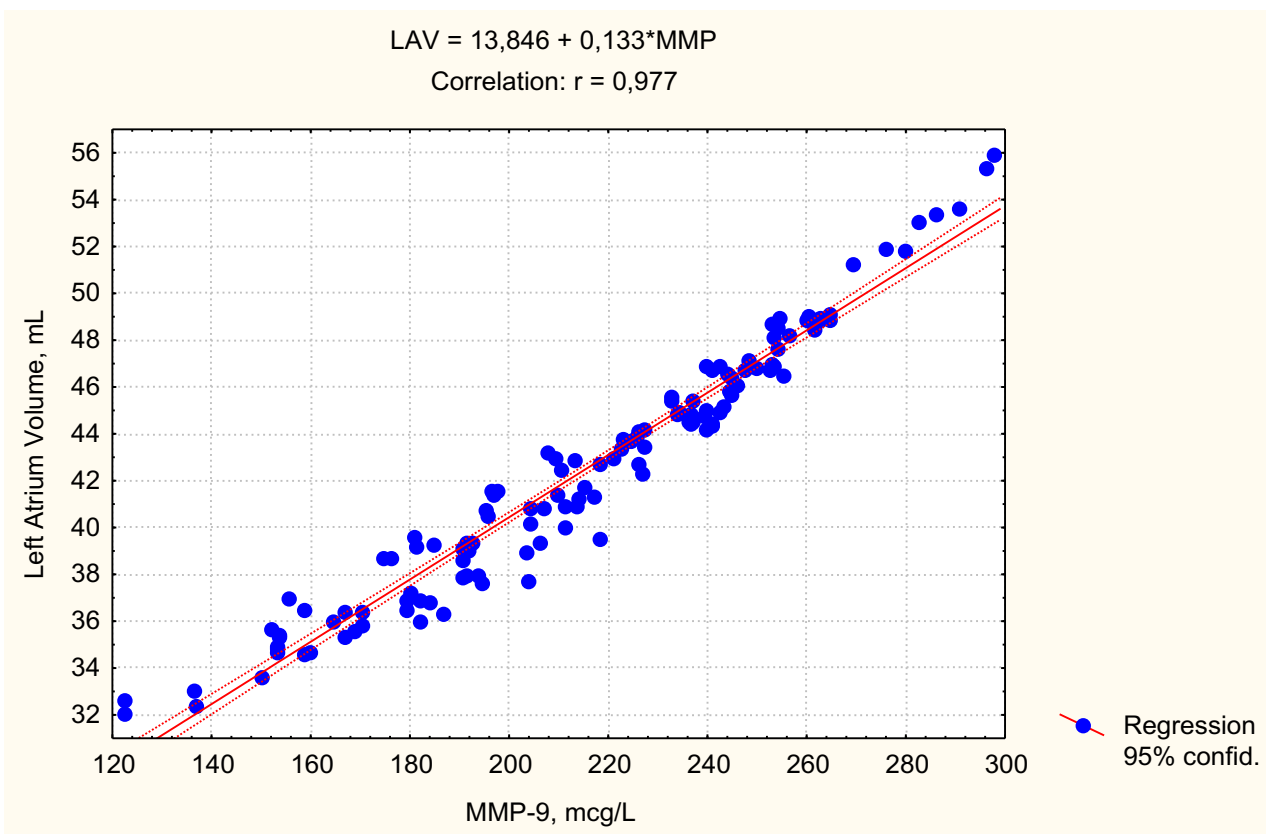


Рис. 5.12 Кореляція між матричною металопротеїназою-9 і об'ємом лівого передсердя

За рівнем ЦТПК-I прямиий сильний зв'язок був виявлений: з об'ємом ЛП ($r=0,97$; $p=0,3$) – у даному випадку відзначався найбільший коефіцієнт достовірності; з ПНЛВ ($r=0,53$; $p=0,3$); ПВЛВ ($r=0,6$; $p=0,3$); ЛНЛВ ($r=0,53$; $p=0,3$); ЛВЛВ ($r=0,52$; $p=0,3$). У цій групі зі значним відривом відмічалась кореляція з об'ємом ЛП та лінійними розмірами ПВЛВ (рис. 5.13).

Множинні сильні прямі зв'язки виявлені між цитокінами та ЕхоКГ показниками ЛП та ЛВ. За рівнем СРП максимальний кореляційний зв'язок відзначався з об'ємом ЛА ($r=0,93$; $p=0,3$) та ПВЛВ ($r=0,85$; $p=0,3$). Зв'язок СРП

з іншими структурними показниками ЛП та ЛВ також був потужним, але зі значно меншими коефіцієнтами: з ПНЛВ – ($r=0,75$; $p=0,3$); ЛНЛВ – ($r=0,79$; $p=0,3$); ЛВЛВ – ($r=0,80$; $p=0,3$). Рівень кореляції об'єму ЛП та лінійних розмірів ЛВ з ФНП- α показав таке: максимальний кореляційний зв'язок відзначався з об'ємом ЛА ($r=0,91$; $p=0,3$) та ПВЛВ ($r=0,79$; $p=0,3$). Зв'язок ФНП- α з іншими структурними показниками ЛП та ЛВ також був потужним, проте зі значно меншими коефіцієнтами: з ПНЛВ – ($r=0,75$; $p=0,3$); ЛНЛВ – ($r=0,79$; $p=0,3$); ЛВЛВ – ($r=0,80$; $p=0,3$). Кореляційні зв'язки за групою ІЛ-6 також були сильними та прямими, але на відміну від попередників максимального рівня було досягнуто з ПВЛВ ($r=0,74$; $p=0,3$). З усіма іншими параметрами також було виявлено сильні кореляційні зв'язки, проте зі значно меншими рівнями коефіцієнтів достовірності: з об'ємом ЛА ($r=0,64$; $p=0,3$); з ПНЛВ ($r=0,61$; $p=0,3$), з ПВЛВ ($r=0,61$; $p=0,3$), з ЛНЛВ ($r=0,68$; $p=0,3$), з ЛВЛВ ($r=0,71$; $p=0,3$).

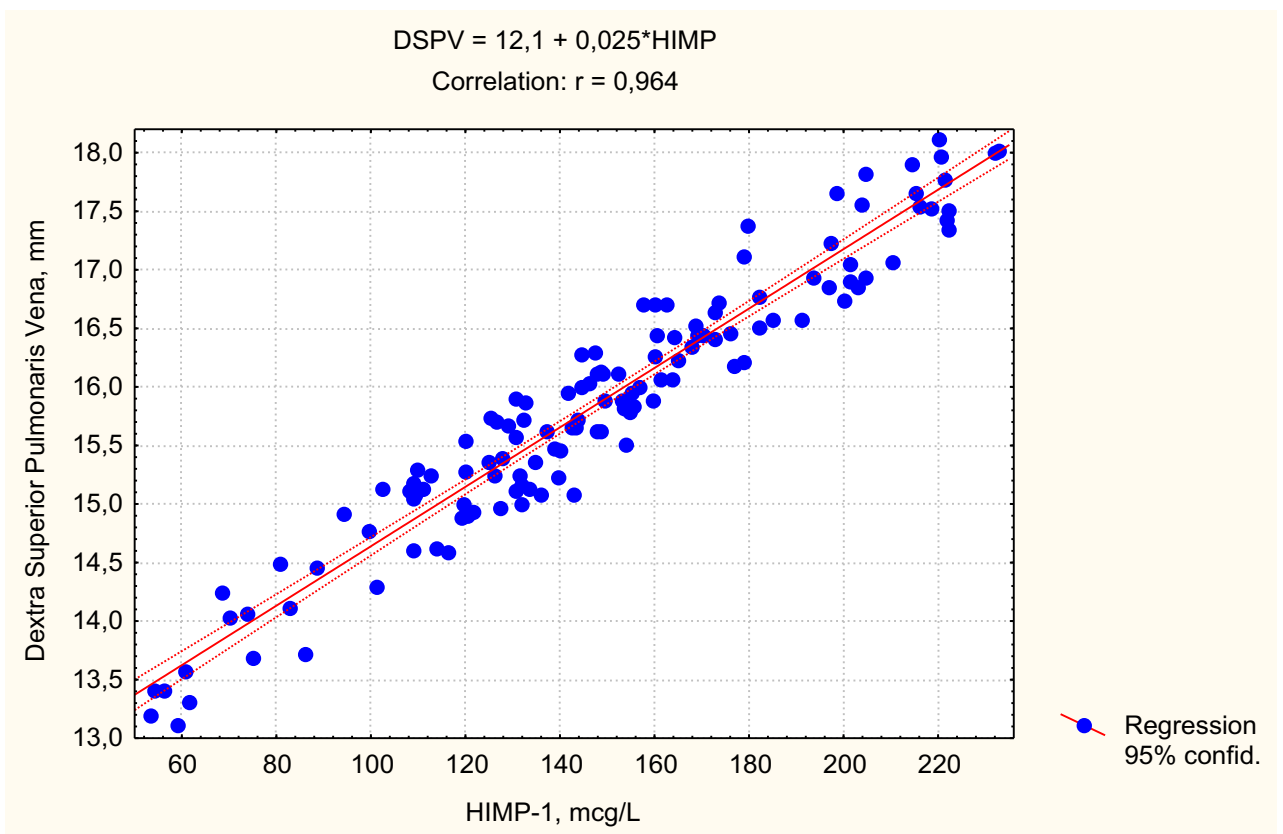


Рис. 5.13 Кореляція між ТІМР-1 і діаметром правої верхньої легеневої вени

Отримані дані показують, що розмір ЛП прямо пропорційний сироватковому рівню ензимів і цитокінів. Отримані дані можуть відображати

активний процес ремоделювання міокарда ЛП шляхом продукції фіброзної тканини. Активність даного процесу відображає високий рівень кардіопецифічного ензиму – ММП-9 та його інгібітора – ТІМП-I, підвищений рівень ЦТПК-I вказує на значно сильнішу продукцію колагену. Маркери запалення не є кардіоспецифічними, але у сукупності вказують на рівень активності біохімічних процесів.

Для оцінки ефективності оперативного втручання безпосередньо під час операції, через 7 днів та у віддаленому періоді було побудовано чотирипольну матрицю зв'язку, яка дає можливість порівняти між собою якісні показники у кількісному вираженні. Для цього було введено шкалу оцінювання ефективності: ефективність у разі відсутності рецидиву після 2 років оцінили за шкалою Harrington як 1 (повна ефективність), при рецидиві після 2 років – як 0,285 (слабка ефективність), у випадку рецидиву після 7 днів – як 0,1 (дуже слабка ефективність), а відсутність ефекту – як 0. Можна констатувати, що у хворих з пароксизмальною фібриляцією ефективність операції становить $0,892 \pm 0,060$, з персистуючою формою – $0,746 \pm 0,074$, з тривало персистуючою – $0,737 \pm 0,068$, а з хронічною – $0,704 \pm 0,071$ (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Чотирипольна матриця зв'язку між формою фібриляції передсердь і ефективністю операції

Форма ФП		Ефект після операції				Усього	$(\sum n^2/Nx)/N$
		Без рецидиву	Рецидив через 2 роки	Рецидив через 7 днів	Без ефекту		
Пароксизмальна	$\frac{n}{n^2/N}$ x	23 20,346	0 0	2 0,154	1 0,038	26 20,538	0,790
Персистуюча	$\frac{n}{n^2/N}$ x	22 15,613	2 0,516	3 0,290	4 0,516	31 16,548	0,534
Тривало персистуюча	$\frac{n}{n^2/N}$ x	25 17,361	4 0,444	4 0,444	3 0,250	36 18,499	0,514
Хронічна	n	23	4	5	3	35	

	n^2/N x	15,114	0,457	0,714	0,257	16,543	0,473
Усього	Ny	93	10	14	11	128	2,311

Примітка. $\xi^2 = [(\sum n^2/Nx)/N] - 1 = 1,311$

$$\varphi^2 = \xi^2 - (x-1)(y-1)/N = 1,311 - (4-1)(4-1)/128 = 1,241$$

$$R = \{\varphi^2/(1 + \varphi^2)[xy/(x-1)(y-1)]^{0,5}\}^{0,5} = [1,241/2,241 \cdot (16/9)^{0,5}]^{0,5} = 0,860$$

$$\mu_R = (1-R^2)/(N-2)^{0,5} = 0,023$$

$$R = 0,860 \pm 0,023 \cdot \alpha$$

Загальна достовірність для всієї моделі «R» становить 0,86, що свідчить про високу ефективність отриманої моделі.

Для візуальної оцінки отриманих даних було побудовано квантифікацію цілими числами та графік кореляції між тяжкістю аритмії й ефективністю операції.

Оцінивши в першому наближенні тяжкість пароксизмальної аритмії в 1 бал, персистуючої – у 2 бали, тривало персистуючої – у 3 бали, а хронічної – у 4 бали, отримаємо графік нелінійної залежності (рис. 5.14).

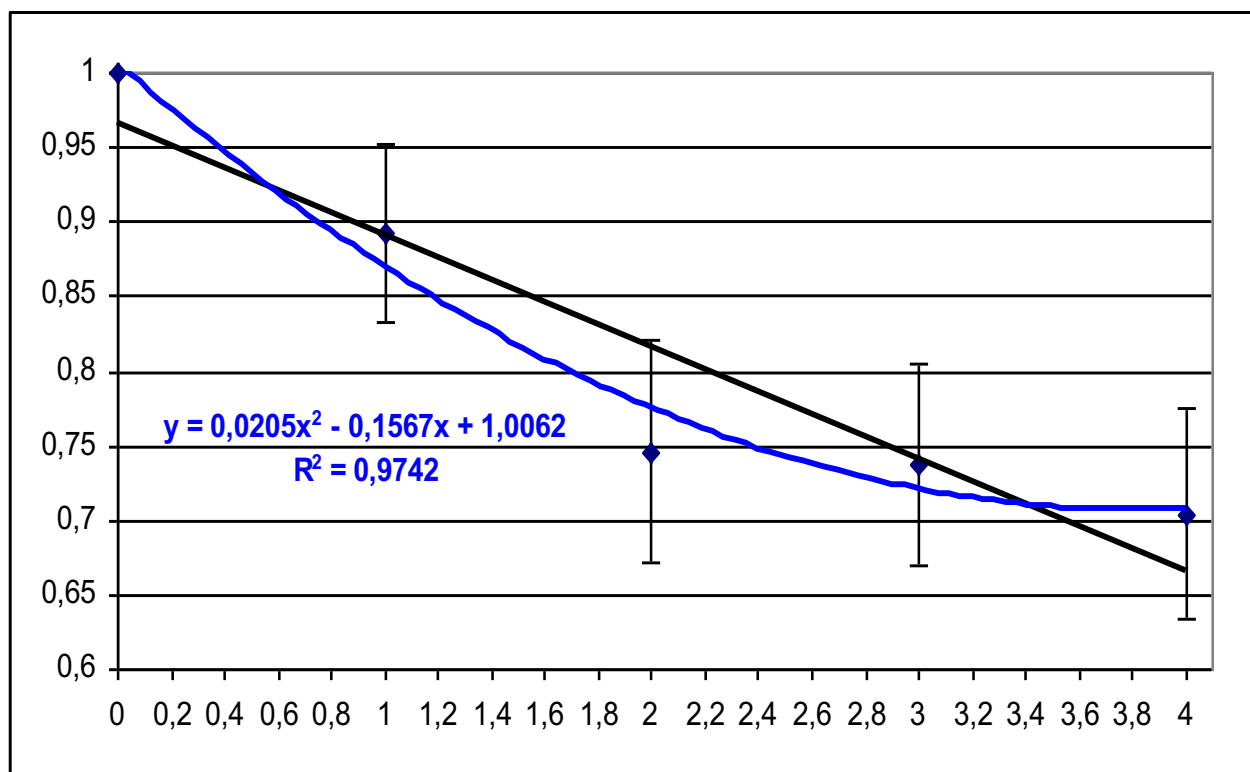


Рис. 5.14 Кореляція між тяжкістю пароксизмальної аритмії, оціненою цілими числами (вісь X), і ефективністю операції (вісь Y)

Отриманий графік показав пряму, майже прямолінійну кореляційну залежність між тяжкістю аритмії та ефективністю операції.

Якщо ж для квантифікації тяжкості аритмії застосувати нецілі числа і оцінити цілеспрямовано персистуючу форму в 2,3 бала, тривало персистуючу в 2,42 бала, хронічну в 2,85 бала, залишивши за пароксизмальною формою 1 бал, то отримаємо практично прямолінійну залежність ефекту операції від тяжкості аритмії (рис. 5.15).

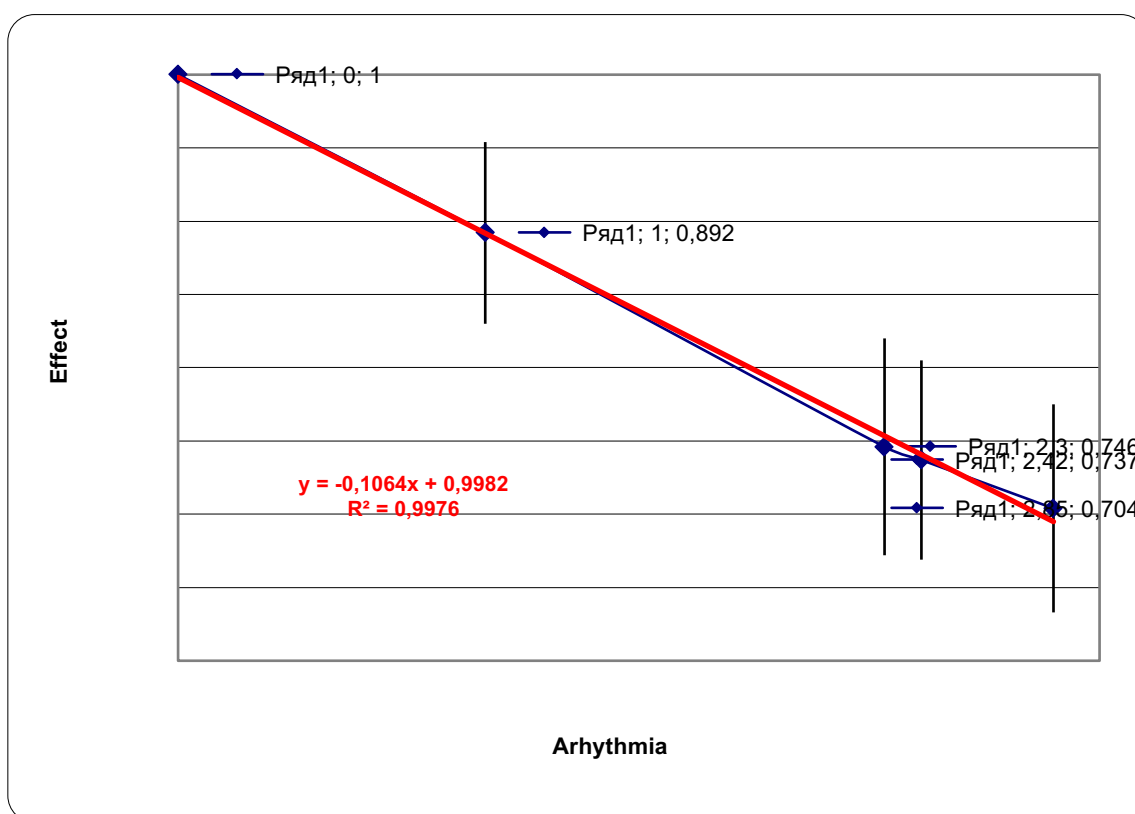


Рис. 5.15 Кореляція між тяжкістю пароксизмальної аритмії, оціненою нецілими числами (вісь X), і ефективністю операції (вісь Y)

Аналіз отриманих даних показує таке: що чим більш тяжча форма ФП, то нижча ефективність оперативного втручання. Так, при пароксизмальній формі ФП ефективність оперативного втручання становить 0,9 бала, при персистуючій

– 0,75 бала, тривало персистуючій – 0,74 бала та хронічній – 0,7 бала. Потрібно відзначити відсутність значної відмінності в ефективності втручання між персистуючою та тривало персистуючою формами ФП. Більш наочно дана закономірність виражена на рис. 5.15 при відображенні даних точок на апроксимаційній лінії.

Для виявлення прогностично значущих клінічних показників було використано кластерний аналіз (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Особливості клінічного статусу хворих за різних наслідків операції

Кластери наслідків (n)	Гіпертонічна хвороба (ні=0; так=1)	Ішемічна хвороба (ні=0; так=1)	НУНА (0; 1; 2)	ЕНРА (1; 2; 3)	Аритмія-1 (немає=0; надшлуночкова=1; шлуночкова=2)	Аритмія-2 Тяжкість фібриляції передсердь, бали
Без рецидиву (93)	0,72±0,05	0,08±0,03	1,31±0,08	1,76±0,07	0,83±0,07	2,15±0,07
Рецидив після 2 років (10)	1,00±0,00	0,50±0,17	1,50±0,27	2,80±0,20	1,90±0,10	2,57±0,08
Рецидив після 7 днів (14)	0,86±0,10	0,57±0,14	1,57±0,23	2,93±0,07	1,93±0,07	2,35±0,16
Без ефекту (11)	0,91±0,09	0,36±0,15	1,16±0,29	2,41±0,32	1,41±0,28	2,37±0,15

Отримані дані показують, що в усіх пацієнтів за відсутності ефекту від оперативного втручання або рецидиву у безпосередньому або віддаленому операційному періоді спостерігається гіпертонічна хвороба. Тим же часом відсутність гіпертонічної хвороби збільшує ефект від оперативного втручання (рис. 5.16).

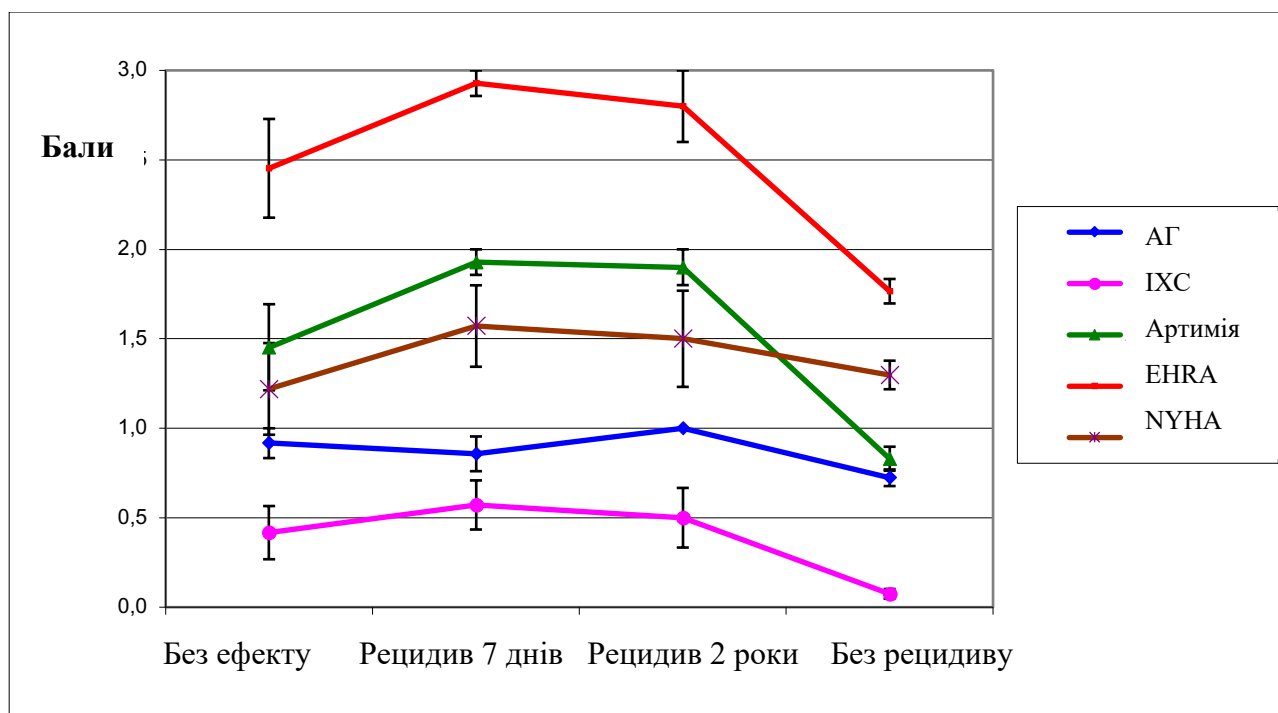


Рис. 5.16 Особливості клінічного статусу хворих за різних наслідків операції

За відсутності ефекту або рецидиву у 50 % пацієнтів було виявлено ІХС, а за відсутності ефекту – майже у жодного пацієнта не діагностовано ІХС. Таким чином, потрібно відзначити ІХС як прогностично значущий фактор.

Прогностичну значущість ЕхоКГ показників за різних наслідків операції було оцінено за допомогою побудови кластерної моделі (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Ехокардіографічні показники хворих за різних наслідків операції

Показник	Об'єм ЛП		Права нижня	Права верхня	Ліва нижня	Ліва верхня
	mm ³	Z-оцінка	мм	мм	мм	мм
Без рецидиву	40,9±0,5	-1,51±0,11	15,16±0,07	15,38±0,09	13,96±0,11	15,64±0,10
Рецидив Після 2 років	47,6±1,4	-0,69±0,32	15,96±0,14	16,97±0,25	15,57±0,26	17,10±0,21
Рецидив після 7 днів	47,9±1,5	-0,15±0,29	16,20±0,22	17,24±0,17	16,00±0,25	17,34±0,22
Без ефекту	44,9±1,1	-0,80±0,40	15,93±0,17	16,86±0,19	15,59±0,25	16,94±0,23
Норма	M:53,0±1,1	F:42,0±0,9	15,70±0,70	16,00±0,90	14,70±1,20	16,20±1,10

З даних табл. 5.9 видно, що при об'ємі ЛП ($40,9 \pm 0,5$) мм³ рецидиву ФП немає. За об'єму ЛП ($47,6 \pm 1,4$) мм³ є ймовірність рецидивування ФП у віддаленому післяопераційному періоді. При збільшенні об'єму ЛП до ($47,9 \pm 1,5$) мм³ – рецидивування у безпосередньому післяопераційному періоді. Парадоксальним виявляється об'єм ЛП у пацієнтів з відсутністю рецидиву – ($44,9 \pm 1,1$) мм³. Є припущення, що це може бути пов'язано із завершеним процесом дилатації та наступним ремоделюванням міокарда ЛП з формуванням фіброзної тканини, що, з одного боку, збільшує об'єм ЛП, а з другого – за рахунок фіброзної тканини не дає можливості для подальшої дилатації.

Проаналізовано гемодинаміку у досліджуваних хворих за різних наслідків операції (рис. 5.17).

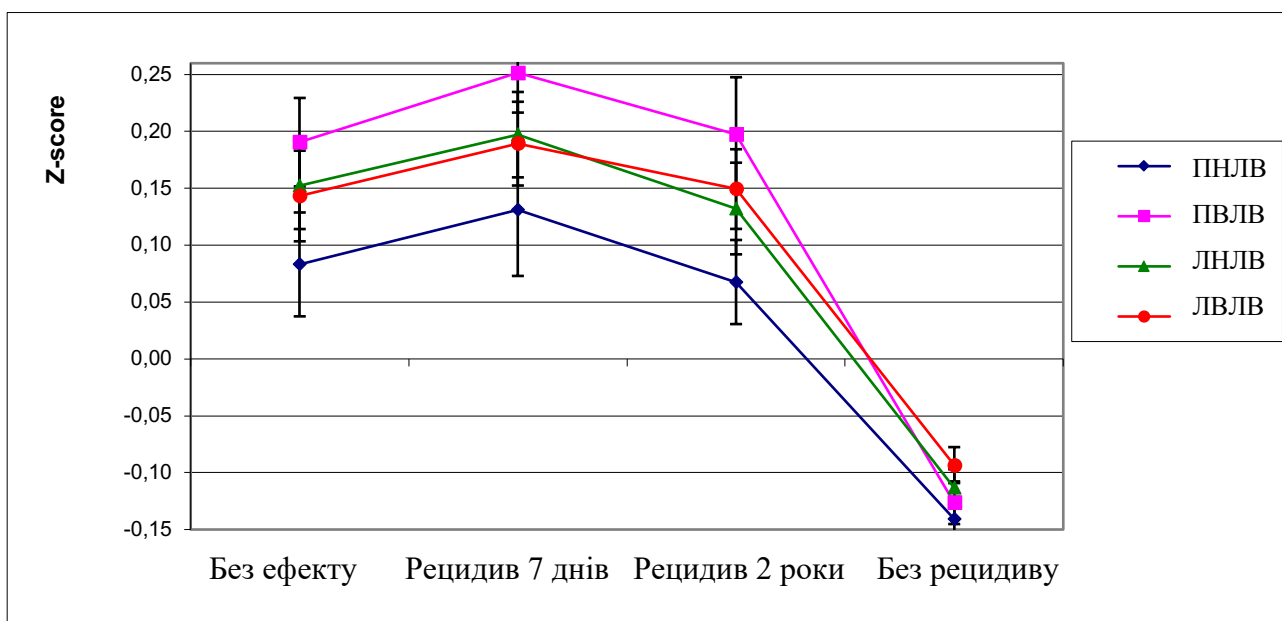


Рис. 5.17 Особливості гемодинаміки хворих за різних наслідків операції

На графіку, наведеному на рис. 5.17, наочно видно, що при нормальному розмірі ЛВ рецидиви ФП відсутні. У пацієнтів зі збільшеними лінійними розмірами ЛВ рецидиви виникають через 2 роки. Подальше збільшення розмірів ЛВ призводить до рецидивування через тиждень. До групи NE увійшли найбільш тяжкі пацієнти, незалежно від форми та тривалості ФП. Можливо, за рахунок тотального фіброзування та створення зон діелектричної провідності

порушується проведення хвилі збудження по ЛП, у тому числі унеможлиблюється виникнення механізмів рі-ентрі та ектопічної активності.

Нами вивчено ліпідний спектр досліджуваних хворих за різних наслідків операції (табл. 5.10, рис. 5.18).

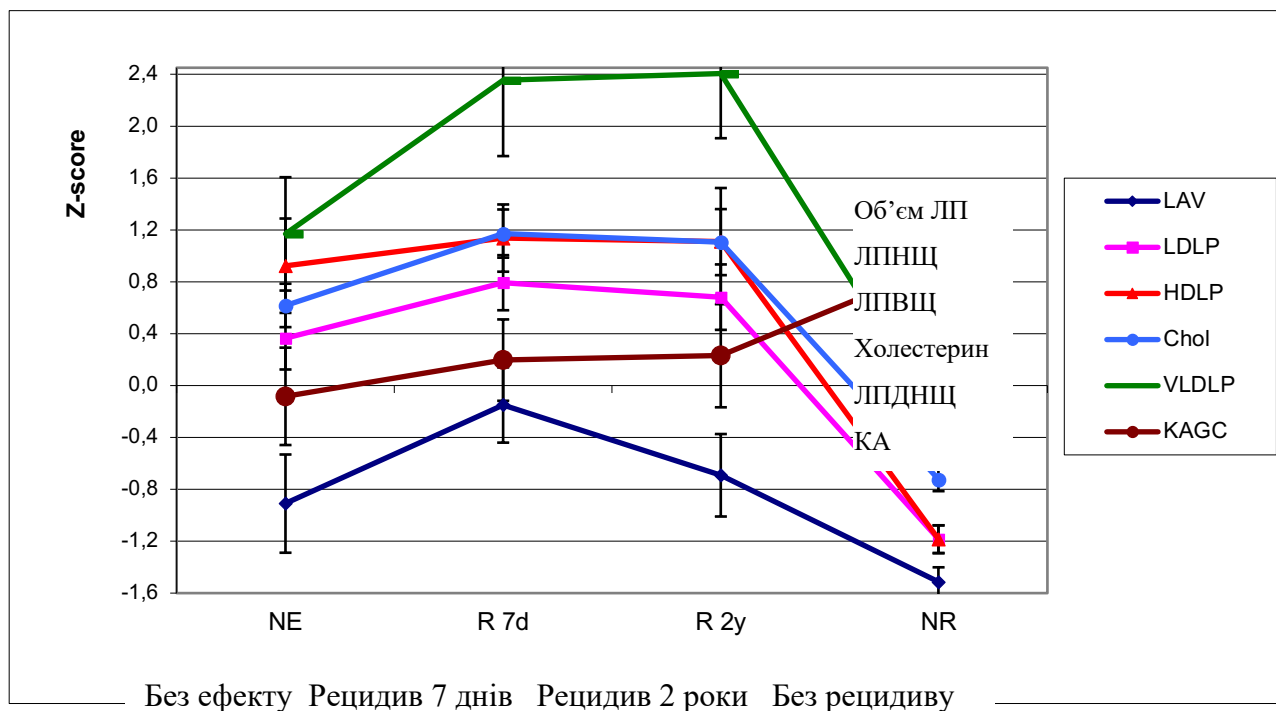


Рис. 5.18 Особливості ліпідного спектра й об'єму лівого передсердя хворих за різних наслідків операції

Таблиця 5.10

Особливості ліпідного спектра хворих за різних наслідків операції

Показник	Холестерин, мм/л	ЛПНЩ, мм/л	ЛПВЩ, мм/л	ЛПДНЩ, мм/л	ТАГ, мм/л	Клімова коефіцієнт атерогенності	Стать Індекс, бали	Вік, р
	Z	Z	Z	Z	Z	Z		
Без рецидиву	4,84±0,09	3,11±0,07	1,06±0,02	0,67±0,03	1,47±0,06	3,65±0,08	0,29±0,05	60,1±1,1
	-0,72±0,09	-0,61±0,10	-1,18±0,11	-0,26±0,15	-0,26±0,15	+0,92±0,14		
Рецидив 2 роки	6,67±0,23	3,96±0,14	1,52±0,08	1,19±0,09	2,60±0,20	3,47±0,19	0,10±0,10	63,1±3,7
	+1,11±0,25	+0,68±0,25	+1,11±0,41	+2,41±0,50	+2,41±0,50	+0,23±0,40		
Рецидив 7 днів	6,84±0,17	4,06±0,13	1,62±0,05	1,17±0,11	2,54±0,23	3,28±0,17	0,36±0,13	60,0±2,8
	+1,17±0,19	+0,79±0,21	+1,14±0,26	+2,35±0,58	+2,35±0,58	+0,20±0,31		
Без ефекту	6,16±0,17	3,68±0,15	1,50±0,07	0,98±0,08	2,14±0,18	3,16±0,14	0,27±0,14	56,3±3,5
	+0,64±0,18	+0,36±0,26	+0,96±0,40	+1,30±0,46	+1,30±0,46	-0,07±0,41		
Норма	5,59±0,19	3,51±0,12	1,36±0,04	0,72±0,03	1,58±0,23	3,16±0,11	M=0;F=1	

Графічна залежність ефективності оперативного втручання від ліпідного спектра й об'єму лівого передсердя (див. рис. 5.18) показала, що при нормальному рівні показників рецидиви ФП відсутні. У пацієнтів зі збільшеними показниками рецидиви виникають через 2 роки. Подальше збільшення призводить до рецидивування через тиждень. До групи NE увійшли найбільш тяжкі пацієнти незалежно від форми та тривалості ФП. Можливо, за рахунок тотального фіброзування та створення зон діелектричної провідності порушується проведення хвилі збудження по ЛП, у тому числі, унеможлиблюється виникнення механізмів рі-ентрі та ектопічної активності.

Нами простежено зв'язок ензимного та цитокінового спектрів досліджуваних хворих з наслідками проведеного оперативного втручання (табл. 5.11).

Досліджено активність ензимів у хворих залежно від наслідків операції (рис. 5.19).

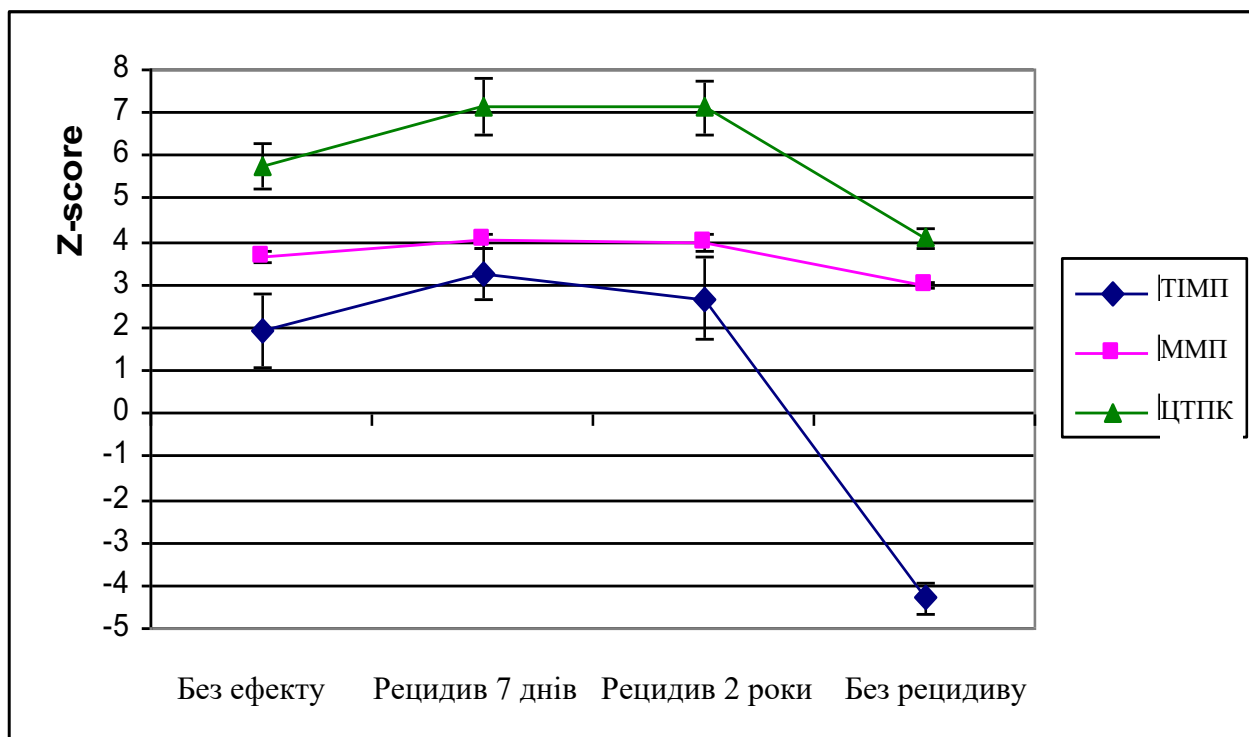


Рис. 5.19 Особливості активності ензимів хворих за різних наслідків операції

Таблиця 5.11

Зв'язок ензимного та цитокінового спектрів хворих та наслідків операції

Показник	ММП-9, мг/л	ТІМП-1, мг/л	ЦТПК-І, мг/л	СРП, мг/л	ФНП-α нг/л	ІЛ-6 нг/л
Без рецидиву	203,6±3,8	129,2±3,4	117,1±4,5	2,09±0,09	5,02±0,23	4,70±0,18
Рецидив 2 роки	251,8±8,4	195,5±9,0	173,1±12,1	3,60±0,26	8,35±0,35	6,95±0,58
Рецидив 7 днів	253,5±8,3	201,0±5,4	173,4±12,0	3,60±0,24	8,37±0,39	6,73±0,20
Без ефекту	238,4±6,6	187,9±8,9	151,0±9,7	3,18±0,21	7,81±0,39	6,85±0,60
Норма	61,0±3,0	170,0±2,0	41,0±0,3	2,50±0,23	4,90±0,29	4,25±0,25

На даному графіку (див. рис. 5.19) представлено залежність ефективності оперативного втручання від сироваткового рівня ензимів. Показано, що при нормальному рівні показників рецидиви ФП відсутні. У пацієнтів зі збільшеними показниками рецидиви виникають через 2 роки. Подальше збільшення призводить до рецидивування через тиждень. До групи NE увійшли найбільш тяжкі пацієнти, незалежно від форми та тривалості ФП. Можливо, за рахунок тотального фіброзування та створення зон діелектричної провідності порушується проведення хвилі збудження по ЛП, у тому числі, унеможлиблюється виникнення механізмів рі-ентрі та ектопічної активності.

Також проаналізовано цитокіновий спектр у досліджуваних хворих залежно від результатів операції (рис. 5.20).

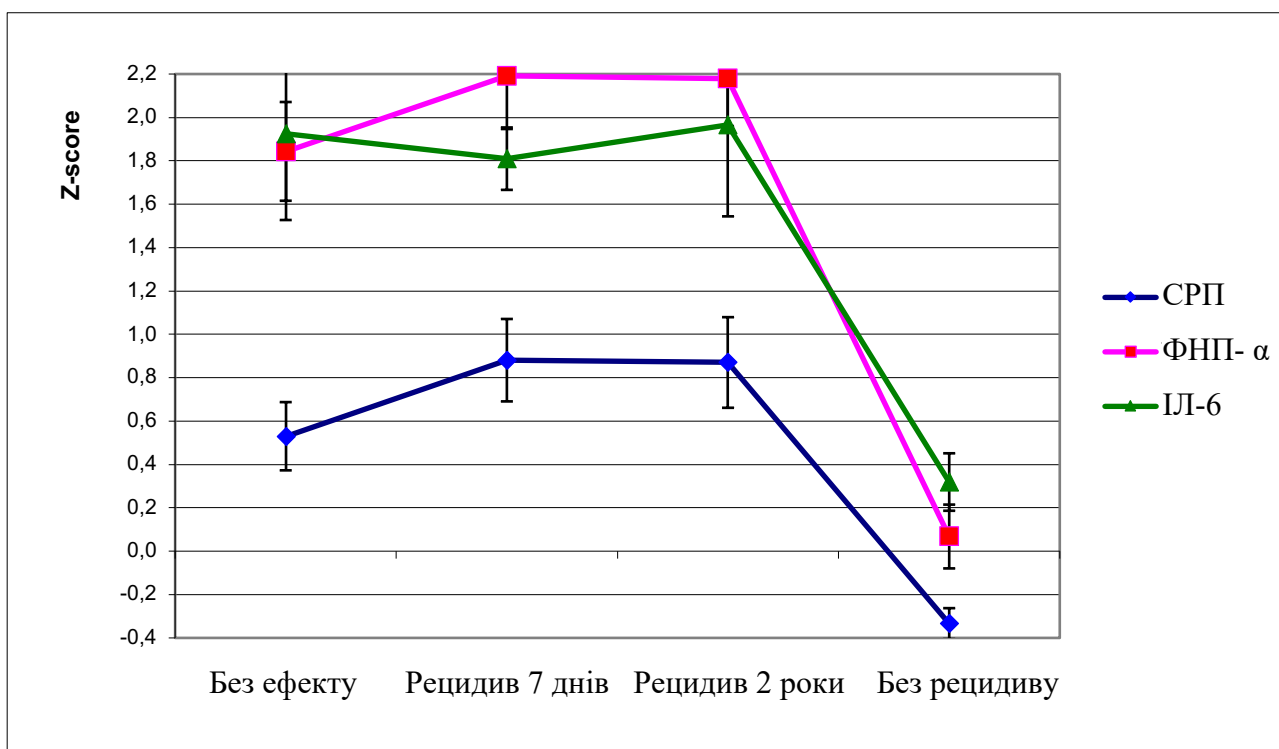


Рис. 5.20 Особливості цитокінового спектра хворих за різних наслідків операції

На даному графіку (див. рис. 5.20) представлено залежність ефективності оперативного втручання від сироваткового рівня цитокінів. Показано, що при нормальному рівні рецидиви ФП відсутні. У пацієнтів зі збільшеними показниками рецидиви виникають через 2 роки. Подальше збільшення

призводить до рецидивування через тиждень. До групи NE увійшли найбільш тяжкі пацієнти незалежно від форми та тривалості ФП. Можливо, за рахунок тотального фіброзування та створення зон діелектричної провідності порушується проведення хвилі збудження по ЛП, у тому числі, унеможлиблюється виникнення механізмів рі-ентрі та ектопічної активності.

Резюме

1. Виявлено численні зв'язки між фракціями холестерину і клінічними індексами. Найбільше клінічне значення мають зв'язки між наявністю порушення серцевого ритму та рівнем загального холестерину з його фракціями.

2. Виявлено численні зв'язки між лінійними й інтегральними параметрами лівого передсердя і показниками ліпідного спектра (прямі зв'язки між об'ємом ЛП та рівнем загального холестерину з його фракціями).

3. При вивченні кореляцій між показниками фіброзу і запалення з рівнем загального холестерину та його фракціями в кожній групі з патологією ФП встановлено, що найбільш значущі зв'язки спостерігаються тільки з рівнем загального холестерину.

4. Аналіз зв'язків між ензимами та цитокінами показав найбільш міцні зв'язки між ЦТПК-I і ММП-9, СРП і ЦТПК-I, ФНП- α і ММП-9 і ФНП- α й СРП.

5. Аналіз клінічних показників показав найбільш вагомий зв'язок між рівнем ензимів і цитокінів сироватки крові та наявністю порушення ритму серця.

6. При аналізі зв'язків між сироватковим рівнем ензимів і цитокінів та ЕхоКГ параметрами ЛП більша кореляційна залежність спостерігалась між ензимами і цитокінами й об'ємом лівого передсердя й правою верхньою легеневою веною.

7. Виявлено пряму залежність між тяжкістю фіброзного ремоделювання міокарда та ефективністю оперативного втручання. Незважаючи на клінічну класифікацію, ступінь ураження міокарда може відрізнятися, що призводить до різного прогнозу оперативного втручання.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachyi A. V., Kushnirenko V. I. The role of the structural fibrosis markers in the left atrial remodeling in patients with paroxymal atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 2. P. 337–344. eISSN 2391–8306.

2. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Роль матриксной металлопротеиназы-9 в прогрессировании фибрилляции предсердий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 1 (47). С. 108–114.

3. Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Кузнецова М. А., Арапу М. И. Влияние прогрессирования фибрилляции предсердий на уровень С-концевого пропептида коллагена типа-I. *Вісник морської медицини*. 2017. № 1 (74). С. 37–41.

4. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 role in left atrium matrix remodeling in patients with atrial febrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 4. P. 953–962. eISSN 2391–8306.

5. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. C-terminal telopeptide procollagen type I change in patients with atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 3. P. 882–891.

6. Goriachyi O. V. Staged catheter ablation of Atrial Fibrillation, long term results. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 10 Ser. 12. P. 06–12.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ

Математична обробка клінічного матеріалу дала змогу виявити статистично значущі відмінності між сироватковими маркерами фіброзу та запалення, ЕхоКГ показниками серця та легневих вен, тяжкістю артеріальної гіпертензії та ІХС, формою фібриляції передсердь, наявністю суправентрикулярної та шлуночкової екстрасистолії між групами пацієнтів з ФП і без фібриляції. Це послужило основою для формування прогностичної моделі та виявлення предикторної цінності маркерів фіброзу і запалення, структурних та клінічних показників щодо ефективності оперативного втручання й можливості рецидивування ФП у післяопераційному періоді. Побудова моделі прогнозу рецидиву ФП у післяопераційному періоді була виконана на всьому блоці даних пацієнтів, включених у дослідження.

Оскільки побудовані моделі виявилася неадекватними ($R=0,81$), що свідчить про відсутність лінійного взаємозв'язку між окремими можливими предикторами і ризиком розвитку ФП, а досліджувані нами залежні змінні є бінарними, то для оцінки ймовірності настання події для конкретного хворого (в нашому випадку – розвитку рецидиву ФП) ми вибрали метод дискримінантного аналізу та регресивної моделі на основі коефіцієнтів кореляції. Ефективність ретроспективного прогнозу за допомогою побудованих моделей лежить у діапазоні від 78,6 до 97,8 %. З метою виявлення саме тих показників, констеляція яких детермінує той чи інший ефект операції, наявне інформаційне поле було піддано дискримінантному аналізу методом forward stepwise [Klecka W. R., 1989]. Для включення в модель (табл. 6.1) програмою відібрано 11 показників, зокрема: стать, вік, 3 клінічні, 5 біохімічних, 1 гемодинамічний. Також заслуговують на увагу ще низка показників, які виявилися поза дискримінантною моделлю.

Таблиця 6.1

Підсумок дискримінантного аналізу показників, які детермінують ефект операції

Змінні у моделі	Послідовність дій				Параметри статистики Вілкса				
	Без рецидиву (93)	Рецидив через 2 роки (10)	Рецидив через 7 днів (14)	Без ефекту (11)	Wilks' Λ	Partial Λ	F-re-move	p-level	Відхилення
ЛПВЩ, мМоль/л	1,06	1,52	1,62	1,50	0,147	0,844	6,1	0,001	0,423
ЕНРА (1;2;3), бали	1,76	2,80	2,93	2,41	0,134	0,924	2,8	0,047	0,591
ЛПДНЩ, мМоль/л	0,67	1,19	1,17	0,98	0,129	0,965	1,2	0,315	0,282
Об'єм ЛП, мл	40,9	47,6	47,9	45,0	0,133	0,935	2,3	0,082	0,030
Гіпертонія (0;1), бали	0,72	1,00	0,86	0,91	0,144	0,864	5,2	0,002	0,528
Тяжкість фібриляції передсердь, бали	2,15	2,57	2,35	2,37	0,135	0,919	2,9	0,037	0,195
Вік, років	60,2	63,1	60,0	56,3	0,129	0,965	1,2	0,315	0,747
Стать Індекс (М=0; F=1), бали	0,29	0,10	0,36	0,27	0,128	0,969	1,1	0,372	0,818
ФНП- α , нг/л	5,02	8,35	8,37	7,18	0,129	0,961	1,4	0,262	0,063
ММП-9, пк/л	204	252	253	238	0,130	0,956	1,5	0,214	0,027
ТІМП-1, пк/л	129	195	201	187	0,130	0,955	1,6	0,203	0,112

Змінні, що не увійшли до моделі	Послідовність дій				Параметри статистики Вілкса				
	No R (93)	R 2ys (10)	R 7d (14)	No Ef (11)	Wilks' Λ	Partial Λ	F to enter	p-level	Tolerance
Ішемічна хвороба серця (0;1), бали	0,08	0,50	0,57	0,36	0,122	0,980	0,69	0,562	0,605
Тяжкість аритмії (0;1;2), бали	0,83	1,90	1,93	1,41	0,123	0,990	0,34	0,799	0,532
РІСР-І, пг/л	117	173	173	151	0,121	0,973	0,90	0,442	0,020
СРІ, мг/л	2,09	3,60	3,60	3,18	0,123	0,988	0,39	0,763	0,052
ЛПНЩ, мМоль/л	3,11	3,96	4,06	3,68	0,124	0,998	0,06	0,982	0,352
ПНЛВ, мм	15,2	16,0	16,2	15,9	0,123	0,987	0,43	0,734	0,173
ПВЛВ, мм	15,4	17,0	17,2	16,9	0,123	0,995	0,18	0,910	0,084
ЛВЛВ, мм	15,6	17,1	17,3	16,9	0,122	0,980	0,69	0,562	0,090
Коефіцієнт атерогенності Клімова	3,65	3,47	3,28	3,16	0,124	1,000	0,01	0,999	0,272
NYHA (0;1;2), points	1,31	1,50	1,57	1,16	0,123	0,993	0,22	0,884	0,659
ЛНЛВ, мм	14,0	15,6	16,0	15,6	0,121	0,976	0,80	0,496	0,097
ІЛ-6, нг/л	4,70	6,95	6,73	6,85	0,121	0,975	0,85	0,469	0,324

Примітка. Step 10, N of vars in model: 10; Grouping: 4 grps.

Wilks' Lambda: 0,1241; approx. $F_{(75)}=4,0$; $p<10^{-6}$.

Залежно від інформативної значущості показників, дискримінантна модель була розділена на два розділи. До першого розділу, що є прогностично значущим для даної моделі, були включені: рівень ЛПВЩ, тяжкість ФП (ENRA), рівень ЛПДНЩ, об'єм ЛП, клас АГ, тяжкість ФП, вік, стать, сироватковий рівень ММП-9, ФНП- α , ТІМП-1. До другого розділу увійшли показники: клас ІХС, наявність супровідного шлуночкового або суправентрикулярного порушення ритму, сироватковий рівень ЦТПК-І, СРП, ІЛ-7 та ЛПДНЩ, розмір легневих вен, коефіцієнт атерогенності.

Коректність дискримінантної моделі документується покроковим аналізом показників та сортуванням за прогностичною значущістю залежно від Λ коефіцієнта (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Підсумок покрокового аналізу показників, які детермінують ефект операції

Змінні у моделі	F to enter	p-level	Λ	F-value	p-level
ЛПВЩ, мМоль/л	45,8	10^{-6}	0,474	45,8	10^{-6}
ЛПДНЩ, мМоль/л	6,1	0,001	0,413	22,8	10^{-6}
Гіпертонія (0;1), бали	3,9	0,010	0,377	16,3	10^{-6}
ENRA (1;2;3), points	3,3	0,022	0,319	11,3	10^{-6}
Тяжкість фібриляції, бали	3,0	0,034	0,255	8,5	10^{-6}
Об'єм ЛП, мл	1,5	0,224	0,178	5,7	10^{-6}
ФНП- α , нг/л	1,9	0,138	0,169	5,5	10^{-6}
ММП-9, пк/л	1,1	0,373	0,141	4,6	10^{-6}
ТІМП-1, пк/л	1,2	0,314	0,136	4,4	10^{-6}
Вік, років	1,0	0,381	0,128	4,2	10^{-6}
Стать Індекс (Ч=0; Ж=1), бали	1,1	0,372	0,124	4,0	10^{-6}

Далі 25-вимірний простір дискримінантних змінних трансформується у тривимірний простір канонічних дискримінантних функцій (канонічних

коренів), які є лінійними комбінаціями дискримінантних змінних. Таким чином, виходить згущення даних прогностичних показників до трьох коренів (Root1, Root2, Root3).

Дискримінуючу (роздільну) здатність кореня характеризує коефіцієнт канонічної кореляції (r^*) як міра зв'язку, ступеня залежності між групами хворих і дискримінантною функцією. Він становить для першого кореня 0,860 (Wilks' $\Lambda=0,124$; $\chi^2_{(75)}=235$; $p<10^{-6}$), для другого 0,619 (Wilks' $\Lambda=0,476$; $\chi^2_{(48)}=84$; $p=0,001$), для третього 0,478 (Wilks' $\Lambda=0,772$; $\chi^2_{(23)}=29$; $p=0,176$).

Іншим критерієм вагомості кореня є його процентний внесок у дискримінацію, який становить для мажорного кореня (Root1) 75,5 %, для мінорного (Root2) 16,6 %, а для третього (Root3) – лише 7,9 %.

Наступним етапом для кожного кореня розраховуються стандартизовані та нестандартизовані коефіцієнти дискримінантних змінних. У табл. 6.3 наведено нестандартизовані (актуальні) та стандартизовані (нормовані) коефіцієнти дискримінантних змінних. Коефіцієнт у нестандартизованій формі дає інформацію про абсолютний внесок даної змінної у значення дискримінаційної функції (для розрахунку координат кожного хворого на площині координат), натомість стандартизовані коефіцієнти відображають відносний внесок змінної, незалежний від одиниці виміру (внесок у розподіл). Вони дають змогу виявляти ті змінні, які роблять найбільший внесок у значення дискримінантної функції.

Для візуального та графічного сприйняття отриманої інформації проводимо розташування пацієнтів у двовимірному інформаційному полі, для чого визначаємо центроїди (середнє) для кожного пацієнта. Сума добутків нестандартизованих коефіцієнтів на значення дискримінантних змінних разом із константою дають значення дискримінантної функції (кореня) для кожного пацієнта і уможливають її візуалізацію в інформаційному полі коренів (рис. 6.1).

Таблиця 6.3

Стандартизовані та нестандартизовані (Raw) коефіцієнти і константи для дискримінантних змінних

Коефіцієнти	Стандартизований коефіцієнт			Нестандартизований коефіцієнт		
	Корінь 1	Корінь 2	Корінь 3	Корінь 1	Корінь 2	Корінь 3
ЛПВЩ, мМоль/л	0,667	-0,197	0,328	3,0927	-0,9118	1,5219
ЛПДНЩ, мМоль/л	-0,083	-0,467	-0,387	-0,3054	-1,7180	-1,4257
Гіпертонія (0;1), бали	-0,563	0,089	-0,293	-1,3563	0,2154	-0,7068
ЕНРА, points	0,406	0,088	-0,140	0,6591	0,1432	-0,2275
Тяжкість фібриляції передсердь, бали	0,281	0,515	-1,056	0,4328	0,7946	-1,6280
Об'єм ЛП, мл	-0,446	-1,707	1,940	-0,0960	-0,3672	0,4174
ФНП- α , нг/л	-0,688	0,120	-1,074	-0,3340	0,0580	-0,5210
ММП-9, пк/л	1,189	1,177	0,445	0,0348	0,0344	0,0130
ТІМП-1, пк/л	0,606	0,473	-0,446	0,0192	0,0150	-0,0141
Вік, років	-0,112	-0,311	-0,012	-0,0101	-0,0279	-0,0011
Стать Індекс (Ч=0; Ж=1), бали	0,037	0,174	0,331	0,0807	0,3829	0,7304
		Константи		-9,042	4,542	-13,36
	Накопичувальні властивості, %			0,755	0,921	1,000

Видно, що на площині перших двох коренів, які сумарно містять 94 % дискримінантної інформації, достатньо чітко розмежовані лише хворі, для яких операція була або цілком успішною (без рецидиву аритмії через 2 роки), або цілком неуспішною (без усунення аритмії). Натомість кластери хворих з рецидивом як через 7 днів, так і через 2 роки вздовж осі другого кореня взаємно переміщуються.

Разом з тим, нечітке розмежування цих кластерів наявне вздовж осі третього кореня (рис. 6.2).

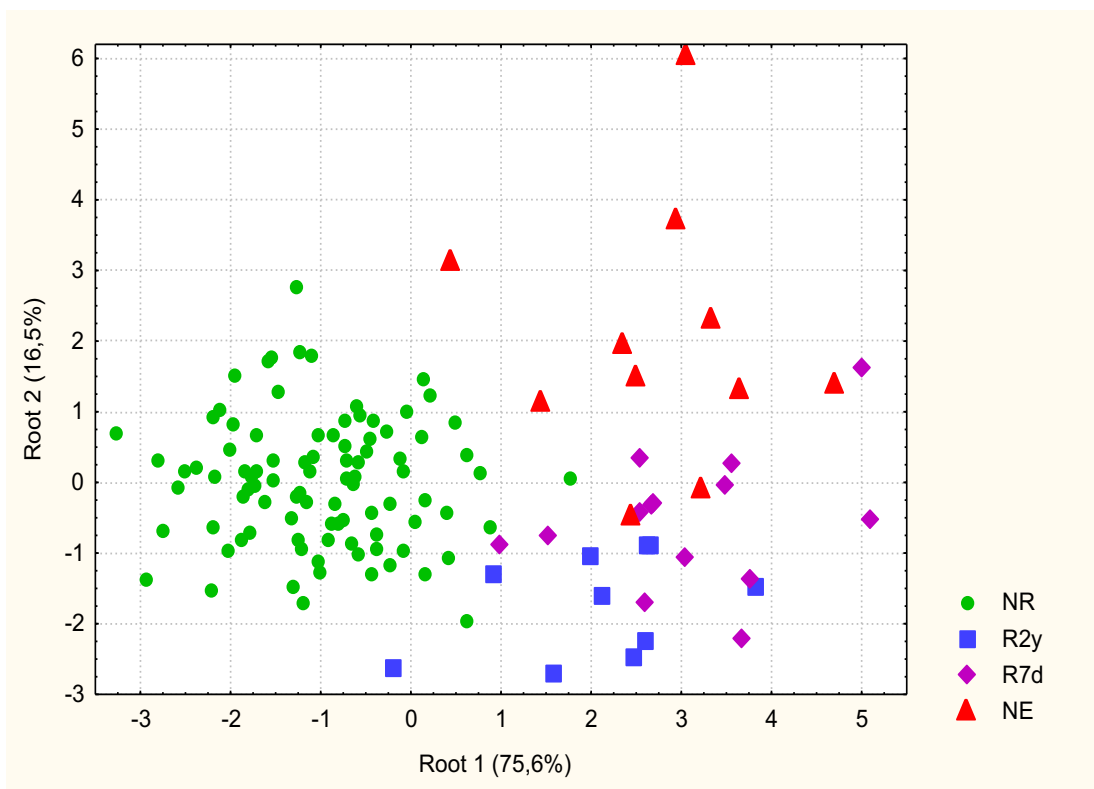


Рис. 6.1 Індивідуальні величини першого і другого коренів пацієнтів з різними наслідками операції

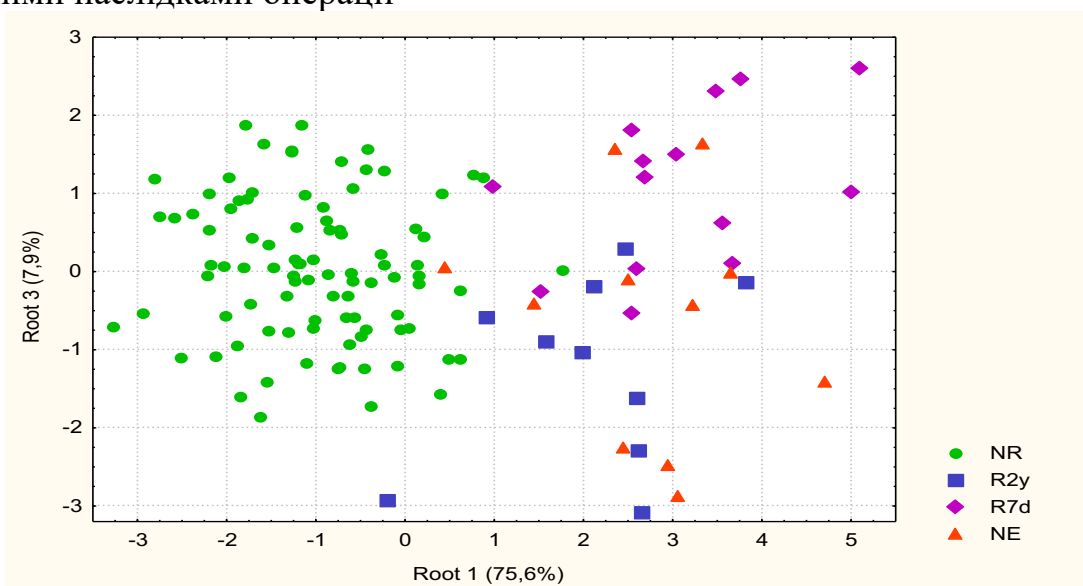


Рис. 6.2 Індивідуальні величини першого і третього коренів пацієнтів з різними наслідками операції

На наступних трьох рисунках (рис. 6.3–6.5) візуалізовані середні величини (центроїди) трьох кластерів хворих з різними наслідками операції, а також 4 субкластери хворих з різними формами аритмії, усуненими операцією на термін понад 2 роки.

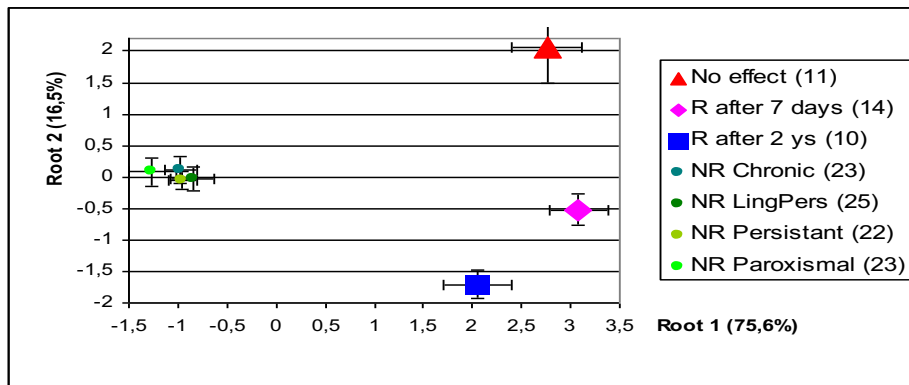


Рис. 6.3 Середні величини першого і другого коренів груп пацієнтів з різними наслідками операції

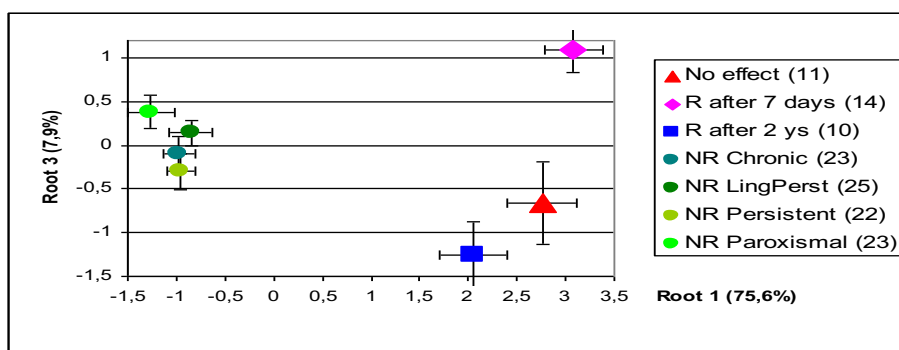


Рис. 6.4 Середні величини першого і третього коренів груп пацієнтів з різними наслідками операції

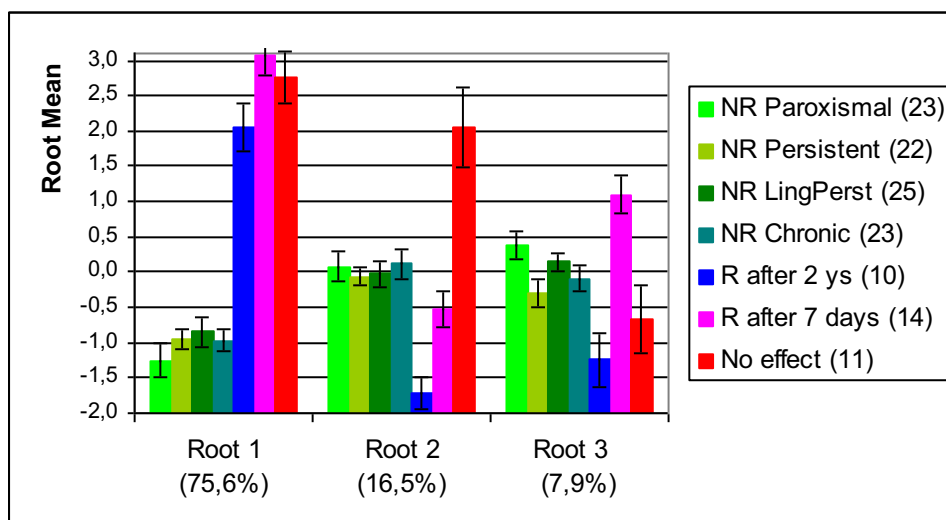


Рис. 6.5 Середні величини трьох коренів груп пацієнтів з різними наслідками операції

Як бачимо, отримані центроїди другого та третього коренів накладаються, що свідчить про дуже низький вплив форми аритмії на наслідок операції.

У табл. 6.4 подано повні структурні коефіцієнти – коефіцієнти кореляції між дискримінантними коренями і змінними. Структурний коефіцієнт показує, наскільки тісно зв'язані змінні та дискримінантні функції, тобто яка частка інформації про дискримінантну функцію (корінь) закладена у цій змінній. Там же відображені значення центроїдів трьох коренів чотирьох кластерів-груп і середні величини дискримінантних змінних.

Таблиця 6.4

Кореляції між дискримінантними змінними і коренями та середні величини коренів і змінних для кожного кластера ефекту операції

Змінні у моделі	Корінь 1	Корінь 2	Корінь 3	Без рецидиву (93)	Рецидив через 2 роки (10)	Рецидив через 7 днів (14)	Без ефекту (11)	Норма (30)	Контроль (80)
Корінь 1 (75,6 %)				-1,01	+2,05	+3,08	+2,73		
ЛПВЩ, ммоль/л	0,622	-0,133	0,001	1,06	1,52	1,62	1,50	1,36	1,34
ЛПВЩ, Z-оцінка				-1,18	+1,11	+1,14	+0,96	0	
ТІМІ-1, пк/л	0,558	-0,160	-0,089	129	195	201	187	170	104
ЕНРА (0;1;2;3), бали	0,477	-0,065	-0,087	1,76	2,80	2,93	2,41	0	
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,431	-0,273	-0,091	0,67	1,19	1,17	0,98	0,72	0,69
ЛПДНЩ Cholesterol, Z-оцінка				-0,26	+2,41	+2,35	+1,30	0	
ФНП-α, нг/л	0,409	-0,127	-,111	5,02	8,35	8,37	7,18	4,9	1,34
ММП-9, пк/л	0,348	-0,161	-,049	204	252	253	238	61	76
Об'єм ЛП, мл	0,345	-0,217	-,013	40,9	47,6	47,9	45,0	53/42	34,3
Об'єм ЛП, Z-оцінка				-1,51	-0,69	-0,15	-0,80	0	
Гіпертонія (0;1), бали	0,119	-0,051	-0,173	0,72	1,00	0,86	0,91	0	
Тяжкість фібриляції передсердь, бали	0,105	-0,074	-0,155	2,15	2,57	2,35	2,37	0	0
Корінь 2 (16,5 %)				+0,03	-1,71	-0,52	+2,00		
Вік, роки	-0,016	-0,157	-0,032	60,2	63,1	60,0	56,3		
Корінь 3 (7,9 %)				+0,04	-1,24	+1,10	-0,61		
Стать Індекс (Ч=0; Ж=1), бали	-0,010	0,068	0,212	0,29	0,10	0,36	0,27		

Повертаючись до рис. 6.3 і 6.5, констатуємо, що екстремальна ліва локалізація вздовж осі першого кореня (центроїд: $-1,01$) кластера хворих з відсутністю рецидиву відображує мінімальні для вибірки величини позитивно корелюючих з коренем рівнів у крові холестерину ліпопротеїнів високої і дуже низької щільності, активності металопротеїназ та їхнього тканинного інгібітора, фактора некрозу пухлин, об'єму лівого передсердя, а також мінімальні індекси EHRА, наявності гіпертензії і тяжкості форми фібриляції передсердь. У хворих інших трьох кластерів перелічені параметри, по-перше, значно вищі, а по-друге, суттєво не відрізняються між собою, що візуалізується розміщенням репрезентуючих точок у протилежній зоні осі та їхнім переміщенням, хоча можна відзначити максимальну величину центроїда пацієнтів з рецидивом аритмії через тиждень.

Натомість вздовж осі другого радикала досить чітко виокремлюються пацієнти, у яких операція не дала ефекту, посідаючи екстремально верхню зону (центроїд: $+2,00$). Така локалізація відображує мінімальний для вибірки вік. Протилежну екстремально низьку позицію вздовж осі другого кореня (центроїд: $-1,71$) посідають хворі, у яких аритмія рецидивувала через два роки. Така локалізація відображує максимальний вік хворих. Кластер хворих з рецидивом на сьомий день після операції посідає проміжну позицію вздовж осі другого кореня (центроїд: $-0,52$), натомість такі пацієнти виокремлюються вздовж осі третього кореня, посідаючи топ-позицію (центроїд: $+1,10$).

У табл. 6.5 наведено параметри, які виявились поза дискримінантною моделлю, проте варті уваги як такі, за якими групи хворих теж відрізняються одна від одної. Виявлено, що операція пройшла успішно у пацієнтів, як правило, без супровідної ІХС і суправентрикулярної аритмії, з нормальними величинами ширини всіх чотирьох легеневих вен, рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності, СРП і ІЛ-6 та мінімальним для вибірки ступенем підвищення рівня РСР-I в поєднанні з максимальним для вибірки верхньопограничним коефіцієнтом атерогенності Клімова.

Таблиця 6.5

Середні величини для кожного кластера ефекту операції коренів і змінних, які не включені в дискримінантну модель

Змінні, що не увійшли до моделі	Без рецидиву (93)	Рецидив через 2 роки (10)	Рецидив через 7 днів (14)	Без ефекту (11)	Норма (30)	Контроль (80)
Корінь 1	-1,01	+2,05	+3,08	+2,73		
Ішемічна хвороба серця (0;1), бали	0,08	0,50	0,57	0,36	0	
Тяжкість аритмії (0;1;2), бали	0,83	1,90	1,93	1,41	0	0
ЛНЛВ, мм	14,0	15,6	16,0	15,6	14,7	14,3
ПНЛВ, мм	15,2	16,0	16,2	15,9	15,7	14,8
ПВЛВ, мм	15,4	17,0	17,2	16,9	16,0	15,1
ЛВЛВ, мм	15,6	17,1	17,3	16,9	16,2	15,3
ЛПВЩ, мМоль/л	3,11	3,96	4,06	3,68	3,51	2,33
ЛПВЩ, Z-оцінка	-0,61	+0,68	+0,79	+0,36	0	
ЛПНЩ, мМоль/л	3,11	3,96	4,06	3,68	3,51	2,33
СРП, мг/л	2,09	3,60	3,60	3,18	2,50	1,35
ІЛ-6, нг/л	4,70	6,95	6,73	6,85	4,25	1,53
РІСР-І, пг/л	117	173	173	151	41	67,5
Фаза фізичного ритму, %	+4	+22	+20	+28		
Коефіцієнт атерогенності Клімова	3,65	3,47	3,28	3,16	3,16	2,26
Коефіцієнт атерогенності Клімова, Z-оцінка	+0,92	+0,23	+0,20	-0,07	0	
Радіаційна енергія+5, ват/м ²	149	146	146	138		
A Індекс-7, нТ	10,3	8,7	9,4	8,0		
Корінь 2	+0,03	-1,71	-0,52	+2,00		
NYHA (0;1;2), бали	1,31	1,50	1,57	1,16		
Корінь 3	+0,04	-1,24	+1,10	-0,61		
Фаза емоційного ритму, %	+16	+24	+1	+9		

Візуальне враження про розмежування кластерів документується обчисленням квадратів відстаней Mahalanobis (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Квадрати відстаней Mahalanobis між кластерами, см²

	Без рецидиву	Рецидив через 2 роки	Рецидив через 7 днів	Без ефекту
Без рецидиву	0,0	14,5	18,7	18,9
Рецидив через 2 роки	3,83 10 ⁻⁶	0,0	8,2	15,1
Рецидив через 7 днів	6,88 10 ⁻⁶	1,41 0,117	0,0	9,7
Без ефекту	5,50 10 ⁻⁶	2,31 0,002	1,77 0,026	0,0

Ці ж дискримінантні параметри можуть бути використані для ідентифікації (класифікації) належності конкретного пацієнта до тієї чи іншої групи наслідку операції, іншими словами, для його ретроспективного прогнозу. Ця мета дискримінантного аналізу реалізується за допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Коефіцієнти і константи для класифікуючих функцій

Змінні у моделі	Без рецидиву	Рецидив через 2 роки	Рецидив через 7 днів	Без ефекту
	p=0,727	p=0,078	p=0,109	p=0,086
ЛПВЩ, мМоль/л	102,059	111,151	116,814	110,8
ЛПДНЩ, мМоль/л	-104,781	-100,897	-106,604	-108,4
Гіпертонія (0;1), бали	7,848	4,232	1,436	3,656
Фаза емоційного ритму, %	0,039	0,046	0,049	0,068
Гіпертонія (0;1), бали	3,992	6,050	6,366	6,887
Тяжкість фібриляції передсердь, бали	-29,657	-27,628	-30,052	-25,417
Об'єм ЛП, мл	24,607	24,417	24,859	23,254
ФНП-а, нг/л	-28,906	-29,360	-30,856	-29,704
ММП-9, пк/л	-0,401	-0,371	-0,263	-0,211
ТІМП-1, пк/л	-0,241	-0,190	-0,186	-0,131
Вік, років	0,394	0,414	0,367	0,302
Стать Індекс (Ч=0; Ж=1), бали	10,445	9,088	11,341	11,028
Константи	-418,97	-443,45	-479,47	-442,73

Ці функції є особливими лінійними комбінаціями, які максимізують розбіжності між групами і мінімізують дисперсію всередині груп. Коефіцієнти класифікуючих функцій не стандартизовані, тому не інтерпретуються. Об'єкт належить до групи із максимальним значенням функції, обчислюваним шляхом сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа. У даному випадку ми можемо на доопераційному етапі, використовуючи наведені клінічні показники, ретроспективно передбачити відсутність рецидиву аритмії у 91 із 93 пацієнтів, рецидив через 2 роки – у 8 із

10, через 7 днів – у 11 із 14, відсутність ефекту – у 9 із 11 хворих. Враховуючи наведені дані, визначивши тяжкість ФП і рівень структурних змін міокарда, ми маємо можливість на доопераційному етапі розробити індивідуальну тактику лікування пацієнтів з ФП, незважаючи на її форму та тривалість (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Класифікаційна матриця

Кластер	Відсоток вірних	Без рецидиву	Рецидив через 2 роки	Рецидив через 7 днів	Без ефекту
		p=0,727	p=0,078	p=0,109	p=0,086
Без рецидиву	97,8	91	1	1	0
Рецидив через 2 роки	80,0	1	8	1	0
Рецидив через 7 днів	78,6	1	2	11	0
Без ефекту	81,8	0	1	1	9
Загалом	93,0	93	12	14	9

Примітка. Рядки: спостережувані класифікації; стовпці: прогнозовані класифікації.

Іншим альтернативним підходом до прогнозу ефекту операції є створення, на основі коефіцієнтів кореляції, регресивних моделей (табл. 6.9–6.13). В основі розробки даних моделей лежить індивідуалізований підхід прогнозування ефективності оперативного втручання залежно від наявних клінічних параметрів. Це приводить до розширення сфери застосування запропонованої прогностичної моделі.

Після проведеного диференційного аналізу до першої прогностичної матриці було відібрано 9 показників та вираховано індекси ефективності для кожного з них: ЛПНЩ – -0,4992; ТІМП-1 – -0,0087; ЕНРА – -0,153; ЛНЛВ – 0,1199; об'єм ЛП – 0,0442; ІЛ-6 – 0,0471; ЦТПК-I – -0,0036; ГХ – 0,2104; аритмія – -0,0987.

Для всієї групи розраховано вільний член "Intercept" – -0,3783 (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Індекси ефективності регресії для залежної змінної – 9

Показник	r	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t (117)	p-level
			of Beta		of B		
			Intercept		-0,3783		
ЛПНЦ	-0,71	-0,389	0,105	-0,4992	0,1349	-3,70	0,0003
ТІМП-1	-0,67	-0,943	0,360	-0,0087	0,0033	-2,62	0,0099
ЕНРА	-0,62	-0,302	0,083	-0,1539	0,0424	-3,63	0,0004
ЛНЛВ	-0,62	0,386	0,221	0,1199	0,0686	1,75	0,0831
Об'єм ЛП	-0,48	0,597	0,357	0,0442	0,0264	1,67	0,0971
ІЛ-6	-0,48	0,230	0,110	0,0471	0,0225	2,10	0,0383
ЦТПК-І	-0,45	-0,433	0,259	-0,0036	0,0022	-1,67	0,0974
ГХ	-0,20	0,222	0,065	0,2104	0,0615	3,42	0,0009
Аритмія	-0,17	-0,162	0,119	-0,0987	0,0723	-1,36	0,1749

Примітка. $R=0,815666$ $RI=0,665311$ $Adjusted\ RI=0,636706$.

$F(10,117)=23,258$ $p<,00000$ Std. Error of estimate: 0,23958.

Наступним кроком виконуємо сумування добутоків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа та порівнюємо з запропонованою класифікацією: 1 – немає рецидиву; 0 – немає ефекту від процедури; 0,1 – рецидив через 7 днів; 0,2 – рецидив через 2 роки. Найбільш наближене значення буде відповідати нашому прогнозу.

Сформовано другу прогностичну матрицю. Після проведеного диференційного аналізу до неї було відібрано 8 показників та вираховано індекси ефективності для кожного з них: ГХ – 0,21867; ЕНРА – -0,14115; ЛПВЦ – -0,50794; об'єм ЛП – 0,05011; ЛНЛВ – 0,13323; ТІМП-1 – -0,00925; ЦТПК-І – -0,00462; ІЛ-6 – 0,04858. Для всієї групи розраховано вільний член

"Intercept" – -0,63870. Наступним кроком виконуємо сумування добутоків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Індекси ефективності регресії для залежної змінної – 8 (модель1)

Показник	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t (110)	p-level
		of Beta		of B		
Intercept			-0,63870	1,25344	-0,51	0,6114
ГХ	0,231	0,067	0,21867	0,06383	3,43	0,0009
ЕНРА	-0,277	0,084	-0,14115	0,04297	-3,29	0,0014
ЛПВЩ	-0,395	0,108	-0,50794	0,13900	-3,65	0,0004
Об'єм ЛП	0,677	0,373	0,05011	0,02759	1,82	0,0721
ЛНЛВ	0,429	0,225	0,13323	0,06975	1,91	0,0587
ТІМП-1	-1,000	0,375	-0,00925	0,00347	-2,67	0,0088
ЦТПК-1	-0,553	0,273	-0,00462	0,00228	-2,03	0,0451
ІЛ-6	0,238	0,113	0,04858	0,02310	2,10	0,0378

Примітка. $R=0,832442$ $RI=0,692960$ $Adjusted\ RI=0,645509$.

$F(17,110)=14,604$ $p<,00000$ Std. Error of estimate: 0,23666.

Додаткове включення у модель параметрів фіброзу та запалення до операції суттєво не підвищує коефіцієнт множинної кореляції (рис. 6.6).

Сформовано наступну прогностичну матрицю. Після проведеного диференційного аналізу до неї було відібрано 8 показників та вираховано індекси ефективності для кожного з них: ГХ – 0,23950; ЕНРА – -0,14010; ЛПВЩ – -0,48922; об'єм ЛП – 0,03107; ЛНЛВ – 0,12562; ТІМП-1 – -0,00824; ЦТПК-1 – -0,00252; ІЛ-6 – 0,03194. Для всієї групи розраховано вільний член "Intercept" – -0,63870. Наступним кроком виконуємо сумування добутоків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 6.11).

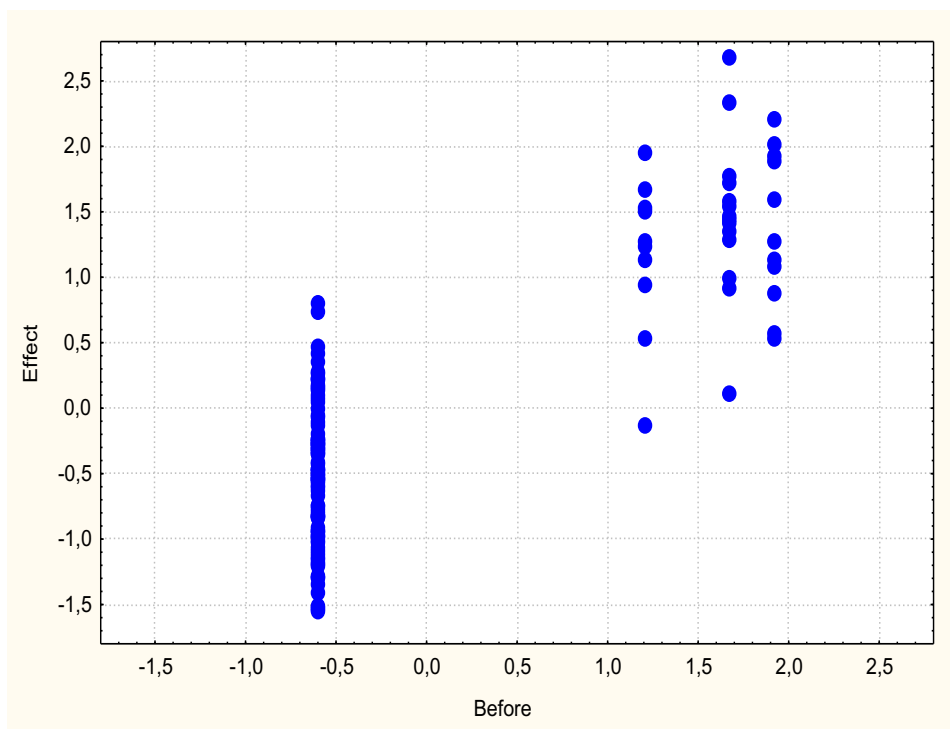


Рис. 6.6 Візуалізація регресивної моделі з розширеними клінічними показниками ($R=0,832$; $R^2=0,693$; $\chi^2_{(17)}=139$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,307)

Таблиця 6.11

Індеси ефективності регресії для залежної змінної – 8 (модель2)

Показник	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t (111)	p-level
		of Beta		of B		
Intercept			-0,40489	1,15540	-0,35	0,7267
ГХ	0,253	0,064	0,23950	0,06035	3,97	0,0001
ЕНРА	-0,275	0,080	-0,14010	0,04070	-3,44	0,0008
ЛПВЩ	-0,381	0,102	-0,48922	0,13104	-3,73	0,0003
Об'єм ЛП	0,420	0,349	0,03107	0,02582	1,20	0,2314
ЛНЛВ	0,404	0,211	0,12562	0,06546	1,92	0,0575
ТІМП-1	-0,891	0,343	-0,00824	0,00317	-2,60	0,0106
ЦТПК-1	-0,302	0,255	-0,00252	0,00213	-1,18	0,2390
ІЛ-6	0,156	0,107	0,03194	0,02183	1,46	0,1463

Примітка. $R=0,844549$ $RI=0,713263$ $Adjusted\ RI=0,671931$

$F(16,111)=17,257$ $p<,00000$ Std. Error of estimate: 0,22767.

Натомість включення для прогнозу параметрів фіброзу та запалення після операції доводить величину Adjusted R^2 до 0,672 проти початкової 0,637 (рис. 6.7).

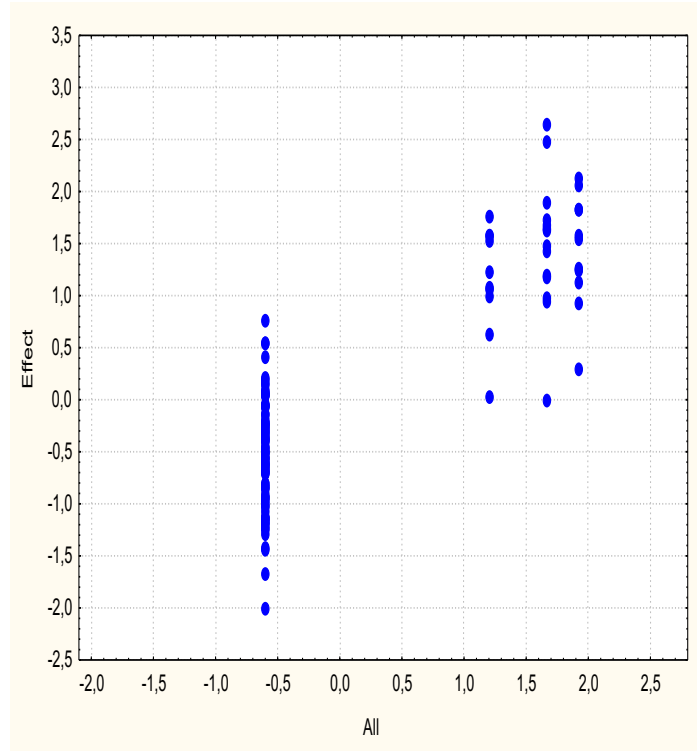


Рис. 6.7 Візуалізація регресивної моделі з розширеними клінічними показниками ($R=0,850$; $R^2=0,721$; $\chi^2_{(21)}=147$; $p<10^{-6}$; Λ Prime=0,279)

Для мінімізації кількості клінічних показників була запропонована прогностична матриця на основі 6 показників та вираховано індекси ефективності для кожного з них: ГХ – 0,22477; ЕНРА – -0,13481; ЛПВЩ – -0,51538; ЛНЛВ – 0,09643; ТІМП-1 – -0,00622; ІЛ-6 – 0,02736. Для всієї групи розраховано вільний член "Intercept" – -0,40489. Наступним кроком виконуємо сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 6.12).

Таблиця 6.12

Індекси ефективності регресії для залежної змінної – 6

Показник	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t (114)	p-level
		of Beta		of B		
Intercept			0,67607	0,70494	0,96	0,3396
ГХ	0,238	0,062	0,22477	0,05900	3,81	0,0002
ЕНРА	-0,265	0,079	-0,13481	0,03995	-3,37	0,0010
ЛПВЩ	-0,401	0,096	-0,51538	0,12375	-4,16	0,0001
ЛНЛВ	0,310	0,192	0,09643	0,05979	1,61	0,1096
ТІМП-1	-0,673	0,265	-0,00622	0,00245	-2,54	0,0124
ІЛ-6	0,134	0,103	0,02736	0,02098	1,30	0,1948

Примітка. R=0,840070 RI=0,705718 Adjusted RI=0,672159

F(13,114)=21,029 p<0,00000 Std.Error of estimate: 0,22759.

Для мінімізації кількості клінічних показників була запропонована прогностична матриця на основі 6 показників та вираховано індекси ефективності для кожного з них: ГХ – 0,19418; ЕНРА – -0,13072; ЛПВЩ – -0,52710; ТІМП-1 – -0,00226. Для всієї групи розраховано вільний член "Intercept" – 1,78444. Наступним кроком виконуємо сумування добутків величин змінних на коефіцієнти класифікуючих функцій плюс константа (табл. 6.13).

Таблиця 6.13

Індекси ефективності регресії для залежної змінної – 4

Показник	Beta	St. Err.	B	St. Err.	t (118)	p-level
		of Beta		of B		
Intercept			1,78444	0,16542	10,79	0,000000
ГХ	0,205	0,062	0,19418	0,05817	3,34	0,001129
ЕНРА	-0,257	0,077	-0,13072	0,03930	-3,33	0,001174
ЛПВЩ	-0,410	0,094	-0,52710	0,12069	-4,37	0,000027
ТІМП-1	-0,244	0,106	-0,00226	0,00098	-2,31	0,022628

Примітка. R=0,828141 RI=0,685818 Adjusted RI=0,661855

F (9,118)=28,620 p<0,00000 Std.Error of estimate: 0,23114.

Завершуючим етапом у формуванні регресивної моделі було покрокове виключення параметрів з максимальними величинами r , допоки величина Adjusted R^2 перестане зростати. У підсумку регресивна модель набула такого вигляду (табл. 6.14 – 6.22).

Таблиця 6.14

Хі-квадрат тест з послідовним видаленням коренів 1

	Канонічний корінь	Канонічний корінь				Лямбда
	R	R-sqr.	Chi-sqr.	df	p	Prime
0	0,832442	0,692960	138,7414	17	0,000000	0,307040

Таблиця 6.15

Хі-квадрат тест з послідовним видаленням коренів 2

	Канонічний корінь	Канонічний корінь				Лямбда
	R	R-sqr.	Chi-sqr.	df	p	Prime
0	0,815666	0,665311	132,4411	10	0,000000	0,334689

Таблиця 6.16

Факторна структура №1

	Гіпертонічна хвороба	ЕНРА	ЛПВЩ	Об'єм ЛП	ЛНЛВ	ТІМП-1	РІСР	ІІ-6
Корінь 1	0,241	0,762	0,873	0,592	0,763	0,824	0,547	0,593

Таблиця 6.17

Факторна структура №2

	Гіпертонічна хвороба	ЕНРА	ЛПВЩ	Об'єм ЛП	ЛНЛВ	ТІМП-1	РІСР	ІІ-6
Корінь 1	0,236	0,746	0,855	0,580	0,748	0,808	0,536	0,581

Таблиця 6.18

Хі-квадрат тест з послідовним видаленням коренів 3

	Канонічний	Канонічний	Хі-квадрат	df	p	Лямбда
	R	R-sqr.				Prime
0	0,848939	0,720697	147,3156	21	0,000000	0,279303

Таблиця 6.19

Факторна структура №3

	Гіпертонічна хвороба	ЕНРА	ЛПВЩ	Об'єм ЛП	ЛНЛВ	ТІМП-1	РІСР	ІІ-6
Корінь 1	0,231	0,732	0,838	0,569	0,733	0,792	0,525	0,570

Таблиця 6.20

Класифікаційна матриця

	%	Без рецидиву	Рецидив через 2 роки	Рецидив через 7 днів	Без ефекту
	Correct	p=0,72656	p=0,07813	p=0,10938	p=0,08594
Без рецидиву	97,8	91	2	0	0
Рецидив через 2 роки	30,0	2	3	4	1
Рецидив через 7 днів	78,6	1	2	11	0
Без ефекту	45,5	3	1	2	5
Загалом	85,9	97	8	17	6

Примітка. Рядки – спостережувані класифікації; стовпчики – прогнозовані класифікації.

Таблиця 6.21

Підсумок аналізу дискримінантних функцій

	Wilks'	Partial	F-remove			1-Toler
	Лямбда	Лямбда	(3,110)	p-level	Toler.	(R-Sqr.)
ЛПВЩ, мМоль/л	0,261	0,755	11,9	0,000001	0,628	0,372089
ЛПДНЩ, мМоль/л	0,206	0,954	1,8	0,157162	0,424	0,575665
Гіпертонія (0;1), бали	0,224	0,881	5,0	0,002837	0,597	0,403043
ЕНРА, бали	0,216	0,914	3,5	0,018877	0,658	0,341590
Об'єм ЛП, мл	0,212	0,929	2,8	0,043591	0,056	0,943681
СРП, мг/л	0,205	0,959	1,6	0,203355	0,094	0,906492

Примітка. Step 15, N of vars in model: 15; Grouping: CLU_EFF (4 grps).

Wilks' Lambda: ,19696 approx. F (45,327)=5,2986 p< ,0000.

Таблиця 6.22

Змінні, яких немає в моделі на даний момент

Показник	Wilks'	Partial	F to	p-level	Toler.	1-Toler.
	Лямбда	Лямбда	enter			(R-Sqr.)
1	2	3	4	5	6	7
НУНА	0,196	0,994	0,23	0,876	0,804	0,195590
ІХС (0;1), бали	0,194	0,985	0,55	0,652	0,666	0,334030
ЛПНЩ, мМоль/л	0,196	0,996	0,13	0,942	0,435	0,565042
Стать Індекс (Ч=0; Ж=1), бали	0,193	0,981	0,71	0,547	0,894	0,105746

Продовження табл. 6.22

1	2	3	4	5	6	7
Вік	0,194	0,984	0,58	0,629	0,831	0,169203
ЛНЛВ	0,195	0,989	0,42	0,738	0,152	0,847576
ПНЛВ	0,195	0,990	0,35	0,788	0,194	0,805827
ПВЛВ	0,193	0,980	0,73	0,538	0,112	0,888031
ЛВЛВ	0,195	0,992	0,29	0,832	0,130	0,869986
ММП-9	0,194	0,986	0,52	0,671	0,046	0,953619
ТІМП-1	0,194	0,987	0,50	0,686	0,095	0,904823
РІСР	0,195	0,990	0,37	0,774	0,063	0,936834
ФНП- α	0,194	0,987	0,46	0,708	0,102	0,898222
ІІ-6	0,194	0,987	0,46	0,710	0,397	0,602810

Примітка. Df for all F-tests: 3,109.

ВСТАВКА ТЕКСТА

Резюме

1. Проведений аналіз показав бінарність залежних змінних та відсутність лінійного взаємозв'язку між окремими можливими предикторами і ризиком розвитку ФП, тому для оцінки ймовірності розвитку рецидиву ФП ми вибрали метод дискримінантного аналізу та регресивної моделі на основі коефіцієнтів кореляції, ефективність прогнозування яких лежить у діапазоні від 78,6 до 97,8 %.

2. До найбільш значущих показників, залежно від Λ коефіцієнта, для даної моделі увійшли: рівень ЛПВЩ (>1,06 ммоль/л), тяжкість ФП – ЕНРА (>1,76 бала), рівень ЛПДНЩ (>0,67 ммоль/л), об'єм ЛП (>40,9 мл), клас АГ (>0,72 бала), тяжкість ФП (>2,15 бала), сироватковий рівень ММП-9 (>204 мкг/л), ФНП- α (>5,02 нг/л), ТІМП-1 (>129 мкг/л), які сумарно містять 94 % дискримінантної інформації.

3. Виявлено, що операція пройшла успішно у пацієнтів, як правило, без супровідної ІХС і суправентрикулярної аритмії, з нормальними величинами ширини

всіх чотирьох легеневих вен, рівнів холестерину ЛПНЩ, СРП і ІЛ-6 та мінімальним для вибірки ступенем підвищення рівня ЦТПК-I в поєднанні з максимальним для вибірки верхньопограничним коефіцієнтом атерогенності Клімова.

4. За допомогою класифікуючих (дискримінантних) функцій, використовуючи наведені клінічні показники, можливо ретроспективно передбачити відсутність рецидиву аритмії у 91 із 93 пацієнтів, рецидив через 2 роки – у 8 із 10, через 7 днів – у 11 із 14, відсутність ефекту – у 9 із 11 хворих. Враховуючи наведені дані та визначивши тяжкість ФП і рівень структурних змін міокарда, ми маємо можливість на доопераційному етапі розробити індивідуальну тактику лікування пацієнтів з ФП, незважаючи на її форму та тривалість.

5. Альтернативним підходом для прогнозу ефекту операції є створення на основі коефіцієнтів кореляції регресивних моделей залежно від наявних клінічних параметрів від 4 до 9 показників та розрахування індексів ефективності для кожного з них.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Goriachyi O. V. Matrix Predictor of the Recurrence of Atrial Fibrillation. *IOSR-JDMS*. 2019. Vol. 18, Iss. 4 Ser. 10. P. 25–34.

2. Гоженко А. И., Карпенко Ю. И., Левченко Е. М., Горячий А. В., Горячий В. В., Кузнецова М. О., Арапу М. И. Уровень С-реактивного белка после катетерной абляции фибрилляции предсердий и его связь с рецидивом. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2017. № 2 (48). С. 47–54.

3. Goryachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goryachiy V. V., Kuznetsova M. A., Arapu M. I. Matrix metalloproteinase-9 as an independent predictor of recurrence after catheter ablation of atrial fibrillation. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, No. 5. P. 1041–1053. eISSN 2391–8306.

4. Goriachyi A., Gozhenko A., Levchenko E., Goriacha A. Catheter ablation of atrial fibrillation and C-reactive protein level – it therapy any relation with release? *Modern Science*. 2019. No. 2. P. 111–119.

5. Goriachiy A. V., Gozhenko A. I., Levchenko E. M., Goriachaya A. V. Atrial fibrillation and change of extracellular matrix. *Actual problems of transport medicine*. 2019. Vol. 1, No. 55. P. 100–107.

6. Goriachiy A.V. The complex fractionated activity zones as predictors of atrial fibrillation relapse in patients with permanent atrial fibrillation. *Actual problems of transport medicine*. 2019. Vol. 3, No. 57. P. 80–83.

РОЗДІЛ 7

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Фібриляція передсердь є найчастішою з усіх серцевих аритмій [148]. Незважаючи на оптимальне лікування, пацієнти мають підвищений ризик інсультів і периферичних емболій, серцевої недостатності та нейрокогнітивних порушень. Згідно з прогнозами деяких авторів, її поширеність може подвоїтися протягом наступних 50 років [314]. Наявність миготливої аритмії передбачає основною метою лікування поліпшення якості життя пацієнтів та зменшення ризику тромбоемболій, що може бути досягнуто шляхом контролю над ритмом або над частотою серцевих скорочень [288]. Такі хвороби системи кровообігу, як артеріальна гіпертонія та ІХС, можуть не тільки виступати як можливі причини ФП, а й посилювати перебіг аритмії.

Механізми, що лежать в основі ФП, багатофакторні та складні. Для більш точного визначення їхнього індивідуального внеску умовно їх можна поділити на три групи: 1-ша група включає в себе клінічні промотори ФП; 2-га група описує передсердне ремоделювання, яке лежить в основі електрофізіологічної відповідальності за ФП; 3-тя група охоплює основні механізми, відповідальні за індукцію і підтримку ФП [1].

Пускові механізми ФП різноманітні та, більше того, не викликають аритмію за відсутності інших допоміжних чинників. До пускових механізмів належать симпатикотонія і парасимпатикотонія, брадикардія, передсердна екстрасистоля і тахікардія, гостре розтягнення передсердь [51]. Як уже зазначалося, останнім часом як пусковий механізм розглядаються ектопічні вогнища, що виникають у «муфтах» міокарда передсердь у місцях впадання легеневої вени або порожнистих вен. Ці регіони, ймовірно, схожі на поруч розташовані «острівці» міокарда передсердь, гладкої мускулатури судин у коронарних синусах і передсердно-шлуночкових клапанах, які в нормі виявляють синхронну електричну активність, проте призводять до затриманої постдеполяризації та критичної активності при частій стимуляції або гострому розтягуванні [52].

Таким чином, ФП може з'явитися за наявності двох умов: це тригер – механізм, що забезпечує появу й підтримку ФП, і субстрат – тканина передсердь, яка здатна підтримувати аритмію. Під ремоделюванням розуміють комплекс молекулярних, метаболічних і ультраструктурних змін кардіоміоцитів (КМЦ) і позаклітинного матриксу, що зумовлюють порушення електрофізіологічних властивостей і асоціюються з патологічними електрофізіологічними та електрокардіографічними феноменами, які супроводжують структурну зміну міокарда [54]. Концептуально не завжди можна визначити що є первинним – поява ФП або ремоделювання: ремоделювання розвивається як результат появи аритмії, а аритмія може бути результатом ремоделювання при серцевій недостатності або інших органічних захворюваннях серця. Розглянемо деякі механізми ремоделювання.

Сьогодні ФП визначається як неоднорідна клінічна та електрофізіологічна одиниця з різними механізмами, тригерами, субстратами виникнення і підтримки аритмії. Виникає ФП в результаті прогресуючого і комплексного патофізіологічного процесу, який сприяє активізації тригерних факторів і формує електрофізіологічний субстрат для підтримки аритмії. Підтримка ФП, в свою чергу, породжує подальші електрофізіологічні й структурні зміни міокарда передсердь – процес, відомий як ремоделювання передсердь, який ще більше сприяє аритмогенезу [53]. Таким чином, аритмогенне ремоделювання серця пов'язане з будь-яким порушенням структури або функції, які призводять до появи аритмії. При хронічних формах ФП провідну роль у більшості випадків цієї аритмії відіграє ремоделювання. Також ремоделювання передсердь можна описати в термінах адаптивної регуляції серцевих міоцитів для підтримки гомеостазу під дією зовнішніх стресових факторів. Сила і тривалість впливу стресових факторів відіграють важливу роль у визначенні ступеня передсердного ремоделювання. Короткочасний вплив зовнішнього стресу (<30 хв) може призводити до формування відповідей на рівні іонів/геному, зазвичай вони мають оборотний характер. Середньостроковий вплив (1 тиж. або менше) може викликати зміни на клітинному рівні, зазвичай оборотного характеру. Тривала дія (> 5 тиж.) може призвести до змін на клітинному рівні та на рівні екстрацелюлярного

матриксу (наприклад, апоптоз або фіброз); ці зміни зазвичай мають необоротний характер [55].

Структурне і функціональне ремоделювання ЛП відображає цілий спектр патофізіологічних змін, що виникли у відповідь на специфічні стресові фактори. До них належать зміни на рівні іонних каналів, енергетичного балансу клітини, на нейрогормональному рівні, запальні відповіді та фізіологічна адаптація.

Таким чином, ФП може викликати різні зміни передсердної функції і архітекtonіки, відповідальні за ремоделювання і підтримку аритмії. Ремоделювання передсердь – важлива частина патофізіології ФП, яка має три основних компоненти: структурний, електричний і механічний [56]. Переконаливо доведено важливий патофізіологічний зв'язок між ремоделюванням лівого передсердя і ФП.

При перевантаженні об'ємом/тиском механічні зміни в міокарді призводять до його електрофізіологічних змін – феномен механоелектричного зворотного зв'язку. Було встановлено [96], що основним фактором реалізації механоелектричного зворотного зв'язку в серці є механосенситивні іонні канали. Вони чутливі до розтягування, відкриваються і пропускають іони у відповідь на натяг мембрани, трапляються у збудливих і незбудливих клітин і відіграють велику роль у підтримці активності клітин. Також доведено, що механосенситивні іонні канали, які включаються при механічному впливі, відзначені не тільки в КМЦ, а і в кардіологічних фібробластах (КФБ). Реакція КМЦ і КФБ на розтягнення різна. При перевантаженні об'ємом/тиском, тобто за механічного впливу, в КМЦ відбувається зміна форми ПД за рахунок зміни фази реполяризації, що, найімовірніше, можна пояснити частковою деполаризацією. За рахунок активації механосенситивних іонних каналів, в основному іонів натрію, виникає механоіндукована деполаризація (пізня деполаризація, опис роботи кальцієвого/натрієвого обмінного каналу подано раніше). При досягненні порога виникає екстрасистоля, а при стабільній механоіндукованій деполаризації – фібриляція передсердь. У фізіологічних межах розтягування цей механізм є оборотним після зменшення стресового чинника, в патологічних умовах невелике розтягнення тканини викликає механоіндуковану

деполяризацію в результаті експресії механосенситивних іонних каналів і, як наслідок, збільшення потоку.

Встановлено [97], що механічна дія на КФБ призводить до двох реакцій: при стисканні клітини відбувається деполяризація, що проявляється у вигляді піків (виникнення механоіндукованих потенціалів) за рахунок активації механосенситивних іонних каналів; при розтягуванні клітини – гіперполяризація в результаті інактивації механосенситивних іонних каналів. У цій же роботі було показано, що передача механічного сигналу на механосенситивні канали у фібробластів серця значною мірою здійснюється за допомогою F-актину мікрофіламентів і тубуліну мікротубул. Однак у процесі генерації механоіндукованих потенціалів існує ще один механізм (ймовірно, осциляції внутрішньоклітинного кальцію). Таким чином, КМЦ, і більшою мірою КФБ, досить ефективно перетворюють механічну енергію на електричні відповіді. Результатом активної взаємодії КФБ з КМЦ є модуляція роботи КМЦ. Кількість фібробластів в серці досить велика. Особливо вони поширені в передсердях і, перш за все, в зоні синоатріального вузла, оточуючи пейсмейкерні клітини з усіх боків. Електрична взаємодія між КМЦ і КФБ відбувається за рахунок поодиноких кластерів або кластерів конексонів. У фізіологічних умовах існує рівновага процесів деполяризації (розтягнення КМЦ) і гіперполяризації (розтягнення КФБ). При хронічній серцевій недостатності ця рівновага порушується: відбувається превалювання реакції КФБ, уповільнення ритму, посилення активності КМЦ – аритмії.

Розглянемо метаболічні зміни при ремоделюванні ЛП. При цьому виникають глибокі метаболічні зміни, які можуть призвести до недостатнього енергетичного забезпечення клітини [98]. Новим джерелом енергії замість бета-окиснення жирних кислот стає гліколіз, як в міокарді плода. Знижується активність генів, що кодують ацилкоензим А дегідрогеназу із середньою довжиною ланцюга, важливий фермент окиснення жирних кислот [99]. Навіть при переході на гліколіз в ремоделюваному міокарді окиснення глюкози як джерела енергії недостатньо. При тривалій ФП недостатність енергії пов'язана зі збільшенням потреби в енергії внаслідок активного міолізу і з самим процесом ремоделювання, а не зі зменшенням продукції енергії.

Недостатність енергії веде до недостатньої скоротливості та зміни ізоформи міозину. Дефіцит енергії також порушує потік кальцію і роботу інших іонних каналів, залежних від аденозинтрифосфату [100]. В обох моделях ремоделювання ЛП, викликаного серцевою недостатністю і передсердною тахікардією, недостатність енергії сприяє подальшому прогресуванню серцевої недостатності й процесів ремоделювання [101].

При ремоделюванні описані підвищення рівня передсердного натрійуретичного пептиду (ANP), мозкового натрійуретичного пептиду (BNP), ангіотензину II (Анг II), альдостерону, трансформуючого фактора росту бета 1 і надмірної симпатичної іннервації [102]. Підвищений рівень ANP і N кінцевого фрагмента прогормону ANP у плазмі пов'язані зі зниженням функції ЛШ і довготривалої здатності до виживання після гострого інфаркту міокарда [103]. Передсердний натрійуретичний пептид – це прямий вазодилататор, який знижує системний АТ і пригнічує секрецію реніну й ендотеліну, гіпертрофію міоцитів і синтез колагену фібробластами. Механічне розтягування ЛП – сильний стимул секреції ANP, яка збільшується при дії ендотеліну і зменшується при дії оксиду азоту.

Отже, секреція ANP, можливо, може бути адаптацією ЛП, що дозволяє виправити порушення гемодинаміки і запобігти подальшому ремоделюванню. Однак компенсаторна дія обмежена фіброзом, який характерний для хронічного ушкодження міокарда. Рівень BNP у серці – ще один маркер ремоделювання ЛП і ЛШ. При ремоделюванні ЛП рівень BNP значуще корелює з показниками об'єму ЛП у пацієнтів з діастолічною серцевою недостатністю, стабільною ХСН, гіпертензією, регургітацією на мітральному клапані через органічні причини, ідіопатичною дилатацією обох передсердь і у пацієнтів з ФП, що супроводжується або не супроводжується порушенням систолічної функції ЛШ [106]. Зв'язок між BNP і об'ємом ЛП при прогнозуванні ФП описано у пацієнтів після торакотомії, у яких зі збільшенням об'єму ЛП і рівня BNP зростала частота післяопераційної ФП [107].

Ангіотензин II, альдостерон і трансформуючий фактор росту бета 1 беруть участь у процесі ремоделювання за рахунок проліферативної, прозапальної, фіброзуючої й протромботичної дії [108]. Ангіотензин II виділяється місцево і

системно та діє на рецептори ангіотензину I. Ренін, що утворюється в нирках, перетворює ангіотензиноген з печінки на ангіотензин I. Ангіотензин I при дії ферменту (АПФ) перетворюється на Анг II, що має сильну вазоконстрикторну дію і стимулює виділення альдостерону. Діючи на рецептори ангіотензину I, ангіотензин II сприяє гіпертрофії клітин, апоптозу, фіброзу, інфільтрації нейтрофілами і моноцитами, порушенню регуляції ендотелію з пригніченням утворення оксиду азоту та збільшенням вазоконстрикції й активності тромбоцитів [109]. Крім цього, ангіотензин II збільшує утворення тромбів за рахунок взаємодії з рецепторами тромбоксану і механізму за участі оксиду азоту/простацикліну.

Ангіотензин II відіграє важливу роль у ремоделюванні ЛП, оскільки сприяє інтерстиціальному фіброзу. Зв'язуючись з G-білком, ангіотензин II активує Erk1/Erk2, протеїнкінази, які активуються мітогенами. Активовані протеїнкінази стимулюють білки транскрипції, які запускають роботу генів, що кодують регуляторні білки скорочення, структури і клітинного циклу, які, в свою чергу, сприяють зростанню, проліферації та диференціації клітини. Також ангіотензин II активує трансформуючий фактор росту бета 1, який збільшує експресію колагену I і III, що сприяють фіброзу [110]. Альдостерон теж збільшує фіброз за рахунок дії на фібробласти серця і матриксні металопротеїнази (ММП). Отже, нейрогормональні зміни є ключовими в появі та посиленні ремоделювання ЛП, основного фактора розвитку і збереження ФП.

Роль системного запалення у розвитку ФП і серцевої недостатності інтенсивно вивчається останнім часом. Показано, що клітини, які беруть участь у запаленні, інфільтрують тканину передсердь у пацієнтів з ФП [111]. Також показано, що при ФП підвищується рівень запальних маркерів, таких як С-реактивний протеїн (СРП), фактор некрозу пухлини, інтерлейкінів і цитокінів [112]. Рівень СРП дозволяє передбачити ризик першої появи ФП в одному дослідженні та рецидиву ФП після успішної радіочастотної абляції – в іншому дослідженні [113, 114]. У деяких роботах також показано, що рівень СРП добре корелює з об'ємом ЛП, що дозволяє припустити зв'язок між запаленням і ремоделюванням ЛП [115]. Однак точна роль СРП у ремоделюванні ЛП і ФП невідома. У кількох дослідженнях припущено, що

запалення впливає на ремоделювання за рахунок активних форм кисню [116]. У дослідженні у пацієнтів з ІХС рівень малонового альдегіду, показника окисного стресу, добре корелював з рівнем СРП. Показано, що СРП може сприяти утворенню активних форм кисню за рахунок зміни гомеостазу антиокисних ферментів у попередниках клітин ендотелію. Вільні кисневі радикали також активують ММП, що порушує баланс між нагромадженням і руйнуванням позаклітинного матриксу. Це, в свою чергу, збільшує фіброз ЛП з подальшою дилатацією і втратою функції. Пригнічення тканинного інгібітора металопротеїназ (ТІМР) також сприяє фіброзу ЛП. Недостатність ТІМР-3 призводить до дилатації ЛШ, гіпертрофії КМЦ і порушення скоротливої функції, тимчасом як пригнічення ТІМР 1 і 2 корелює з дилатацією ЛП і ЛШ [117]. Тканинні інгібітори металопротеїназ і ММП взаємодіють з фактором некрозу тканин, ангіотензином та іншими цитокінами, які беруть участь у ремоделюванні ЛП. С-реактивний білок збільшує експресію рецепторів до кінцевих продуктів глікування, які, як відомо, сприяють збільшенню жорсткості артерій і шлуночків [118].

Існують переконливі експериментальні дослідження, які підтвердили важливу роль запалення і кардіального фіброзу в ініціюванні та прогресуванні атеросклерозу, ІХС, артеріальної гіпертонії, а також порушень ритму серця, зокрема ФП [262, 370]. Численні біомаркери, які беруть участь на різних рівнях запального каскаду, а також у процесі формування фіброзу в міокарді, пов'язані з несприятливими серцево-судинними наслідками [300]. Сьогодні, як і раніше, відкритим залишається питання: запалення і фіброз – це наслідок кардіальної патології або один з її пускових механізмів [198]. Не до кінця зрозуміло, яку роль у патогенезі ІХС, АГ і ФП відіграють сироваткові й тканинні маркери фіброзу і запалення, їхній взаємозв'язок зі структурно-функціональним та електричним ремоделюванням міокарда, наскільки в клінічній практиці можливо і доцільно визначення даних показників для уточнення ступеня вираженості захворювань та ризику їхнього подальшого прогресування.

Тому сьогодні актуальні пошук і вивчення нових предикторів прогресування хвороб системи кровообігу та оцінка факторів ризику виникнення і хронізації ФП.

Викладене вище визначило мету і завдання нашої роботи та критерії відбору для 210 учасників дослідження. Так, основна група представлена 130 пацієнтами з ФП різної етіології і включає: I група – 22 пацієнти з ідіопатичною ФП; II група – 82 пацієнти з артеріальною гіпертонією і ФП; в III групу увійшли хворі на ІХС, АГ і ФП – 9 пацієнтів; у IV групу – з ІХС та ФП без артеріальної гіпертонії – 17 пацієнтів. Усі групи були порівнянними за статтю, віком, стажем аритмії і співвідношенням форм ФП. До групи з ідіопатичною ФП були включені пацієнти без діагностованих захворювань серця, а також супровідної патології (цукровий діабет, тиреотоксикоз). Згідно з рекомендаціями ВНОК (2010), ідіопатична ФП виникає в осіб молодого і середнього віку (до 60 років) без клінічних або ехокардіографічних ознак серцево-легеневого захворювання [9].

До групи порівняння увійшли 80 осіб без порушень ритму серця.

Як показники маркерів кардіального фіброзу використовували кількісне визначення ММП-9, ТІМП-1 і С-кінцевого пропептиду колагену I типу (ЦТПК-I) в сироватці крові, також був розрахований інтегральний коефіцієнт ММП-9/ТІМП-1. Відповідно, основним завданням нашого дослідження стало вивчення сироваткових показників фіброзу в основній та контрольних групах і зіставлення отриманих результатів залежно від наявності або відсутності аритмії.

Дослідження, присвячені вивченню змін концентрацій ММП-9, ТІМП-1 і ЦТПК-I при ізольованих ФП, АГ і ІХС, нечисленні, дані їх суперечливі. Роботи, що характеризують сироватковий рівень маркерів фіброзу при поєднанні ІХС, АГ і ФП, поодинокі, не встановлено, яке саме захворювання більше впливає на зміну показників фіброзу і запалення.

Матриксна металопротеїназа-9 – один з ферментів, який бере участь в ремоделюванні позаклітинного матриксу (ПКМ), що належить до класу желатинази. Визначення його ми вважали значущим, бо за літературними даними визначається підвищення рівня ММП-9 при ідіопатичній ФП [220], причому переважне збільшення маркера було знайдено при хронічній формі фібриляції.

У нашому дослідженні при аналізі значень ММП-9 у порівнюваних групах було виявлено, що даний показник значуще відрізняється від групи порівняння у

пацієнтів, що мають ішемічну хворобу серця, у групах з поєднанням ІХС, АГ і ФП, з ІХС та ФП без гіпертонії і у пацієнтів з ізольованою ІХС без АГ і ФП. Це узгоджується з даними досліджень: рівень сироваткової ММР-9 підвищений у пацієнтів зі стабільною стенокардією [334]. Ще одне оригінальне дослідження також підтверджує отримані нами дані – визначено збільшення рівня ММР-9 у пацієнтів з ІХС, рівень якої визначався після проведення коронарного шунтування, його підвищення було асоційоване з розвитком нападів ФП у післяопераційному періоді [188]. Рівні ММР-9 у пацієнтів при поєднанні АГ і ФП, з ізольованою АГ без порушень ритму та ідіопатичною фібриляцією в нашому дослідженні практично не відрізнялися від рівня ММР-9 у групі порівняння. Таким чином, підвищений рівень ММР-9 у пацієнтів з ІХС, можливо, асоційований з розвитком ФП. Наявність у пацієнта одночасно з цим АГ сприяє подальшому збільшенню рівня ММР-9.

Маркером інгібування деградації колагену є ТІМР-І – тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ типу І. У дослідженнях немає одностайної думки про коливання його рівня в сироватці крові при різних захворюваннях системи кровообігу. Так, знайдено зниження рівня ТІМР-1 і підвищення співвідношення ММР-9/ТІМР-1 у хворих зі стабільною стенокардією порівняно з групою порівняння [324, 341].

У нашому дослідженні за рівнем ТІМР-1 була виявлена зворотна залежність, що можна порівняти з нечисленними літературними даними – значення ММР-9 і ТІМР-1 обернено пропорційні [278]. Його рівень був максимальним у здорових, навіть трохи вищим, ніж у групі порівняння, в групах пацієнтів з ізольованою АГ й ідіопатичною фібриляцією відмінності не були достовірними; значення ТІМР-1 у групі з АГ і ФП були практично ідентичними з контрольною групою, найнижчі значення ТІМР-1 отримані знову ж таки у групах з ІХС – у хворих з ізольованою ІХС та ІХС з ФП. Найгірше виглядали результати у хворих з поєднанням ІХС, АГ і ФП.

С-кінцевий пропептид проколагену І типу, ЦТПК-І – це пептид, який відщеплюється від проколагену І типу при позаклітинному синтезі колагену типу І і потім виділяється в кров [113]. За рівнем РІСР, на відміну від інших маркерів фіброзу, всі вивчені нами групи достовірно відрізнялися від контролю. Рівень ЦТПК-

І був підвищеним у всіх пацієнтів основних груп (ідіопатична ФП, ІХС, ІХС + ФП, ІХС + АГ + ФП), причому його значення були максимальними у пацієнтів з ізольованою ІХС, з поєднанням ІХС та ФП і при ІХС, АГ і ФП.

Аналогічні дані представлені в дослідженнях зарубіжних авторів. Так, було відзначено, що рівень ЦТПК-І підвищений у периферичній крові пацієнтів з гіпертонічною хворобою, при цьому у нормотензивних пацієнтів він був у нормі [237]. За даними цих же авторів, ЦТПК-І був пов'язаний з наявністю фіброзу в міокарді у пацієнтів з АГ і з індексом маси ЛШ [236]. Крім того, показано, що концентрація ЦТПК-І, ступінь фіброзу міокарда зменшувалися паралельно у відповідь на призначення антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ [237]. Ми практично не зустріли в літературі даних про зміну рівня РСР при ІХС та її поєднанні з ФП, а також щодо впливу проколагену на виникнення ФП.

На нашу думку, зміна структури ПКМ при захворюваннях серця, в тому числі і під дією металопротеїназ, має проаритмічний потенціал. Відомо, що ММП-9 бере участь у руйнуванні фізіологічного колагену, внаслідок чого відбуваються його заміщення фіброзними депозитами з білків ПКМ і трансформація фібробластів у міофібробласти. Одночасно з цим відбувається викид цитокінів, що створює запальне середовище, що, в свою чергу, знову призводить до збільшення фіброзного ремоделювання. Міофібробласти і фіброзно змінений ПКМ мають аномальні електрофізіологічні властивості та відмінну від нормальної швидкість проведення електричних імпульсів. Все це створює проаритмогенний субстрат для виникнення ФП. У нашому дослідженні значення показників фіброзу максимальні в групах пацієнтів з ІХС – як з ізольованою стенокардією, так і в групах з поєднанням ІХС та ФП, особливо з ІХС, АГ і ФП, тобто наявність аритмії і АГ прогресивно погіршує патологічні процеси.

Результати нашого дослідження дозволяють припустити підвищення рівня ММП-9 у крові при прогресуванні ІХС, коли відбувається збільшення фіброзних відкладень у ПКМ. Також спостерігається підвищення рівня ММП-9 і, як наслідок, порушення процесів обміну колагену безпосередньо в атеросклеротичних бляшках [225]. Це узгоджується з даними інших досліджень. Ймовірно, у пацієнтів з ІХС

збільшення ММП-9 призводить до збільшення деградації еластину і зниження пружності міокарда. Зниження активності ТІМП-1, навпаки, може призводити до утворення і нагромадження незрілих і нестабільних продуктів синтезу колагену.

Ця гіпотеза підтверджується даними метааналізу, що стосується оцінки ризику прогресування ІХС, асоційованого з підвищеним рівнем ММП-9, який був проведений в Азії. У ньому взяли участь 26 досліджень, які включали 12 776 випадків, де передбачалося, що підвищення рівня ММП-9 пов'язано з прогресуванням ІХС [280, 376]. Крім того, доведено, що активація ММП-9 пов'язана з рестенозуванням стентованих коронарних артерій [67, 335, 336]. Підвищені рівні ММП-9 і ІЛ-6 пов'язані з вираженим і тяжким атеросклеротичним процесом у коронарних артеріях [334]. Таким чином, металопротеїнази – ММП-9, РІСР і ТІМП-1, беруть участь не тільки в обміні колагену у пацієнтів з фібриляцією передсердь, а й, можливо, у патогенезі АГ і ІХС, хоча причинно-наслідкові зв'язки ще належить уточнити.

Участь показників запалення в патогенезі серцево-судинних захворювань досить широко висвітлено в літературі, їхню участь описано як у становленні АГ, так і ІХС та порушень ритму серця. За даними літератури, доведено їхню причетність до виникнення і підтримання ФП [178, 284]. Однак зустрічається мало робіт, що описують їхній взаємозв'язок з процесами фіброзування в міокарді, залишаються не до кінця вивченими питання їхнього впливу при поєднанні кількох серцево-судинних захворювань, зокрема, чи є підвищення наслідком їх або першопричиною. Тому вивчення особливостей запалення при ідіопатичній ФП, АГ і ІХС, а також поєднанні даних нозологій ми вважали актуальним. Нами були вивчені маркери запалення – СРП, ФНП- α , ІЛ-6.

Серореактивний протеїн – це один з білків гострої фази, що збільшується також при захворюваннях серцево-судинної системи, є фактором ризику серцево-судинних захворювань. Рівень СРП був достовірно вищим у всіх пацієнтів з патологією порівняно зі здоровими особами. Він значуще відрізнявся і між групами – з великим рівнем СРП були асоційовані артеріальна гіпертонія, ІХС і ФП у поєднанні між собою, причому максимальному підвищенню рівня СРП сприяли, в першу чергу, ФП

і ІХС, у пацієнтів з ізольованою АГ він був нижчим. Це узгоджується з наявними даними літератури.

Нами досліджено рівень ФНП- α . У досліджуваних групах він достовірно відрізнявся від групи порівняння: його концентрація була найбільшою у пацієнтів з поєднанням АГ, ІХС та ФП; трохи нижче у хворих з ізольованою ІХС і з поєднанням ІХС та ФП без АГ; ще більш низький рівень мали пацієнти з поєднанням АГ і ФП і з ізольованою АГ. Найменші значення ФНП- α спостерігаються в групі з ідіопатичною ФП. Таким чином, простежується тенденція до підвищення маркера у хворих з поєднаною патологією – значення ФНП- α підвищуються при ІХС. За даними літератури, рівень ФНП- α підвищений у пацієнтів зі стенокардією. Так, у дослідженні N. D. Brunetti (2014) було знайдено, що його збільшення асоційоване не тільки з наявністю ІХС, а й зі зростанням пропорційно кількості уражених коронарних артерій і ступеня атеросклеротичного ураження [81].

Нами був проаналізований рівень ІЛ-6, який достовірно відрізнявся від групи здорових у хворих з поєднанням АГ і ФП; у пацієнтів з ІХС, АГ і ФП; при ІХС і ФП і у пацієнтів з ІХС. У хворих з ідіопатичною ФП значення інтерлейкіну були вищими, ніж у групі порівняння, проте відмінність не була достовірною. При ІХС рівень даного показника змінювався меншою мірою, ніж при ФП і АГ. У розвитку АГ системне запалення відіграє значну роль [59]. За даними досліджень, дійсно спостерігається більш високий рівень ІЛ-6 у пацієнтів з ФП [72]. В іншому дослідженні підвищення рівня ІЛ-6 було пов'язане з рецидивами ФП після дефібриляції [112]. Це дозволяє припустити, що запалення пов'язане не тільки з виникненням, а й зі збереженням ФП і випадками системних емболій [157]. Можливі механізми, що призводять до підвищення рівня запальних інтерлейкінів, пов'язані з активацією та ушкодженням ендотелію, гіперпродукцією інтерлейкінів і фібриногену. Все це веде до прогресування і хронізації ФП. Крім того, підвищення продукції запальних маркерів у тканинах і в плазмі крові пов'язане з ризиком виникнення та прогресування АГ [326].

Таким чином, при аналізі активності запальних маркерів виявлено, що у пацієнтів з ІХС рівні таких показників, як СРП, ФНП- α , були достовірно вищими в

порівнянні як з групою контролю, так і в групах з ідіопатичною ФП і у хворих з артеріальною гіпертонією. При цьому простежується чіткий зв'язок – погіршення показників відбувається при приєднанні до ІХС фібриляції передсердь, особливо при їхньому поєднанні з АГ. Рівень ІЛ-6 був достовірно вищим, навпаки, в групах з ФП (ідіопатична ФП і ФП + АГ), ІХС не робить внеску в збільшення даного цитокіну.

Наступним завданням нашого дослідження стало вивчення цих параметрів залежно від факторів ризику, форми ФП, виду ритму при взятті крові та ступеня вираженості атеросклерозу в коронарних артеріях.

Наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників. Вони нечисленні й датовані 2013–2017 рр. За деякими даними вважається, що ММП-9 і ТІМП-1 є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань і серцево-судинної смерті у пацієнтів з ІХС. Так, дослідження, проведене китайськими вченими, показує, що сироватковий рівень ММП-9 пов'язаний не тільки з наявністю у хворих ІХС, а й зі ступенем вираженості ураження коронарних артерій [363]. Також рівень ММП-9 був пов'язаний з кількістю і ступенем ураження коронарних артерій у хворих на ІХС в роботі J. Wen (2013) [360].

Таким чином, можна припустити, що рівень ММП-9 пов'язаний з ІХС і може бути як її предиктором, так і діагностичним маркером. Отже, підвищена продукція ММП-9 може виявлятися і в ішемізованому міокарді, і в атеросклеротичних бляшках, у свою чергу, призводячи до більш виражених морфологічних змін міокарда при ІХС. Можливо, зниження кількості нормального колагену й активація фіброзування спричинюють зменшення кількості КМЦ, їхню реактивну гіпертрофію. Питання це до кінця не з'ясоване, тому потребує подальшого вивчення.

Нами порівнювалися значення показників фіброзу і запалення залежно від форми аритмії. При аналізі отримано, що за значеннями такі показники фіброзу, як ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1, практично не мали відмінностей в групах. Достовірно відрізнявся рівень ЦТПК-I, він був мінімальним при пароксизмальній формі аритмії, проміжним при персистуючій і максимальним при хронічній. Потім група з рецидивною ФП була поділена на 2 підгрупи з урахуванням наявності у пацієнтів персистуючої та пароксизмальної форми фібриляції, ці групи також

порівнювалися з хронічною ФП. При їхньому зіставленні були отримані цікаві результати: в групі з пароксизмальною формою ФП показники фіброзу були дещо нижчими, ніж при персистуючій формі, та ще нижчими, ніж при хронічній; відмінності достовірні для ММП-9, співвідношення ММП-9/ТІМП-1, зворотний зв'язок було виявлено для ТІМП-1. За ЦТПК-I усі групи відрізнялися достовірно, причому спостерігалось зростання показника від пароксизмальної до хронічної форми. Таким чином, у хворих з персистуючою ФП значення показників фіброзу виглядали гірше, ніж при пароксизмальній формі, подальше погіршення спостерігалось у пацієнтів з хронічною ФП.

Оскільки ЦТПК-I можна розглядати як основний попередник продукції нормального колагену, логічно, що зростання його рівня при хронічній ФП асоційоване з підвищенням процентного співвідношення фіброзної тканини в передсердях. У подальшому в нашій роботі це підтверджено даними гістологічного дослідження. Наші дані узгоджуються з результатами інших авторів. Вважається, що фіброз передсердь вкрай важко повернути назад, і тому він розглядається як одна з основних причин переходу від пароксизмальної до постійної форм ФП [104, 367].

За показниками запалення, рівень СРП також зростав у групах, однак відмінності були знайдені тільки між пароксизмальною і персистуючою формами. Рівень ФНП- α був вищим у хворих з персистуючою та хронічною ФП порівняно з пароксизмальною, а ІЛ-1 β достовірно був меншим у групі з пароксизмальною ФП, ніж з персистуючою.

Далі ми проаналізували дані пацієнтів основної групи залежно від ритму, який визначався при взятті крові, щоб дізнатися, чи впливає наявність самого пароксизму на рівень показників фіброзу і запалення.

Виявлено, що показники фіброзу були приблизно порівнянні в групах, їхній рівень не відрізнявся, а ось запальні тести були вищими під час пароксизму ФП. Це стосувалося, насамперед, СРП, ФНП- α . Таким чином, можна припустити, що рівень даних маркерів зростає у хворого під час нападу ФП.

З урахуванням отриманих даних, ми вирішили уточнити наскільки значення запальних і фіброзних маркерів залежать від інших факторів ризику.

Пацієнти основної групи не мали статистично достовірних відмінностей і взаємозв'язків за цими показниками залежно від статі, віку, ІМТ, стажу аритмії, функціонального класу ХСН і ступеня підвищення АТ. У пацієнтів усіх груп, як з миготливою аритмією, так і без неї, параметри ліпідного спектра не відрізнялися значуще від групи порівняння ($p > 0,05$). Їхній рівень укладався в нормативні значення (рекомендації ВНОК, 2009). Натомість при розподілі хворих основної групи за стадіями АГ були знайдені достовірні відмінності. Так, показники ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ФНП- α були вищими в групі з III стадією АГ, а ТІМП-1 – нижчий, ніж при II стадії. Співвідношення ММП-9/ТІМП-1 також зростало в групі з третім функціональним класом стенокардії порівняно з другим. Те, що ми отримали мало взаємозв'язків з іншими факторами ризику, доводить, що маркери фіброзу і запалення самостійно впливають на перебіг серцево-судинної патології, тому що фактори ризику практично не чинили на них впливу в нашому дослідженні.

Нами оцінювалися ехокардіографічні показники у досліджуваних групах. Так, при аналізі лінійних та інтегральних розмірів ЛП (таких, як об'єм ЛП і відношення об'єму ЛП до площі поверхні тіла) у всіх групах з патологією виявлено статистично значуще їхнє збільшення порівняно з групою контролю. При цьому показники в групі здорових відповідали встановленим граничними нормативним значенням. Виявлені відмінності в лінійних розмірах диктують доцільність застосування різних параметрів для оцінки розмірів ЛП, тому що його ремоделювання може мати асиметричний характер.

При цьому спостерігалася тенденція до подальшого збільшення розмірів ЛП у хворих з поєднанням ІХС та ФП, а також АГ і ФП; більшість показників у цих групах достовірно відрізнялися від відповідних у групі з ідіопатичною ФП, а також від групи з ізольованими АГ і ІХС. Максимальний ступінь дилатації ЛП було виявлено в групі хворих з поєднанням ІХС, АГ і ФП. Максимальна дилатація правого передсердя спостерігалася в групі пацієнтів з поєднанням АГ, ФП та ІХС і дещо менш виражена – в інших групах з аритмією.

Це відповідає наявним даним літератури, де особливості ремоделювання ЛП описані досить докладно. Доведено, що саме воно є одним з факторів виникнення і

підтримання ФП [368]. При цьому деякі автори включають сюди не тільки структурні зміни ЛП, а й електрофізіологічні механізми, які також беруть участь у розвитку ФП [209]. Пацієнти, які мають більш виражений ступінь змін ЛП, асоційовані з більшою частотою клінічних ускладнень [251]. В основі цього можуть лежати такі механізми, як підвищення активності РАС і системи альдостерону [32]. Вони не тільки можуть надавати вазоспастичної дії на судини, а й ініціювати процеси фіброзування в кардіоміоцитах. У свою чергу, електролітні порушення ведуть до подальшої активації симпатoadреналової системи. Це призводить до формування електричного ремоделювання серця і розвитку порушень ритму. Сама ФП також впливає на ЛП – змінюється механізм синтезу міоцитами скорочувальних білків внаслідок їхньої більш часті стимуляції [333]. Таким чином, дилатація ЛП лежить в основі як наслідку, так і причини ФП.

При аналізі показників, що характеризують параметри ЛШ, у нашому дослідженні найбільші значення за рівнем гіпертрофії ЛШ знайдені у пацієнтів з поєднаною патологією – ІХС, АГ і ФП. Усі групи з патологією за лінійними й інтегральними показниками (ММЛШ, ІММЛШ) відрізнялися від групи порівняння, відмінності достовірні. У пацієнтів з ідіопатичною ФП значення не перевищували встановлених нормативів, на відміну від інших груп з патологією. Систолічна функція ЛШ була зниженою в групах з ФП, як в порівнянні з пацієнтами без аритмії, так і з нормативними показниками, максимально погіршилася в групі з ІХС, АГ і ФП. Потрібно відзначити, що у пацієнтів з ідіопатичною ФП фракція викиду укладалася в нормативні значення, так само як і в групах з ізольованими АГ й ІХС.

Були проаналізовані основні ехокардіографічні показники в основній групі залежно від форми аритмії. При порівнянні груп виявлені достовірні відмінності у пацієнтів з хронічною ФП порівняно з хворими на рецидивну (пароксизмальну і персистуючу) ФП, перш за все, за всіма розмірами ЛП: лінійні розміри ЛП були значуще більші при хронічній формі й відповідали помірній дилатації лівого передсердя порівняно з нормативними значеннями. Звертали на себе увагу значення об'єму ЛП і відношення об'єму ЛП до площі поверхні тіла. Якщо при рецидивній формі їхні величини вкладалися в рамки нормативних значень, то при хронічній ФП

пацієнти мали виражену дилатацію ЛП. При подальшому поділі основної групи за нозологією виявлено, що в групі пацієнтів з ФП на тлі АГ при перманентній формі зафіксована більш виражена дилатація ЛП, ніж в основній групі.

Виявлені при АГ більш виражені зміни ЛП свідчать про те, що саме ремоделювання ЛП призводить до виникнення і становлення ФП [150].

Збільшення ЛП є одним з факторів ризику виникнення і утримання ФП у хворих на АГ [10, 61, 346], що може бути використано в прогнозуванні та стратифікації ризику. Фібриляція передсердь при АГ може розглядатися одним з її клінічних проявів, а також фактором, який призводить до збільшення тяжкості перебігу АГ. Саме ФП лежить в основі порушення гемодинаміки при АГ [25, 28, 35]. В основі її виникнення лежить багато механізмів, які запускаються за наявності у пацієнта гіпертонії – це і поява вогнищ фіброзу поруч з незміненими передсердними волокнами, що створює основу для виникнення аритмогенних зон в передсердях, і фіброз, який може бути реакцією на запалення [239]. Однак стверджувати, який пусковий механізм є ключовим при АГ для запуску ФП, не уявляється можливим. Велика роль, безсумнівно, повинна бути відведена перевантаженню тиском, при цьому відбувається подальша дилатація ЛП, його ремоделювання і запуск фіброзних процесів [195]. Втім, не можна забувати, що паралельно активуються і прозапальний каскад, і нейрогуморальні впливи, що також, у свою чергу, веде до перебудови ПКМ.

При приєднанні до АГ і ФП ІХС спостерігається менш виражений ступінь ремоделювання ЛП, але більш значущі зміни показників, що характеризують ремоделювання ЛШ (як ступінь його гіпертрофії, так і зниження насосної функції серця, і розширення порожнини ЛШ). Зміни, які розвиваються в міокарді при атеросклерозі, відіграють істотну роль у запуску ФП, в їх основі лежать фіброзування, жирова дистрофія, гіпертрофія міофібрил.

Оскільки в нашому дослідженні форма аритмії пов'язана не тільки зі значеннями маркерів фіброзу і запалення, а й з розмірами порожнин серця, то це визначило наступне завдання дослідження – встановлення можливих кореляцій між даними параметрами.

При проведенні кореляційного аналізу нами виявлено численні зв'язки між лінійними та інтегральними параметрами ЛП і показниками фіброзу міокарда (прямі зв'язки між ММП-9, ЦТПК-1 і ММП-9/ТІМП-1 і зворотні з ТІМП-1) у пацієнтів основної групи. Ступінь гіпертрофії ЛШ прямо пропорційний зростанню таких показників, як ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 та обернено пропорційній рівню ТІМП-1. Показники, що характеризують насосну функцію серця, мають зворотне співвідношення з ними. З-поміж запальних показників зі збільшенням ЛП і ступеня гіпертрофії ЛШ пов'язаний, перш за все, ФНП- α , тимчасом як збільшення ІЛ-6 корелює з параметрами, які характеризують як показники гіпертрофії, так і розміри порожнини ЛШ, а підвищення рівня СРП – тільки з дилатацією ЛП. При вивченні кореляцій показників фіброзу і запалення з ехокардіографічними параметрами окремо по кожній групі з патологією, встановлено, що значущі зв'язки спостерігаються, в основному, в групах з аритмією та ізольованою АГ за показниками СРП, ФНП- α , а ІЛ-6 і РСР – з параметрами ЛП і ПП, за показниками фіброзу (ТІМП-1, коефіцієнт ММП-9/ТІМП-1) – з параметрами ЛШ: зниженням насосної функції і збільшенням його порожнини. Взагалі, дисфункція ЛШ лежить в основі структурного ураження серця, в результаті чого знижується його насосна функція. Серед причин, які сприяють процесам ремоделювання, матричні металопротеїнази і показники запалення становлять особливий інтерес [258], при їхньому збільшенні було відмічено зниження такого показника, як ФВ ЛШ.

У групі з ідіопатичною ФП не спостерігалось взаємозв'язків між параметрами ЛП і показниками фіброзу: СРП був прямо пов'язаний з передньозаднім розміром ЛП, об'ємом ЛП і відношенням об'єму ЛП до ППТ. У літературі нам не зустрілися роботи, присвячені вивченню зв'язків між рівнем запальних маркерів і ремоделюванням ЛП при ідіопатичній ФП. Водночас доведено, що лише помірно виражене ремоделювання ЛП при ній має місце [104].

У групі з поєднанням АГ і ФП отримані достовірні зв'язки між показниками фіброзу, запалення і даними ЕхоКГ. Було виявлено прямий зв'язок між співвідношенням ММП-9/ТІМП-1 і медіально-латеральним розміром ЛП. Виявлено,

що PCSP і ФНП- α мали велику кількість прямих зв'язків з параметрами ЛП: з верхньонижнім і передньозаднім розмірами ЛП, з об'ємом ЛП, відношенням об'єму ЛП до ППТ і передньозаднього розміру ЛП до ППТ. Збільшення рівнів CRP і IL-6 було також асоційоване з розмірами ЛП (верхньонижнім розміром, об'ємом ЛП і відношенням об'єму ЛП до ППТ). Наші дані підтверджуються деякими дослідженнями. Так, з підвищенням рівня IL-6 пов'язано прогресування дилатації та ремоделювання ЛП у пацієнтів з АГ, а зміни рівнів MMP-9 і TIMP-1 виявилися пов'язаними з переважно безсимптомним перебігом діастолічної дисфункції ЛШ [97].

При АГ ми отримали більш виражені зміни ЛП, пов'язані зі збільшенням показників фіброзу і запалення. Ймовірно, це вказує, що саме вони запускають ФП при АГ і підтримують її. Тому в подальшому параметри ЛП можуть використовуватися в стратифікації ризику виникнення і хронізації ФП.

У пацієнтів з поєднанням ІХС, АГ і ФП виявлено зворотний зв'язок між рівнем TIMP-1 і величиною МШП. Рівень IL-6, в свою чергу, був пов'язаний з розмірами ЛШ – величиною КДО і МШП. При проведенні кореляційного аналізу в групі хворих з поєднанням ІХС та ФП було виявлено, що рівень MMP-9/TIMP-1 пов'язаний з верхньонижнім розміром ЛП. Крім того, при підвищенні рівня CRP у даній групі спостерігалось збільшення передньозаднього розміру ЛП і об'єму ЛП. Більш високі значення ФНП- α були пов'язані зі зниженням УО, підвищення IL-6 – ростом КСО.

Усім пацієнтам в нашому дослідженні було проведено добове моніторування АТ. За значеннями пульсового АТ, як загального, так і денного та нічного, група хворих з поєднанням АГ, ІХС і ФП достовірно відрізнялася від пацієнтів з АГ і ФП та з ізольованою АГ. При порівнянні показників навантаження тиском з нормою в усіх трьох групах з аритмією також відзначається перевищення значень індексу часу САТ і ДАТ за добу, в денні та нічні години. Далі були виявлені слабкі кореляції між параметрами середнього АТ і параметрами, які характеризують ЛП, ступінь гіпертрофії ЛШ (прямі зв'язки) і зворотні зв'язки з ФВ і УО ЛШ.

Також виявлено, що пульсовий АТ (загальний, нічний і денний) пов'язаний з перерахованими вище параметрами. Таким чином, що вищі показники

циркадіанного профілю АТ, то більше виражений ступінь ремоделювання як ЛП, так і ЛШ. При зіставленні їх з параметрами фіброзу і запалення виявлено, що рівні ММП-9, ММП-9/ТІМП-1, ФНП- α прямо пов'язані з підвищенням пульсового АТ, сила зв'язків середня. Усі вони достовірні. Що стосується ТІМП-1, то отримані зворотні середньої сили зв'язки з рівнем пульсового АТ (загального, денного і нічного). У літературі нам трапилась невелика кількість робіт, присвячених вивченню взаємозв'язків між показниками фіброзу, запалення і добового моніторингу АТ. Однак наявні дані підтверджують ті, що отримані нами. Так, у статті М. R. Zile (2011) повідомляється, що збільшення показників навантаження тиском призводить не тільки до ремоделювання ЛШ і зниження його насосної функції, а й діастолічної дисфункції [380]. Імовірно, зміни у ПКМ можуть сприяти цьому, а прогресування АГ, в свою чергу, запускає процеси фіброзування. У дослідженні М. Wang (2012) доведено, що зі збільшенням стажу АГ зростають відкладення колагену в стінках судин і фрагментація еластину [351]. Автори перевіряли гіпотезу про те, що гальмування ММП-9 асоційоване зі зниженням системного АТ. Це припущення підтвердилося. У роботі М. R. Zile (2012) збільшення міокардіального ПКМ видається важливою структурною віхою в розбудові ЛШ при підвищенні показників навантаження тиском [379]. Однак шляхи активації протеолітичних ферментів в даному процесі до кінця не зрозумілі. Імовірно, при підвищеній активності металопротеїназ запускається активування колагеназ, руйнуються еластинові волокна і порушується цілісність нормальної колагенової мережі, відкладення колагену збільшується в ПКМ, активуються прозапальні процеси і підвищення системного АТ.

Нами була вивчена ВСР, її часовий і частотний компоненти. За часовими показниками виявлено, що впливи периферичної нервової системи значно знижені порівняно з нормою, особливо в групах з аритмією, тимчасом як активність симпатичної нервової системи підвищена. Поєднання ІХС, АГ і ФП призводило до максимальної зміни вегетативної регуляції та зниження впливів парасимпатичного компонента спектра. На тлі того, що сумарні показники виглядали в групах наближеними за значеннями один до одного, можна стверджувати про загальне

зниження варіабельності, зниження впливу периферичної нервової системи і підвищення значущості симпатичної нервової системи у всіх групах з аритмією, більше при поєднанні АГ і ФП, ніж ІХС і ФП, і меншою мірою при ідіопатичній ФП, ізольованих АГ і ІХС.

При спектральному аналізі картина виглядала інакше: найбільш виражені зміни були знайдені в спектрі частот LF, які відображають симпатичні впливи. Так, усі групи з патологією достовірно відрізнялися від групи порівняння, проте ступінь змін був різним: максимальна величина частот була в групі з поєднанням АГ, ФП і ІХС, трохи краще виглядали групи з аритмією з ізольованими АГ і ІХС; найближче до норми знаходилися пацієнти з ідіопатичною ФП, хоча значення також достовірно були вищими, ніж у контрольній групі. У групах з АГ і ІХС без аритмії було виявлено переважання впливів симпатичної частини спектра.

При зіставленні параметрів ВСР з ехокардіографічними показниками знайдено, що значущі кореляційні зв'язки були отримані тільки для значень PNN 50. При аналізі виявлено, що значення PNN 50 пов'язані з показниками, які характеризують ступінь гіпертрофії ЛШ і об'єм порожнини ЛШ, а також з інтегральними показниками – ММЛШ і ІММЛШ, зв'язки були зворотними. Це узгоджується з даними літератури, згідно з якими ступінь зниження ВСР, і особливо парасимпатичних впливів, асоційований з вираженістю дисфункції ЛШ [169]. Окремо в групах привертає увагу, що зниження значень варіабельності, які характеризують парасимпатичний відділ ВНС, пов'язане з більш вираженою дилатацією порожнини ЛП і ЛШ, а також ступенем його гіпертрофії у пацієнтів з АГ і ФП. У хворих на ішемічну хворобу серця, АГ і ФП і в групі з ІХС та ФП за показниками спектрального аналізу достовірних зв'язків не знайдено. Таким чином, можна припустити, що саме АГ робить найбільш істотний внесок в ремоделювання ЛП і ЛШ, а також у зміну впливів периферичної нервової системи на серце. Доведено, що ЛП збільшене при багатьох хворобах серця [41]. У зв'язку з тенденцією до дилатації саме воно нерідко є джерелом виникнення ФП. В основі цього процесу лежать проліферація і диференціювання фібробластів у міофібробласти, підвищення вмісту сполучної тканини і, в подальшому,

фіброзування. Імовірно, все це веде до електричної нестабільності міокарда і дисоціації проведення, що може призводити до становлення і прогресування ФП.

Нами проведено пошук взаємозв'язків між показниками ВСР і маркерами фіброзу та запалення. Так, рівень ІЛ-6 мав прямі кореляції з PNN 50 і RMSSD, значення ММП-9, ММР-9/ТІМП-1 мали зв'язок з RMSSD. Тобто зниження впливу парасимпатичної частини спектра було пов'язано з підвищенням рівня маркерів фіброзу і запалення. Взагалі, зміни ПКМ і його фіброзування можуть відігравати значну роль у патогенезі порушень вегетативної регуляції серця. Електрична нестабільність міокарда, в свою чергу, може призводити до раптової смерті [229]. У цьому дослідженні виявлено, що ЦТПК-I достовірно корелював з часовим і частотним аналізом ВСР і був потенційним серологічним маркером для оцінки серцевої вегетативної регуляції і оцінки ризику раптової смерті. Також виявлено, що ММП-9 і ТІМП-1 не мали кореляцій з показниками ВСР. Нам не трапилося інших досліджень, які оцінюють дані взаємозв'язку, отже, дане питання потребує подальшого вивчення.

Нами були також вивчені електрофізіологічні показники. У літературі немає одностайної думки про те, як змінюються електрофізіологічні властивості міокарда при ФП.

Привертає увагу, що значення, які характеризують функцію синусового вузла на вихідному фоні (час відновлення функції синусового вузла – ЧВФСВ і коригований час відновлення функції синусового вузла – КЧВФСВ) не мали достовірних відмінностей не тільки з групою порівняння, але і в групах між собою. Крім того, показники вкладалися в рамки встановлених нормативних значень.

Значення, що характеризують АВ-проведення в основній групі, мають значуще більш високі показники порівняно як з контрольною групою, так і з пацієнтами з АГ і ІХС без аритмії, тобто точка Венкебаха в групах з аритмією висока, а ефективний рефрактерний період АВ-з'єднання короткий. Це положення застосовується як до, так і після фармакологічної вегетативної блокади, переважно для хворих з ідіопатичною ФП, ФП і АГ і поєднанням ФП, АГ і ІХС. Водночас у деяких

дослідженнях було отримано, що при тривалому існуванні ФП, навпаки, відбувається уповільнення АВ-провідності [376].

Взагалі, вивчення електрофізіологічних властивостей міокарда є дуже важливим етапом в оцінці його аритмогенної готовності. Існує так зване електричне ремоделювання передсердь, яке лежить в основі виникнення і персистування ФП. Одним з елементів цього є феномен укорочення ЕРФ передсердь. Тому що довше аритмія, то нижча ймовірність спонтанного відновлення ритму – «ФП породжує ФП» [25]. У нашому дослідженні підвищення значень таких показників, як ІЛ-6, СРП та ІЛ-17, пов'язано зі збільшенням швидкості проведення через АВ-з'єднання і, відповідно, збільшення значень т. Венкебаха і зменшення значень ЕРП-АВ як на вихідному фоні, так і на тлі фармакологічної вегетативної блокади в групах з аритмією, що укладається в припущення про те, що дані маркери можуть брати участь в становленні електричного ремоделювання міокарда. При цьому воно пов'язане зі структурно-функціональним ремоделюванням міокарда – так, у групах з аритмією і великими розмірами ЛП спостерігалися гірші параметри електрофізіології – було прискорене АВ-проведення і час відновлення функції синусового вузла був довшим, ніж у групах без аритмії. Наявність ІХС не робить значущого внеску в електрофізіологічне ремоделювання серця згідно з даними кореляційного аналізу. Крім того, при формуванні аритмії відбувається зміна вегетативної іннервації серця – на тлі зниження впливу периферичної нервової системи спостерігається прискорення АВ-проведення, що, ймовірно, може призводити, в свою чергу, до пароксизмів ФП.

Орієнтуючись на нечисленні джерела літератури, можна підтвердити гіпотезу про те, що електричне ремоделювання пов'язане зі зміною рівня показників фіброзу і запалення [311]. При ФП воно зазвичай представлено такими електрофізіологічними феноменами, як вкорочення ЕРП передсердних міоцитів і дисперсія провідності. У цьому дослідженні розподіл фіброзу в передсердях порівнюється з геометрією ФП. Дослідження показало, що поява мінімальних фіброзних змін була необхідною, але не достатньою умовою для розвитку ФП, тимчасом як трансформація фібробластів у міофібробласти, їхнє розповсюдження і

подальші електрофізіологічні впливи на сусідні міоцити з фіброзними ушкодженнями запускали фібриляцію.

Взагалі, для виникнення ФП, з урахуванням отриманих нами даних, потрібні тригер для її ініціації та наявність уразливого електрофізіологічного і / або анатомічного субстрату для її підтримки. Досі не до кінця зрозумілі механізми запуску: до них можуть належати як фокусний підвищений автоматизм, так і / або мікроповторний вхід збудження в тканини міокарда. Ініціюванню ФП може сприяти активація симпатичної стимуляції. Нарешті, нові клінічні дані показують, що запалення пов'язане з початком і рецидивуванням ФП через механізми, які, можливо, включають клітинну дегенерацію, апоптоз і подальший фіброз передсердь.

Такий взаємозв'язок досліджуваних маркерів фіброзу і запалення з ехокардіографічними, електрофізіологічними параметрами передбачає, що, ймовірно, буде можливим створення прогностичних моделей, які характеризують виникнення і перебіг ФП, участь деяких параметрів у стратифікації ризику та прогресуванні серцево-судинних захворювань. Відповідно, при проведенні статистичної обробки матеріалу були знайдені статистично значущі відмінності між показниками запалення і ЕхоКГ у групах пацієнтів з ФП і без ФП. Це послужило основою для оцінки предикторної цінності маркерів запалення і параметрів ЕхоКГ щодо ризику розвитку ФП. У літературі робиться акцент на електрофізіологічні характеристики ФП, недавні повідомлення проливають світло на структурне ремоделювання передсердь як передумову для ФП [136]. Останні дані свідчать про те, що передсердний фіброз пов'язаний не тільки зі стимуляцією міоцитів і фібробластів, а й активацією лейкоцитів. Лейкоцити виділяють цитокіни та фактори росту, які, в свою чергу, ведуть до несприятливого миготливого ремоделювання. Передбачається, що активація запальних маркерів є необхідною умовою для ФП. Це підтверджує значущість отриманої нами моделі прогнозу.

Побудову моделі розвитку ФП було виконано на всьому блоці пацієнтів, включених у дослідження. Для аналізу взаємозв'язку між можливими предикторами і різновидом ФП був використаний метод множинної регресії. Побудована модель виявилася неадекватною, що свідчить про відсутність лінійного взаємозв'язку між

можливими предикторами і ризиком розвитку ФП. В остаточну модель було включено 3 предиктори: СРП, ІЛ-6 і об'єм ЛП.

Таким чином, можна зробити висновок, що показники фіброзу та запалення, такі як ММП-9, ТІМП-1 і ЦТПК-I, є важливими критеріями змін морфологічної структури міокарда – лівого шлуночка і, більшою мірою, лівого передсердя. Їх підвищення свідчить про формування так званого запально-фіброзного ремоделювання міокарда, яке доповнює і посилює структурно-функціональне й електричне ремоделювання. Дані показники можуть використовуватися в практиці для оцінки можливого ризику виникнення і хронізації ФП, а також прогресування ішемічної хвороби серця і оцінки ступеня вираженості атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

Результати проведених досліджень дозволили сформулювати концепцію, яка доповнює існуючу гіпотезу виникнення і розвитку фібриляції передсердь. Дисбаланс сироваткових маркерів фіброзу та запалення прямо корелює з патогістологічними й імуногістохімічними показниками даних процесів. Їхні тісні зв'язки зі структурно-функціональними й електрофізіологічними змінами дозволяють визначити новий вид ремоделювання міокарда – запально-фіброзне. Фактори, що призводять до його становлення, можна вважати факторами ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань, зокрема таких, як ФП, ІХС та АГ. Максимальний внесок в розвиток ІХС привносять фіброз, в розвиток ФП і АГ – запальні явища. Наявність кількох захворювань обтяжує перебіг кожного і, в свою чергу, погіршує показники фіброзу та запалення. Їхнє визначення може бути зараховане до стратифікації ризику розвитку і прогресування ІХС, АГ і ФП і включено до плану обстеження пацієнтів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено дослідження механізмів ініціації та підтримки фібриляції, що полягає в удосконаленні діагностики, оптимізації та прогнозуванні катетерного лікування фібриляції передсердь, яке сприяє покращанню результатів лікування цієї аритмії та підвищенню якості життя пацієнтів. Отримані в процесі дослідження результати дають підстави зробити наступні висновки:

1. Показники фіброзу та запалення при фібриляції передсердь пов'язані зі структурно-функціональним ремоделюванням міокарда. Зміна їхньої концентрації супроводжується дилатацією лівого передсердя, гіпертрофією і дилатацією лівого шлуночка, а також зниженням його насосної функції.
2. Фібриляція передсердь характеризується дисбалансом рівня сироваткових маркерів фіброзу та запалення (ММП-9, ТІМП-1, ЦТПК-І, СРП, ФНП- α , ІЛ-6) зі збільшенням рівня показників від пароксизмальної до хронічної форми. Найбільш прогностично значимими є поєднання показників: ММП-9 >195 пг/л, ФНП- α > 8,35 нг/л, ММП-9 > 252 пг/л з рівнем структурного ремоделювання міокарда > 70% та збільшенням діаметру ЛП > 62 мм.
3. Система тривимірного електро-анатомічного картування дозволяє інтраопераційно оцінити електричні властивості серця (характер електричного імпульсу та його походження, швидкість та напрямок поширення хвилі збудження) й визначити топологічне розташування структурно зміненої серцевої тканини (зон затримки електричного проведення зі зниженою амплітудою сигналу).
4. Показники СРП, ФНП- α , ІЛ-6 досягають максимальних значень при поєднанні фібриляції передсердь з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією.
5. Зміна сироваткового рівня маркерів фіброзу і запалення пов'язана з електричним ремоделюванням міокарда, супроводжується синдромом прискореного АВ-проведення і має предикторну цінність для прогнозування ризику виникнення та хронізації ФП. Експресія ММП-9 в сироватці крові,

максимальна у хворих на ішемічну хворобу серця, АГ і ФП. Фібриляція передсердь пов'язана з дисбалансом вегетативної іннервації серця.

6. Факторами, що вказують на зниження інтраопераційної ефективності радіочастотної абляції при фібриляції передсердь, є: підвищений рівень маркерів фіброзу та запалення, наявність у пацієнта артеріальної гіпертензії та гіперліпідемії, гіперстенічна конституція, розмір лівого передсердя більше 62 мм, аритмологічний анамнез більше 10 років, тривалість постійної фібриляції передсердь більше 3 років, особливості анатомії легеневих вен, початковий хірургічний досвід ізоляції вічок легеневих вен.
7. Розроблено та впроваджено в клінічну практику метод етапної модифікації електрофізіологічного субстрату (ЕМЕС), що дозволяє на доопераційному етапі, ґрунтуючись на рівні сироваткових маркерів фіброзу та запалення, оцінити загальний стан фіброзного ураження міокарду та інтраопераційно деталізувати зони ураження (амплітуда електричного сигналу $< 0,1$ мВ), обрати адекватну хірургічну тактику лікування.
8. Розроблений нами метод етапної модифікації електрофізіологічного субстрату (ЕМЕС) високоефективний у пацієнтів з різними формами фібриляції передсердь, дозволяє зберегти синусовий ритм у віддаленому післяопераційному періоді у 86,7 % пацієнтів з пароксизмальною, у 81,3 % з персистуючою, у 69,7 % пацієнтів з тривало персистуючою та у 65,7 % з хронічною формами фібриляції передсердь, у тому числі повністю відмовитися від антиаритмічної терапії у 32,3 % пацієнтів.
9. Використання методу етапної модифікації електрофізіологічного субстрату лівого передсердя значуще покращує якість життя пацієнтів з фібриляцією передсердь за всіма шкалами модифікованого опитувальника SF-36.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для мінімізації ризиків пункцію міжпередсердної перегородки необхідно виконувати під контролем внутрішньосерцевого Ехо.
2. У випадку еластичної міжпередсердної перегородки для проведення пункції рекомендовано використовувати діатермокоагуляцію.
3. Процедуру етапної модифікації електрофізіологічного субстрату рекомендується проводити зрошуваним електродом з 4-міліметровим кінчиком при потужності 40 Вт, швидкості іригації 17 мл/хв і тривалості аплікації 45–60 с.
4. Для визначення обсягу втручання при катетерному лікуванні фібриляції передсердь доцільно використовувати таку схему:
 - застосування методу етапної модифікації електрофізіологічного субстрату можна рекомендувати незалежно від тривалості і форми фібриляції передсердь;
 - за наявності типового тріпотіння передсердь додатково необхідно планувати абляцію кавотрикуспідального перешийка (лінійна ізоляція правого істмуса).
5. Кінцевою точкою процедури є зникнення передсердного потенціалу в зазначених ділянках з реєстрацією ізоелектричної лінії, відсутність вагусних рефлексів при останніх аплікаціях.
6. В ході виконання інтервенційної операції для профілактики ризику тромбоемболій необхідно проводити внутрішньовенне введення гепарину для підтримки значень активованого часу згортання – 300–400 с.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адомян К. Г., Григорян С. В., Азарпетян Л. Г. Роль латентного воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии*. 2008. № 54. С. 34–40.
2. Аксельрод А. С., Чомахидзе П. Ш., Сыркин А. Л. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки. М.: Мед. информ. Агентство, 2010. С. 65–99, 152–171.
3. Аракелян М. С., Потешкина Н. Г., Могутова П. А. Современный взгляд на проблему фибрилляции предсердий и ее рецидивирования. *Клиницист*. 2011. № 3. С. 10–19.
4. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011. № 1. С. 46–52.
5. Ахмедов В. А., Долгих В. Т., Наумов Д. В. Участие матриксной металлопротеиназы–9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы–1 в механизмах формирования пароксизмов фибрилляции предсердий у больных с метаболическим синдромом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2013. № 4. С. 46–50.
6. Баранова Е. И. Фибрилляция предсердий у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2011. Т.17, № 4. С. 293–304.
7. Беленков Ю. И., Мареев В. Ю. Сердечно–сосудистый континуум. *Сердечная недостаточность*. 2002. Т. 3, № 1. С. 7–11.
8. Благова О. В., Недоступ А. В., Коган Е. А. «Идиопатические» аритмии как симптом латентной болезни сердца: опыт постановки нозологического диагноза с помощью эндомикардиальной биопсии. *Кардиология и сердечно–сосудистая хирургия*. 2010. Т. 3, № 1. С. 56–63.
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Л. А. Бокерия, А. Ш. Ревишвили, Р. Г. Оганов и др. *Вестник аритмологии*. 2010. № 59. С. 53–77.

10. Волков В. Е. Фибрилляция предсердий, ассоциированная с артериальной гипертензией. *Фарматека*. 2011. № 14. С. 20–23.
11. Волков В. Е., Мазур Н. А., Пшеницин А. И. Артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий. *Врач*. 2008. № 3. С. 19–23.
12. Головкин А. С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения: дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2014. 268 с.
13. Новые методы электрокардиографии / под ред. С. В. Грачева и др. М.: Техносфера. 2007. С. 443–467, 474–497.
14. Дедов Д. В., Иванов А. П., Эльгардт И. А. Риск рецидива фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. *Вестник аритмологии*. 2010. № 59. С. 27–32.
15. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ) / В. А. Сулимов, С. П. Голицын, Е. П. Панченко и др. 2012. Вып. 2. 92 с.
16. Драпкина О. М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? *Российские медицинские вести*. 2012. Т. 17, № 2. С. 17–26.
17. Драпкина О. М., Костюкевич М. В. Артериальная гипертензия: от фибрилляции предсердий и инсульта до метаболического синдрома. *Справочник поликлинического врача*. 2010. № 8. С. 18–21.
18. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Атеросклероз и факторы воспаления: нелипидные механизмы действия статинов. *Российский медицинский журнал*. 2001. № 9 (10). С. 5–8.
19. Киркутис А. А., Римша Э. Д., Нявяраускас Ю. В. Методика применения электрокардиостимуляции сердца. Каунас, 1990. С. 16–41.
20. Королева О. С., Затейщиков Д. А. Биомаркеры в кардиологии: регистрация внутрисосудистого воспаления. *Фарматека*. 2007. № 8/9. С. 30–35.
21. Кухарчук В. В., Тарарак Э. М. Атеросклероз: от А. Л. Мясникова до наших дней. *Кардиологический вестник*. 2010. № 1. С. 12–14.

22. Кушаковский М. С. Аритмии сердца. Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение: рук. для врачей. СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999. 640 с.
23. Мазур Н. А. Профилактика сердечно–сосудистых осложнений у больных артериальной гипертонией. М.: Медпрактика, 2003. С. 13–16.
24. Медицинская диссертация: рук. / авт.–сост. С. А. Трущелев; под ред. И. Н. Денисова. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. С. 82–91.
25. Причинно–следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией / О. Н. Миллер, Т. А. Бахметьева, И. А. Гусева и др. *Вестник аритмологии*. 2006. № 44. С. 44–48.
26. Милютин О. В., Чичерина Е. Н. Прогностическая роль С–реактивного белка в развитии риска кардиальных событий. *Российский кардиологический журнал*. 2011. № 1. С. 71–73.
27. Мустафина О. Е., Тимашева Я. Р. Цитокины и атеросклероз: молекулярные механизмы патогенеза. *Молекулярная медицина*. 2008. № 1. С. 56–58.
28. Ремоделирование сердца при эссенциальной гипертензии, осложненной пароксизмальной фибрилляцией предсердий / А. О. Овечкин, Е. И. Тарловская, А.В. Чапурных и др. *Вестник аритмологии*. 2000. № 20. С. 52–57.
29. Оганов Р. Г., Шальнова С. А., Калинина А. М. Профилактика сердечно–сосудистых заболеваний: рук. М.: ГЭОТАР–Медиа, 2009. С. 216–219.
30. Ощепкова Е. В. Смертность населения от сердечно–сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2001–2006 гг. и пути по ее снижению. *Кардиология*. 2009. № 2. С. 67.
31. Парнес Е. Я., Гаврилова С. А. О возможности использования лорноксикама у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. *Consilium Medicum*. Кардиосоматика. № 3. 2011. С. 23–28.

32. Партигулова А. С., Наумов В. Г. Воспаление при атеросклерозе: роль ренин–ангиотензин–альдостероновой системы и ее блокады. *Кардиология*. 2010. № 10. С. 50–52.
33. Пигаревский П. В. Антигены и их роль в иммуновоспалительных реакциях при атерогенезе у человека. *Медицинский академический журнал*. 2010. № 4. С. 210.
34. Поляков А. Е., Шишкин В. В. С–реактивный белок как прогностический фактор у больных с ишемической болезнью сердца. *Український кардіологічний журнал*. 2006. № 1. С. 14–17.
35. Потешкина Н. Г., Джанашия П. Х. Структурно–функциональное ремоделирование миокарда и прогнозирование аритмий у больных артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2005. Т. 11, № 4. С. 14–17.
36. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
37. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под ред. Ю. А. Васюка. *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 3 (95). Прил. 1. С. 1–28.
38. Рекомендации ЕОК/ЕОА по лечению дислипидемий 2012г. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012. Прил. № 1. С. 2–63.
39. Чазова И. Е., Ратова Л. Г., Бойцов С. А., Небиеридзе Д. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии*. 2010. № 3. С. 5–26.
40. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. Е. И. Чазова и др. М.: Медиа Медика, 2007. 736 с.
41. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с фибрилляцией предсердий в зависимости от состояния внутрисердечной гемодинамики и клинической симптоматики / О. С. Сычев, Л. А. Шабильянова, Е. В.

- Могильницкий и др. *Украинский кардиологический журнал*. 2012. № 4. С. 47–52.
42. Тарасова О. А. С–реактивный протеин и фактор некроза опухолей альфа при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией, их прогностическая значимость. *Сибирский медицинский журнал*. 2007. Т. 22, № 1. С. 29–34.
43. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012. № 2. С. 5–13.
44. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012. № 2. С. 5–13. (повтор источника)
45. Хежева Ф. М., Мазур Н. А., Масенко В. П. Активность металлопротеиназы крови у больных артериальной гипертензией с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий. *Кардиология*. 2007. Т. 47, № 12. С. 10–14.
46. Целуйко В. И., Вашакидзе З. С., Лучков А. Б. Выявление независимых предикторов рецидива мерцательной аритмии у больных с пароксизмальной и персистирующей формой фибрилляции предсердий. *Медицина неотложных состояний*. 2011. Т. 5, № 36. С. 106–109.
47. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Пути снижения сердечно–сосудистой смертности в стране. *Кардиологический вестник*. 2009. Т. I. (XVI), № 1. С. 5–10.
48. Организация неотложной медицинской помощи больным с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярными блокадами в условиях Ленинградской области / Л. В. Чирейкин, Г. Л. Ривкина, Э. М. Фетисова и др. *Неотложная специализированная медицинская помощь*. Л., 1985. С. 17–21.
49. Шальнев В. И. Маркеры воспаления в патогенезе ишемической болезни сердца. Роль С–реактивного белка. *Скорая медицинская помощь*. 2006. № 1. С. 54–60.
50. Шальнова С. А., Деев А. Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико–эпидемиологических исследований). *Терапевтический архив*. 2011. № 1. С. 7–12.

51. Патофизиология и принципы лечения фибрилляции предсердий / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. О. Осия и др. *Кардиология*. 2011. № 14. С. 877–883.
52. Эпидемиология артериальной гипертонии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов и др. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011. Т. 10, № 1. С. 9–13.
53. Abdelhadi R. H., Gurm H. S., Van Wagoner D. R., Chung M. K. Relation of an exaggerated rise in white blood cells after coronary bypass or cardiac valve surgery to development of atrial fibrillation postoperatively. *The American journal of cardiology*. 2004. Vol. 93, N 9. P. 1176–1178.
54. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease / S. H. Ahmed, L. L. Clark, W. R. Pennington et al. *Circulation*. 2006. Vol. 113, N 17. P. 2089–2096.
55. The degree of left atrial structural remodeling impacts left ventricular ejection fraction in patients with atrial fibrillation / M. Akkaya, N. Marrouche, K. Higuchi et al. *Türk Kardiyoloji Derneği arşivi*. 2014. Vol. 42, N 1. P. 11–19. doi: 10.5543/tkda.2014.20726
56. The relevance of the association between inflammation and atrial fibrillation / J. M. Alegret, G. Aragones, R. Elosua et al. *European journal of clinical investigation*. 2013. Vol. 43, N 4. P. 324–331. doi: 10.1111/eci.12047
57. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation / M. A. Allessie, P. A. Boyden, A. J. Camm et al. *Circulation*. 2001. Vol. 103, N 5. P. 769–777.
58. Biventricular endomyocardial biopsy findings in essential hypertension of graded severity / S. Amanuma, M. Sekiguchi, S. Ogasawara et al. *Postgraduate medical journal*. 1994. Vol.70, suppl. 1. P. 67–71.

59. Frequency of elevation of C–reactive protein in atrial fibrillation / J. L. Anderson, C. A. Allen Maycock, D. L. Lappé et al. *The American journal of cardiology*. 2004. Vol. 94, N 10. P. 1255–1259.
60. Inflammation in hypertension: current therapeutic approaches / E. Androulakis, D. Tousoulis, N. Papageorgiou et al. *Current pharmaceutical design*. 2011. Vol. 17, N 37. P. 4121–4131.
61. Apor P. Atrial fibrillation and physical activity. *Orvosi hetilap*. 2013. Vol. 154, N 13. P. 154–503. doi: 10.1556/OH.2013.29554
62. Left atrial volume measurement with automated border detection by 3–dimensional echocardiography: comparison with Magnetic Resonance Imaging / R. Artang, R. Migrino, L. Harmann et al. *Cardiovascular ultrasound*. 2009. Vol. 7. P. 16. doi: 10.1186/1476-7120-7-16
63. Obese Hypertensive Men Have Plasma Concentrations of C–Reactive Protein Similar to That of Obese Normotensive Men / C. L. Asferg, U. B. Andersen, A. Linneberg et al. *American journal of hypertension*. 2014. Vol. 27, N 10. P. 1301–1307. doi: 10.1093/ajh/hpu029
64. C–reactive protein and microalbuminuria are associated with atrial fibrillation / F. W. Asselbergs, M. P. van den Berg, G. F. Diercks et al. *International journal of cardiology*. 2005. Vol. 98, N 1. P. 73–77.
65. Reverse structural and gap–junctional remodeling after prolonged atrial fibrillation in the goat / J. Ausma, V. D. Velden, H. M. Lenders et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 15. P. 2051–2058.
66. Aviles R., Apperson–Hansen C. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation in atherosclerosis. *Circulation*. 2005. Vol. 110. P. 310.
67. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation / R. J. Aviles, D. O. Martin, C. Apperson–Hansen et al. *Circulation*. 2003. Vol. 108, N 24. P. 3006–3010.
68. Active matrix metalloproteinase–9 is associated with clinical in–stent restenosis / S. Balta, S. Demirkol, T. Celik et al. *Cardiology*. 2013. Vol. 125, N 2. P. 86–87. doi: 10.1159/000350340

69. Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study / E. Barasch, J. S. Gottdiener, G. Aurigemma et al. *Circulation. Heart failure*. 2009. Vol. 2, N 4. P. 303–310. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.828343
70. Matrix metalloproteinases, inflammation and atherosclerosis: therapeutic perspectives / J. L. Beaudoux, P. Giral, E. Bruckert et al. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2004. Vol. 42, N 2. P. 121–131.
71. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans / C. A. Beltrami, N. Finato, M. Rocco et al. *Circulation*. 1994. Vol. 89, N 1. P. 151.
72. Prevention of atrial fibrillation: report from a national heart, lung, and blood institute workshop / E. J. Benjamin, P. S. Chen, D. E. Bild et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119, N 4. P. 606–618. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.825380
73. Impact of atrial fibrillation on inflammatory and fibrinolytic variables in the elderly / T. Berge, S. R. Ulmoen, S. Enger et al. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2013. Vol. 73, N 4. P. 326–333. doi: 10.3109/00365513.2013.780093
74. Blake G. J., Ridker P. M. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *Journal of internal medicine*. 2002. Vol. 252. P. 283–294.
75. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg, H. J. Rupprecht, O. Poirier et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 12. P. 1575–1585.
76. Fibrosis in left atrial tissue of patients with atrial fibrillation with and without underlying mitral valve disease / A. Boldt, U. Wetzel, J. Lauschke et al. *Heart*. 2004. Vol. 90, N 4. P. 400–405.
77. Perivascular mast cells promote atherogenesis and induce plaque destabilization in apolipoprotein E-deficient mice / I. Bot, S. C. de Jager, A. Zerneck et al. *Circulation*. 2007. Vol. 115, N 19. P. 2516–2525.
78. Atrial fibrillation in Germany—epidemiology, diagnosis, treatment and costs / K. Bramlage, M. Thoenes, U. Tebbe et al. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*. 2013. Vol. 36, N 6. P. 225–226.

79. Brooks A., Schinde V., Bateman A. C., Gallagher P. J. Interstitial fibrosis in the dilated non–ischaemic myocardium. *Heart*. 2003. Vol. 89. P. 1255–1256.
80. The relationship between myocardial extracellular matrix remodeling and ventricular function / G. L. Brower, J. D. Gardner, M. F. Forman et al. *European journal of cardio-thoracic surgery*. 2006. Vol. 30, N 4. P. 604–610.
81. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C–reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia / P. Bruins, H. Velthuis, A. P. Yazdanbakhsh et al. *Circulation*. 1997. Vol. 96, N 10. P. 3542–3548.
82. Coronary artery ectasia is related to coronary slow flow and inflammatory activation / N. D. Brunetti, G. Salvemini, A. Cuculo et al. *Atherosclerosis*. 2014. Vol. 233, N 2. P. 636–640. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.018
83. Bujak M., Frangogiannis N. G. The role of TGF– β signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling. *Cardiovascular Research*. 2007. Vol. 74, N 2. P. 184–195.
84. Burke A. P., Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. *The Medical clinics of North America*. 2007. Vol. 91, N 4. P. 553–572.
85. Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 51, N 8. P.802–809. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.064
86. Burstein B., Libby E., Calderone A., Nattel S. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet–derived growth factor in atrial–ventricular remodeling differences. *Circulation*. 2008. Vol. 117, N 13. P. 1630–1641. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748053
87. Camelliti P., Borg T.K., Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular research*. 2005. Vol.65, N 1. P. 40–51.
88. 2012 Focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation / A. J. Camm, G. Y. Lip, R. Caterina et al. *European heart journal*. 2012. Vol. 33, N 21. P. 2719–2747. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253

89. Dysregulated atrial gene expression of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK)/RANK ligand axis in the development and progression of atrial fibrillation / H. Cao, J. Wang, L. Xi et al. *Circulation journal*. 2011. Vol. 75, N 12. P. 2781–2788.
90. C-reactive protein, left atrial volume, and atrial fibrillation: a prospective study in high-risk elderly / G. Casacang-Verzosa, M. E. Barnes, G. Blume et al. *Echocardiography*. 2010. Vol. 27, N 4. P. 394–399. doi: 10.1111/j.1540-8175.2009.01039.x
91. Factors Involved in Extracellular Matrix Turnover in Human Derived Cardiomyocytes / G. Casals, G. Fernández-Varo, P. Melgar Lesmes et al. *Cellular physiology and biochemistry*. 2013. Vol. 32, N 5. P. 1125–1136. doi: 10.1159/000354513
92. Upregulation of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases in rapid atrial pacing-induced atrial fibrillation / C. L. Chen, S. K. Huang, J. L. Lin et al. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2008. Vol. 45, N 6. P. 742–753. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.07.007
93. Chen L. Y., Shen W. K. Epidemiology of atrial fibrillation: a current perspective. *Heart Rhythm*. 2017. Vol. 4, suppl. 3. P. 1–6.
94. Applying harmonic optical microscopy for spatial alignment of atrial collagen fibers / Y. W. Chiu, M. T. Lo, M. R. Tsai et al. *PLoS One*. 2010 Vol. 5, N 11. P. e13917.
95. Plasma active matrix metalloproteinase 9 and indices of diastolic function in patients with preserved systolic function / J. W. Chu, G. T. Jones, G. P. Tarr et al. *International journal of cardiology*. 2013. Vol. 167, N 4. P. 1242–1246. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.03.147
96. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias / M. K. Chung, D. O. Martin, D. Sprecher et al. *Circulation*. 2001. Vol. 104. P. 2886–2891.
97. Cohn J. N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling—concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling.

- Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling / *Journal of the American College of Cardiology*. 2000. Vol. 35, N 3. P. 569–582.
98. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? / P. Collier, C. J. Watson, V. Voon et al. *European journal of heart failure*. 2011. Vol. 13, N 10. P. 1087–1095.
99. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women / D. Conen, U. B. Tedrow, B. A. Koplan et al. *Circulation*. 2009. Vol. 119, N 16. P. 2146–2152.
100. Conway D. S., Buggins P., Hughes E., Lip G. Y. Prognostic significance of raised plasma levels of interleukin–6 and C–reactive protein in atrial fibrillation. *American heart journal*. 2004. Vol. 148, N 3. P. 462–466.
101. C–reactive protein concentration in children: relationship to adiposity and other cardiovascular risk factors / D. G. Cook, M. A. Mendall, P. H. Whincup et al. *Atherosclerosis*. 2000. Vol. 149, N 1. P. 139–150.
102. Structural remodeling in atrial fibrillation / D. Corradi, S. Callegari, R. Maestri et al. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2008. Vol. 5, N 12. P. 782–796. doi: 10.1038/ncpcardio1370
103. Radiofre–quency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation / J. Cosedis Nielsen, A. Johannessen, P. Raatikainen et al. *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 367. P. 1587–1595. doi: 10.1056/NEJMoa1113566
104. Creemers E., Cleutjens J., Smits J., Daemen M. J. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? *Circulation research*. 2001. Vol. 89, N 3. P. 201–210.
105. Cui Q., Wang H., Wang H., Zhang W. Differences in atrial electromechanical coupling and atrial volume in patients with idiopathic paroxysmal atrial fibrillation. *Acta cardiologica*. 2008. Vol. 63, N 6. P. 701–705.
106. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk

- Observational Survey / C. Cuspidi, E. Ambrosioni, G. Mancina et al. *Journal of hypertension*. 2002. Vol. 20, N 7. P. 1307–1314.
107. Steinberg D. Antioxidants and atherosclerosis: a current assessment. *Circulation*. 1991. Vol. 84, N 3. P. 1420–1425.
108. Inflammatory activation and carbohydrate antigen–125 levels in subjects with atrial fibrillation / L. De Gennaro, N. D. Brunetti, D. Montrone et al. *European journal of clinical investigation*. 2012. Vol. 5, N 42. P. 371–375. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02592.x
109. De Jong S., van Veen T. A., van Rijen H. V., de Bakker J. M. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011. Vol. 57, N 6. P. 630–638. doi: 10.1097/FJC.0b013e318207a35f
110. Biomarkers of myocardial fibrosis / S. de Jong, T. A. van Veen, J. M. de Bakker et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2011. Vol. 57, N 5. P. 522–535. doi: 10.1097/FJC.0b013e31821823d9
111. Heart rate and heart rate variability in resistant versus controlled hypertension and in true versus white–coat resistance / A. de la Sierra, D. A. Calhoun, E. Vinyoles et al. *Journal of human hypertension*. 2014. Vol. 28, N 7. P. 416–420. doi: 10.1038/jhh.2013.135
112. Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end–stage idiopathic dilated cardiomyopathy / N. De Leeuw, D. J. Ruiter, A. H. Balk et al. *Transplant international*. 2001. Vol. 14, N 5. P. 299–306.
113. Association of post–cardioversion transcardiac concentration gradient of soluble tumor necrosis factor–related apoptosis–inducing ligand (sTRAIL) and inflammatory biomarkers to atrial fibrillation recurrence / S. Deftereos, G. Giannopoulos, C. Kossyvakis et al. *Clinical biochemistry*. 2013. Vol. 46, N 12. P. 1020–1025. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.02.003
114. Procollagen type I carboxy–terminal peptide shows left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in hypertensive patients / M. Demir, E. Acartürk, T. Inal et al. *Cardiovascular pathology*. 2007. Vol. 16, N 2. P. 69–74.

115. Role of tumor necrosis factor–alpha in the pathogenesis of atrial fibrillation / H. Deng, Y. M. Xue, X. Z. Zhan et al. *Chinese medical journal*. 2011. Vol. 124, N 13. P. 1976–1982.
116. Expression of peroxisome proliferator–activated receptor alpha and beta in peripheral blood mononuclear cells of non–vavular hypertensive atrial fibrillation patients / X. M. Deng, X. J. Luo, X. P. Chen et al. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2013. Vol. 44, N 3. P. 383–387.
117. Dernellis J., Panaretou M. Relationship between C–reactive protein concentrations during glucocorticoid therapy and recurrent atrial fibrillation. *European heart journal*. 2004. Vol. 25, N 13. P 1100–1107.
118. Dernellis J., Panaretou M. C–reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. *Acta cardiologica*. 2001. Vol. 56, N 6. P. 375–380.
119. Dernellis J., Panaretou M. Effects of C–reactive protein and the third and fourth components of complement (C3 and C4) on incidence of atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2006. Vol. 97, N 2. P. 245–248.
120. Losartan–dependent regression of myocardial fibrosis is associated with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients / J. Diez, R. Querejeta, B. Lopez et al. *Circulation*. 2002. Vol. 105, N 21. P. 2512–2517.
121. Targeted overexpression of noncleavable and secreted forms of tumor necrosis factor provokes disparate cardiac phenotypes / A. Diwan, Z. Dibbs, S. Nemoto et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 2. P. 262–268.
122. Dobrev D., Nattel S. New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation. *Lancet*. 2010. Vol. 375, N 9721. P.1212–1223. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60096-7
123. Duchatelle V., Kritikou E. A., Tardif J. C. Clinical value of drugs targeting inflammation for the management of coronary artery disease. *The Canadian journal of cardiology*. 2012. Vol. 28, N 6. P. 678–686. doi: 10.1016/j.cjca.2012.05.003

124. Extracellular Matrix Alterations in Patients with Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation: Biochemical Assessment of Collagen Type-I Turnover / E. M. Kallergis, E. G. Manios, E. M. Kanoupakis et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008. Vol. 52, iss. 3. P. 211–215. doi: 10.1016/j.jacc.2008.03.045
125. E. M. Kallergis; E. G. Manios et al. Extracellular Matrix Alterations after Sinus Rhythm Restoration in Patients with Persistent Atrial Fibrillation. Heraklion Univ Hosp, Heraklion, Greece Session Title: Diagnosis and Electrophysiology Abstract. // *Circulation*. 2010. Vol. 122. P. 1268.
126. The value of lipoprotein (a), homocysteine, and Doppler of carotid and femoral arteries in assessment of atherosclerosis in asymptomatic cardiovascular risk patients / S. S. El-Gendi, M. Y. Bakeet, E. A. El-Hamed et al. *Journal of cardiology*. 2008. Vol. 11, N 52. P. 202–211. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.08.001
127. Engelmann M., Svendsen H. Inflammation in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation. *European heart journal*. 2005. Vol. 26, N 20. P.2083–2092.
128. Falk R. Atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2001. Vol. 344, N 14. P. 1067–1078.
129. Regulation of programmed cell death by NF-kappaB and its role in tumorigenesis and therapy / Y. Fan, J. Dutta, N. Gupta et al. *Advances in experimental medicine and biology*. 2008. Vol. 615. P. 223–250. doi: 10.1007/978-1-4020-6554-5_11
130. Association of higher resistin levels with inflammatory activation and endothelial dysfunction in patients with essential hypertension / C. Fang, J. Lei, S. X. Zhou et al. *Chinese medical journal*. 2013. Vol. 126, N 4. P. 646–649.
131. Soluble P-selectin and proinflammatory cytokines in patients with polygenic type IIa hypercholesterolemia / P. Ferroni, S. Basili, M. Vieri et al. *Haemostasis*. 1999. Vol. 29, N 5. P. 277–285.
132. Activation and functional significance of the renin-angiotensin system in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor / M. Flesch, A. Höper, L. Dell'Italia et al. *Circulation*. 2004. Vol. 108, N 5. P. 598–604.
133. Serum markers of deranged myocardial collagen turnover: their relation to malignant ventricular arrhythmias in cardioverter-defibrillator recipients with

- heart failure / P. Flevvari, G. Theodorakis, D. Leftheriotis et al. *American heart journal*. 2012. Vol. 164, N 4. P. 530–537. doi: 10.1016/j.ahj.2012.07.006
134. Expression of matrix metalloproteinases, their inhibitors, and lysyl oxidase in myocardial samples from dogs with end-stage systemic and cardiac diseases / S. Fonfara, U. Hetzel, S. R. Tew et al. *American journal of veterinary research*. 2013. Vol. 74, N 2. P. 216–223. doi: 10.2460/ajvr.74.2.216
135. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality / S. Frantz, S. Störk, K. Michels et al. *European journal of heart failure*. 2008. Vol. 10, N 4. P. 388–395. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.02.015
136. Friedrichs K., Baldus S. and Klinke A. Fibrosis in atrial fibrillation role of reactive species and MPO. *Frontiers in physiology*. 2012. Vol. 3. P. 214. doi: 10.3389/fphys.2012.00214
137. Friedrichs K., Klinke A., Baldus S. Inflammatory pathways underlying atrial fibrillation. *Trends in molecular medicine*. 2011. Vol. 17, N 10. P. 556–563. doi: 10.1016/j.molmed.2011.05.007
138. Evidence of fibroblast heterogeneity and the role of fibroblast subpopulations in fibrosis / K. M. Fries, T. Blieden, R. J. Looney et al. *Clinical immunology and immunopathology*. 1994. Vol. 72, N 3. P. 283–292.
139. The heart in hypertension / E. D. Frohlich, C. Apstein, A. V. Chobanian et al. *The New England journal of medicine*. 1992. Vol. 327, N 14. P. 998–1008.
140. Frohlich E. D. Ischemia and fibrosis: the risk mechanisms of hypertensive heart disease. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2000. Vol. 33, N 6. P. 693–700.
141. Relation of interleukin–6 and C–reactive protein levels to sinus maintenance after pharmacological cardioversion in persistent atrial fibrillation / A. Fujiki, T. Sakamoto, K. Nishida et al. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2007. Vol. 50, N 3. P. 264–266.

142. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation / V. Fuster, L. E. Rydén, D. S. Cannom et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114, N 7. P. 257–354.
143. Gabay C., Kushner I. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine*. 1999. Vol. 340, N 6. P. 448–454.
144. Association of MMP–9 gene polymorphisms with atrial fibrillation in hypertensive heart disease patients / X. Gai, X. Lan, Z. Luo et al. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2009. Vol. 408, N 1/2. P. 105–109. doi: 10.1016/j.cca.2009.07.020
145. Impaired cardiac autophagy in patients developing postoperative atrial fibrillation / L. Garcia, H. E. Verdejo, J. Kuzmivic et al. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2012. Vol. 143, N 2. P. 451–459. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.056
146. Gaudesius G., Miragoli M., Thomas S. P., Rohr S. Coupling of cardiac electrical activity over extended distances by fibroblasts of cardiac origin. *Circulation research*. 2003. Vol. 93, N 5. P. 421–428.
147. Gbadebo T.D., Okafor H., Darbar D. Differential impact of race and risk factors on incidence of atrial fibrillation. *American heart journal*. 2011. Vol. 62, N 1. P. 31–37. doi: 10.1016/j.ahj.2011.03.030
148. Glagov S., Zarins C., Giddens D. P., Ku D. N. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from studies of human arteries. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1988. Vol. 112, N 10. P. 1018–1031.
149. 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, E. M. Hylek, K. A. Phillip et al. *JAMA*. 2001. Vol. 285, N 18. P. 2370–2375.
150. Go O., Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. *Current cardiology reports*. 2009. Vol. 11, N 6. P. 430–435.

151. Go O. Hypertension and risk factors of atrial fibrillation. *Cardiovascular research*. 2008. Vol. 2, N 6. P. 235–241.
152. Gong K. W., Zhu G. Y., Wang L.H., Tang C. S. Effect of active oxygen species on intimal proliferation in rat aorta after arterial injury. *Journal of vascular research*. 1996. Vol. 33, N 1. P. 42–46.
153. Gonzalez A., Lopez B., Diez J. Fibrosis in hypertensive heart disease role of the angiotensin–aldosterone system. *The Medical clinics of North America*. 2004. Vol. 88, N 1. P. 83–97.
154. Biochemical markers of myocardial remodelling in hypertensive heart disease / A. González, B. López, S. Ravassa et al. *Cardiovascular research*. 2009. Vol. 81, N 3. P. 509–518. doi: 10.1093/cvr/cvn235
155. Goudis C. A., Kallergis E. M., Vardas P. E. Extracellular matrix alterations in the atria: insights into the mechanisms and perpetuation of atrial fibrillation. *Europace*. 2012. Vol. 14, N 5. P. 623–630. doi: 10.1093/europace/eur398
156. Graham H.K., Horn M., Trafford A.W. Extracellular matrix profiles in the progression to heart failure. *Acta physiologica*. 2008. Vol. 194, № 1. P. 3–21. doi: 10.1111/j.1748-1716.2008.01881.x
157. Absence of monocyte chemoattractant protein–1 reduces atherosclerosis in low density lipoprotein receptor–deficient mice / L. Gu, Y. Okada, S. K. Clinton et al. *Molecular cell*. 1998. Vol. 2, N 2. P. 275–281.
158. Guo Y., Lip G.Y., Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, N 22. P. 2263–2270. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
159. Gutierrez C., Blanchard D. G. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *American family physician* 2011. Vol. 83, N 1. P. 61–68.
160. Effect of rate and rhythm control on left ventricular function and cardiac dimensions in patients with persistent atrial fibrillation: results from the RAte Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation (RACE) study / V. E. Hagens, D. J. Van Veldhuisen, O. Kamp et al. *Heart Rhythm*. 2005. Vol. 2, N 1. P. 19–24.

161. Hagiwara N. Inflammation and atrial fibrillation. *Circulation journal*. 2010. Vol. 74, N 2. P. 246–247.
162. Hasanović A., Mornjaković Z., Pikula B., Dilberović F. Morphologic findings of the ischemic myocardium. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2006. Vol. 6, N 1. P. 82–85.
163. Production of C–reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group / F. Haverkate, S. G. Thompson, S. D. Pyke et al. *Lancet*. 1997. Vol. 349, N 9050. P. 462–466.
164. Usefulness of high–sensitivity C–reactive protein to predict mortality in patients with atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk In Communities / J. Hermida, F. L. Lopez, R. Montes et.al. *The American journal of cardiology*. 2012. Vol. 109, N 1. P. 95–99. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.08.010
165. Interstitial fibrosis in the heart: differences in extracellular matrix proteins and matrix metalloproteinases in end–stage dilated, ischaemic and valvular cardiomyopathy / E. Herpel, M. Pritsch, A. Koch et al. *Histopathology*. 2006. Vol. 48, N 6. P. 736–747.
166. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review / Z. Hijazi, J. Oldgren, A. Siegbahn et al. *European heart journal*. 2013. Vol. 34, N 20. P. 1475–1480. doi: 10.1093/eurheartj/ehs024
167. Interstitial Cajal–like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization / M. E. Hinescu, M. Gherghiceanu, E. Mandache et al. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010. Vol. 10, N 1. P. 243–257.
168. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease / M. A. Hlatky, E. Ashley, T. Quertermous et. al. *American heart journal*. 2007. Vol. 154, N 6. P. 1043–1051.
169. Matrix metalloproteinase–9 (MMP–9) and myeloperoxidase (MPO) levels in patients with nonobstructive coronary artery disease detected by coronary

- computed tomographic angiography / Z. H. Hou, B. Lu, Y. Gao et al. *Academic radiology*. 2013. Vol. 20, N 1. P. 25–31. doi: 10.1016/j.acra.2012.07.014
170. Huikuri H. V., Stein P. K. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Progress in cardiovascular diseases*. 2013. Vol. 56, N 2. P.153–159. doi: 10.1016/j.pcad.2013.07.003
171. Novel association between plasma matrix metalloproteinase–9 and risk of incident atrial fibrillation in a case–cohort study: the Atherosclerosis Risk in Communities study / R. R. Huxley, F. L. Lopez, R. F. MacLehose et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 3. P. e59052. doi: 10.1371/journal.pone.0059052
172. The role of infection in the development of non–valvular atrial fibrillation: up–regulation of Toll–like receptor 2 expression levels on monocytes / H. Ichiki, K. Orihara, S. Hamasaki et al. *Journal of cardiology*. 2009. Vol. 53, N 1. P. 127–135. doi: 10.1016/j.jjcc.2008.09.008
173. Plasma levels of matrix metalloproteinase–9 and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Y. Inokubo, H. Hanada, H. Ishizaka et al. *American heart journal*. 2001. Vol. 141, N 2. P. 211–217.
174. Local 330 Release of C–reactive protein from vulnerable plaque or coronary arterial wall injured by stenting / T. Inoue, T. Kato, T. Uchida et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005. Vol. 46, N 2. P. 239–245.
175. Interleukin–8 as an independent predictor of long–term clinical outcome in patients with coronary artery disease / T. Inoue, H. Komoda, M. Nonaka et al. *International journal of cardiology*. 2008. Vol. 124, N 3. P. 319–325.
176. Stent–induced expression and activation of the leukocyte Integrin Mac–1 is associated with neointimal thickening and restenosis / T. Inoue, T. Uchida, I. Yagchi et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 13. P. 1757–1763.
177. Involvement of C–reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris / T. Ishikawa, K. Hatakeyama, T. Imamura et al. *The American journal of cardiology*. 2003. Vol. 91, N 3. P. 287–292.

178. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease / T. Ishizu, Y. Seo, Y. Kameda et al. *Hypertension*. 2014. Vol. 63, N 3. P. 500–506. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02149
179. Issac T., Dokainish H., Lakkis N. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 50, N 21. P. 2021–2028.
180. Issac T., Dokainish H., Lakkis N. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 50, N 21. P. 2021–2028.
(повторяется источник)
181. An immunohistochemical analysis of tissue thrombin expression in the human atria / K. Ito, T. Date, M. Ikegami et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 6. P.13.
182. Iwasaki Y. K., Nishida K., Kato T., Nattel S. Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*. 2011. Vol. 124, N 20. P. 2264–2274. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893
183. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study / P. Jais, B. Cauchemez, L. Macle et al. *Circulation*. 2008. Vol. 118, N 24. P. 2498–2505. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772582
184. Troponin and C–reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO–IV substudy / S. K. James, P. Armstong, E. Barnathan et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 41, N 6. P. 916–924.
185. The dynamic interaction between matrix metalloproteinase activity and adverse myocardial remodeling / J. S. Janicki, G. L. Brower, J. D. Gardner et al. *Heart failure reviews*. 2004. Vol. 9, N 1. P. 33–42.
186. Plasma metalloproteinase–12 and tissue inhibitor of metalloproteinase–1 levels and presence, severity, and outcome of coronary artery disease / I. Jguirim–Souissi, A. Jelassi, F. Addad et al. *The American journal of cardiology*. 2007. Vol. 100, N 1. P. 23–27.

187. Global remodeling of the ventricular interstitium in idiopathic myocardial fibrosis and sudden cardiac death / B. T. John, B. K. Tamarappoo, J. L. Titus et al. *Heart Rhythm*. 2004. Vol. 1, N 2. P. 141–149.
188. Jugdutt B. I. Ventricular remodeling after infarction and the extracellular collagen matrix: when is enough enough? *Circulation*. 2002. Vol. 108, N 11. P. 1395–1403.
189. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients / D. Kaireviciute, A. D. Blann, B. Balakrishnan et al. *Thrombosis and haemostasis*. 2010. Vol. 104, N 1. P. 122–127. doi: 10.1160/TH09-12-0837
190. Intracardiac expression of markers of endothelial damage/dysfunction, inflammation, thrombosis, and tissue remodeling, and the development of postoperative atrial fibrillation / D. Kaireviciute, G. Y. Lip, B. Balakrishnan et al. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2011. Vol. 9, N 12. P. 2345–2352. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04523.x
191. Kalesnikoff J., Galli S. J. New developments in mast cell biology. *Nature immunology*. 2008. Vol. 9, N 11. P. 1215–1223. doi: 10.1038/ni.f.216
192. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. S. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, A. G. Rigopoulos et al. *BMC cardiovascular disorders*. 2011. Vol. 11. P. 77. doi: 10.1186/1471-2261-11-77
193. Changes in gelatinases expression and activity in human atria during atrial fibrillation / D. Ke, C. X. Xu, J.C. Zhang et al. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2005. Vol. 33, N 2. P. 137–142.
194. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation / C. R. Kerr, K. H. Humphries, M. Talajic et al. *American Heart Journal*. 2005. Vol. 149, N 3. P. 489–496. doi: 10.1016/j.ahj.2004.09.053
195. Khan R., Sheppard R. Fibrosis in heart disease: understanding the role of transforming growth factor-beta in cardiomyopathy, valvular disease and

- arrhythmia. *Immunology*. 2012. Vol. 118, N 1. P. 10–24. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02336.x
196. Atrial remodeling and the substrate for atrial fibrillation in rat hearts with elevated afterload / S. Kim, S. Choisy, P. Barman et al. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2011. Vol. 4, N 5. P. 761–769. doi: 10.1161/CIRCEP.111.964783
197. Klein W. W. Arrhythmias in inflammatory heart disease. *Wiener klinische Wochenschrift*. 1975. Vol. 87. P. 465.
198. Vagal modulation of heart rate variability during atrial fibrillation in pigs / C. F. Kneip, R. T. Mallet, A.G. Williams et al. *Experimental Biology and Medicine*. 2010. Vol. 235, N 8. P. 1007–1014. doi: 10.1258/ebm.2010.010107
199. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *International Journal of Cardiology*. 2013. Vol. 168, N 6. P. 5126–5134. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.113
200. Kohl P. Heterogeneous cell coupling in the heart: an electrophysiological role for fibroblasts. *Circulation Research*. 2003. Vol. 93. P. 381–383. doi: 10.1161/01.res.0000091364.90121.0c
201. Up-regulation of TFF1 (pS2) expression by TNF-alpha in gastric epithelial cells / T. Koike, T. Shimada, Y. Fujii et al. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 22, N 6. P. 936–942. doi: 10.1111/j.1440-1746.2007.04861.x
202. Epicardium-derived cells in development of annulus fibrosis and persistence of accessory pathways / D. P. Kolditz, M. C. Wijffels, N. A. Blom et al. *Circulation*. 2008. Vol. 117. P. 1508–1517. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726315
203. Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug Design, Development and Therapy*. 2011. Vol. 5. P. 345. doi: 10.2147/DDDT.S14934
204. C-reactive protein (CRP) gene polymorphisms, CRP levels and risk of incident essential hypertension: findings from an observational cohort of Han Chinese / H.

- Kong, Y. S. Qian, X. F. Tang et al. *Hypertension Research*. 2012. Vol. 35, N 10. P. 1019–1023. doi: 10.1038/hr.2012.89
205. Korantzopoulos P., Kolettis T., Siogas K., Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role of inflammation and oxidative stress. *Medical Science Monitor*. 2003. Vol. 9, N 9. P. 225–229.
206. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren, R. B. Devereux, P. N. Casale et al. *Annals of Internal Medicine*. 1991. Vol. 114, N 5. P. 345–352. doi: 10.7326/0003-4819-114-5-345
207. Structural correlate of atrial fibrillation in human patients / S. Kostin, G. Klein, Z. Szalay et al. *Cardiovascular Research*. 2002. Vol. 54, N 2. P. 361–379. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00273-0
208. Krenning G., Zeisberg E. M., Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *Journal of Cellular Physiology*. 2010. Vol. 225, N 3. P. 631–637. doi: 10.1002/jcp.22322.
209. Kucharska E. Arterial hypertension in elderly patients - from pathophysiology to rational treatment. *Przegląd lekarski*. 2013. Vol. 70, N 4. P. 15–17.
210. Atrial remodeling in varying clinical substrates within beating human hearts: relevance to atrial fibrillation / S. Kumar, A. W. Teh, C. Medi et al. *Progress in Biophysics & Molecular Biology*. 2012. Vol. 110, N 2/3. P. 278–284. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2012.07.011
211. Lakhan S. E., Harle L. Cardiac fibrosis in the elderly, normotensive athlete: case report and review of the literature. *Diagnostic Pathology*. 2008. Vol. 3. P. 12–17. doi: 10.1186/1746-1596-3-12
212. Gene expression profile associated with chronic atrial fibrillation and underlying valvular heart disease in man / G. Lamirault, N. Gaborit, N. Le Meur et al. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2006. Vol. 40, N 1. P. 173184. doi: 10.1016/j.yjmcc.2005.09.004

213. Lappegård K. T., Hovland A., Pop G. A., Mollnes T. E. Atrial Fibrillation: Inflammation in Disguise? *Scandinavian Journal of Immunology*. 2013. Vol. 78, N 2. P. 112–119. doi: 10.1111/sji.12061
214. Improved neurocognitive functions correlate with reduced inflammatory burden in atrial fibrillation patients treated with intensive cholesterol lowering therapy / K. T. Lappegård, M. Pop-Purceleanu, W. Heerde et al. *Journal of Neuroinflammation*. 2013. Vol. 10. P. 78. doi: 10.1186/1742-2094-10-78.
215. Lau Y. F., Yiu K. H., Siu C. W., Tse H. F. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of Human Hypertension*. 2012. Vol. 26, N 10. P. 563–569. doi: 10.1038/jhh.2011.105
216. Laurent G. J. Dynamic state of collagen: pathways of collagen degradation in vivo and their possible role in regulation of collagen mass. *American Journal of Physiology*. 1987. Vol. 252, pt. 1. P. 1–9. doi: 10.1152/ajpcell.1987.252.1.c1
217. Pirfenidone prevents the development of a vulnerable substrate for atrial fibrillation in a canine model of heart failure / K. W. Lee, T. H. Everett, D. Rahmutula et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114, N 16. P. 1703–1712. doi: 10.1161/circulationaha.106.624320
218. Leonetti G., Cuspidi C. Heart and vascular changes in hypertension. *Journal of Hypertension*. 1995. Vol. 13, N 2. P. 29–34.
219. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation / J. Li, J. Solus, Q. Chen et al. *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7, N 4. P. 438–444. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009
220. Effects of electroacupuncture intervention on blood lipid levels and expression of CD 40 L and MMP-9 in the coronary artery tissue in coronary heart disease rats / M. Li, R. L. Cai, X. Sun et al. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2013. Vol. 38, N 2. P. 123–128.
221. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation / M. Li, G. Yang, B. Xie et al. *Journal of International Medical Research*. 2014. Vol. 42, N 1. P. 224. doi: 10.1177/0300060513488514

222. The fibrosis and atrial fibrillation: is the transforming growth factor-beta 1 a candidate etiology of atrial fibrillation / X. Li, C. Ma, J. Dong et al. *Medical Hypotheses*. 2008. Vol. 70, N 2. P. 317–319. doi: 10.1016/j.mehy.2007.04.046
223. Li Y. Y., McTiernan C. F., Feldman A. M. Interplay of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and their regulators in cardiac matrix remodeling. *Cardiovascular Research*. 2002. Vol. 46, N 2. P. 214–224. doi: 10.1016/s0008-6363(00)00003-1
224. Liao J. K. Beyond lipid lowering: the role of statins in vascular protection. *International Journal of Cardiology*. 2002. Vol. 86, N 1. P. 5–18. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00195-x
225. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *Journal of Internal Medicine*. 2000. Vol. 247, N 3. P. 349–358. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00654.x
226. Libby P., Ridker P. M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002. Vol. 105. P. 1135–1143. doi.org/10.1161/hc0902.104353
227. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate / R. Liew, K. Khairunnisa, Y. Gu et al. *Circulation Journal*. 2013. Vol. 77, N 5. P. 1171–1179. doi: 10.1253/circj.cj-12-1155
228. Lijnen P. J., Maharani T., Finahari N., Prihadi J. S. Serum collagen markers and heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2012. Vol. 12, N 1. P. 51–55.
229. Lijnen P. J., Petrov V. V., Fagard R. H. Induction of cardiac fibrosis by transforming growth factor-beta. *Molecular genetics and metabolism*. 2000. Vol. 71, N 1/2. P. 418–435. doi: 10.1006/mgme.2000.3032
230. Matrix metalloproteinases in vascular disease a potential therapeutic target / C. S. Lim, J. Shalhoub, M. S. Gohel et al. *Current vascular pharmacology*. 2010. Vol. 8, N 1. P. 75–85. doi: 10.1258/vasc.2011.201202
231. Lin C. S., Pan, C. H. Regulatory mechanisms of atrial fibrotic remodeling in atrial fibrillation. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2006. Vol. 65, N 10. P. 1489–1508. doi: 10.1007/s00018-008-7408-8

232. The relationship between aminoterminal propeptide of type III procollagen and heart rate variability parameters in heart failure patients: a potential serum marker to evaluate cardiac autonomic control and sudden cardiac death / Y. H. Lin, C. Lin, M.T. Lo et al. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010. Vol. 48, N 12. P. 1821–1827. doi: 10.1515/CCLM.2010.348
233. Lindsay M. M., Maxwell P., Dunn F. G. TIMP-1: A marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension*. 2002. Vol. 40, N 2. P. 136–141. doi: 10.1161/01.hyp.0000024573.17293.23
234. Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction / L. H. Ling, P. M. Kistler, A. H. Ellims et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, N 23. P. 2402–2408. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.065
235. Lip G. Y., Patel J. V., Hughes E., Hart R. G. High-sensitivity C-reactive protein and soluble CD40 ligand as indices of inflammation and platelet activation in 880 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors, stroke risk stratification schema, and prognosis. *Stroke*. 2014. Vol. 38, N 4. P. 1229–1237. doi: 10.1161/01.str.0000260090.90508.3e
236. Association of low heart rate variability with atherosclerotic cardiovascular disease in hemodialysis patients / J. C. Longenecker, M. Zubaid, K. V. Johnny et al. *Medical Principles and Practice*. 2009. Vol. 18, N 2. P. 85–92. doi: 10.1159/000189804
237. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure / B. López, A. González, J. Beaumont et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 50, N 9. P. 859–867. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.080
238. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensives with heart failure / B. López, A. González, R. Querejeta et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48, N 1. P. 89–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.077

239. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R., Díez J. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. *Journal of Hypertension*. 2005. Vol. 23, N 8. P. 1445–1451. doi: 10.1097/01.hjh.0000173780.67308.fl
240. Lopez-Candales A. Is the presence of interatrial septal hypertrophy a marker for atrial fibrillation in the elderly? *The American Journal of Geriatric Cardiology*. 2002. Vol. 11, N 6. P. 399–403. doi: 10.1111/j.1076-7460.2002.01629.x
241. Relation of C-reactive protein to long-term risk of recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / M. L. Loricchio, C. Cianfrocca, V. Pasceri et al. *American Journal of Cardiology*. 2007. Vol. 99, N 10. P. 1421–1424. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.12.074
242. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension / C. Macías-Blanco, D. Fatela-Cantillo, L. Jiménez-Jiménez et al. *Medicina clínica*. 2012. Vol. 138, N 4. P. 139–144. doi: 10.1016/j.medcli.2011.05.027
243. Association between inflammatory markers, hemostatic markers, and traditional risk factors on coronary artery spasm in patients with normal coronary angiography / A. Mahemuti, K. Abudureheman, F. Schiele et al. *Journal of Interventional Cardiology*. 2014. Vol. 27, N 1. P. 29–35. doi: 10.1111/joic.12086
244. Biomarkers for early detection of risk in female patients with coronary artery disease: pilot study / S. Mahto, S. B. Sharma, S. Dwivedi et al. *Journal of the Association of Physicians of India*. 2013. Vol. 61, N 5. P. 317–319.
245. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension / A. J. Manolis, E. A. Rosei, A. Coca et al. *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30, N 2. P. 239–252. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f03bf
246. Mantovani A., Bussolino F., Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1992. Vol. 6, N 8. P. 2591–2599.

247. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis / C. Marchesi, F. Dentali, E. Nicolini et al. *Journal of Hypertension*. 2012. Vol. 30, N 1. P. 3–16. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d249a
248. Intracardiac and extracardiac markers of inflammation during atrial fibrillation / G. Marcus, L. Smith, K. Ordovas et al. *Heart Rhythm*. 2010. Vol. 7, iss. 2. P. 149–154. doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.10.004
249. C-reactive protein in offspring is associated with the occurrence of myocardial infarction in first-degree relatives / M. Margaglione, G. Cappucci, D. Colaizzo et al. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2000. Vol. 20, N 1. P. 198–203. doi: 10.1161/01.atv.20.1.198
250. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: improved accuracy with the use of markers of collagen turnover / R. Martos, J. Baugh, M. Ledwidge et al. *European Journal of Heart Failure*. 2009. Vol. 11, N 2. P. 191–197. doi: 10.1093/eurjhf/hfn036.
251. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62 / R. Mathew, C. M. Karp, B. Beaudoin et al. *Cell*. 2009. Vol. 137, N 6. P. 1062–1075. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.048
252. Mattioli A. V., Pennella S., Demaria F., Farinetti A. Atrial Remodeling in Pregnant Hypertensive Women: Comparison between Chronic and Gestational Hypertension. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2012. Vol. 6. P. 9–14. doi: 10.2174/1874192401206010009
253. Mechanistic inquiry into the role of tissue remodeling in fibrotic lesions in human atrial fibrillation / K. S. Mc Dowell, F. Vadakkumpadan, R. Blake et al. *Biophysical Journal*. 2013. Vol. 104, N 12. P. 2764–2773.
254. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies / A. R. Menezes, C. J. Lavie, J. J. DiNicolantonio et al. *Mayo Clinic Proceedings*. 2013. Vol. 88, N 4. P. 394–409.

255. Mast cells in the promotion and limitation of chronic inflammation / M. Metz, M. A. Grimbaldston, S. Nakae et al. *Immunological Reviews*. 2007. Vol. 217. P. 304–328. doi: 10.1111/j.1600-065x.2007.00520.x
256. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance / N. Mewton, C. Y. Liu, P. Croisille et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011. Vol. 57, N 8. P. 891–903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013
257. Assessment of Myocardial Fibrosis With Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology* 2011. №57(8). - P.891-903. (повтор)
258. Risk factors for new-onset atrial fibrillation during routine medical checkups of Japanese male workers / M. Minami, Y. Kobayashi, S. Toyokawa et al. *International Heart Journal*. 2009. Vol. 50, N 4. P. 457–464.
259. Association of matrix metalloproteinases (MMP2, MMP7 and MMP9) genetic variants with left ventricular dysfunction in coronary artery disease patients / A. Mishra, A. Srivastava, T. Mittal et al. *Clinica Chimica Acta*. 2012. Vol. 413, N 19/20. P. 1668–1674. doi: 10.1016/j.cca.2012.05.012
260. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation / G. F. Mitchell, R. S. Vasan, M. J. Keyes et al. *JAMA*. 2007. Vol. 297, N 7. P. 709–715. doi: 10.1001/jama.297.7.709
261. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence / Y. Miyasaka, M. E. Barnes, B. J. Gersh et al. *Circulation*. 2006. Vol. 114, N 2. P. 119–125.
262. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure / G. W. Moe, G. Laurent, L. Doumanovskaia et al. *Journal of Cardiac Failure*. 2002. Vol. 14, N 9. P. 768–776. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.07.229
263. The clinical utility of high-sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and the potential implication of JUPITER on current practice guidelines / S. Mora,

- K. Musunuru, R. S. Blumenthal et al. *Clinical Chemistry*. 2009. Vol. 55, N 2. P. 219–228. doi: 10.1373/clinchem.2008.109728
264. Macrophages, smooth muscle cells, and tissue factor in unstable angina: implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes / P. R. Moreno, V. H. Bernardi, J. López-Cuéllar et al. *Circulation*. 1996. Vol. 94, N 12. P. 3090–3097. doi: 10.1161/01.cir.94.12.3090
265. Mott J. D., Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. *Current Opinion in Cell Biology*. 2002. Vol. 16, N 5. P. 558–564. doi: 10.1016/j.ceb.2004.07.010
266. Plasma profiles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of the metalloproteinases predict recurrence of atrial fibrillation following cardioversion / R. Mukherjee, J. G. Akar, J. M. Wharton et al. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2013. Vol. 6, N 4. P. 528–535. doi: 10.1007/s12265-013-9471-2
267. Selective induction of matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in atrial and ventricular myocardium in patients with atrial fibrillation / R. Mukherjee, A. R. Herron, A. S. Lowry et al. *American Journal of Cardiology*. 2006. Vol. 97, N 4. P. 532–537. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.08.073
268. Tissue factor expression in atrial endothelia associated with nonvalvular atrial fibrillation: possible involvement in intracardiac thrombogenesis / Y. Nakamura, K. Nakamura, K. Fukushima-Kusano et al. *Thrombosis Research*. 2003. Vol. 111, N 3. P. 137–142.
269. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation / Y. Nakano, S. Niida, K. Dote et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. Vol. 43, N 5. P. 818–825. doi: 10.1016/j.jacc.2003.08.060
270. Matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors do not predict incident coronary artery disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study / V. Nambi, A. C. Morrison, R. C. Hoogeveen et al. *Texas Heart Institute Journal*. 2008. Vol. 35, N 4. P. 388–394.

271. Atrial remodeling and atrial fibrillation: mechanisms and implications / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev et al. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008. Vol. 1, N 1. P. 62–73. doi: 10.1161/CIRCEP.107.754564
272. Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*. 2002. Vol. 415, N 6868. P. 219–226. doi: 10.1038/415219a
273. Nattel S. From guidelines to bench: implications of unresolved clinical issues for basic investigations of atrial fibrillation mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011. Vol. 27, N 1. P. 19–26. doi: 10.1016/j.cjca.2010.11.004
274. Nattel S., Shiroshita-Takeshita A., Cardin S., Pelletier P. Mechanisms of atrial remodeling and clinical relevance. *Current Opinion in Cardiology*. 2005. Vol. 20, N 1. P. 21–25.
275. The association between CRP on admission and mortality in patients with acute myocardial infarction / M. Nikfardjam, M. Mullner, W. Schreiber et al. *Journal of Internal Medicine*. 2000. Vol. 247, N 3. P. 341–345. doi: 10.1046/j.1365-2796.2000.00670.x
276. Mechanisms of atrial tachyarrhythmias associated with coronary artery occlusion in a chronic canine model / K. Nishida, X. Y. Qi, R. Wakili et al. *Circulation*. 2011. Vol. 123, N 2. P. 137–146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.972778
277. Cardiac MR imaging of nonischemic cardiomyopathies: imaging protocols and spectra of appearances / D. H. O'Donnell, S. Abbara, V. Chaithiraphan et al. *Radiology*. 2012. Vol. 262, N 2. P. 403–422. doi: 10.1148/radiol.11100284
278. Ommen S., Odell J., Stanton M. Atrial arrhythmias after cardiothoracic surgery. *The New England Journal of Medicine*. 1997. Vol. 336, N 20. P. 1429–1434.
279. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment / I. K. Onal, B. Altun, E. D. Onal et al. *European Journal of Internal Medicine*. 2009. Vol. 20, N 4. P. 369–372. doi: 10.1016/j.ejim.2008.10.003

280. Opie L. H., Commerford P. J., Gersh B. J., Pfeffer M. A. Controversies in ventricular remodelling. *Lancet*. 2006. Vol. 367, N 9507. P. 356–367. doi: 10.1016/s0140-6736(06)68074-4
281. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 -1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients / T. B. Opstad, A. Å. Pettersen, H. Arnesen et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, iss. 9. P. 5.
282. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation / H. Oral, C. Pappone, A. Chugh et al. *The New England Journal of Medicine*. 2006. Vol. 354. P. 934–941. doi: 10.1056/nejmoa050955
283. Comparison of serum levels of inflammatory markers and allelic variant of interleukin- 6 in patients with acute coronary syndrome and stable angina pectoris / O. Ozdemir, F. Gundogdu, S. Karakelleoglu et al. *Coronary Artery Disease*. 2008. Vol. 19, N 1. P. 15–19. doi: 10.1097/MCA.0b013e3282f27bf7
284. A randomized trial of circumferential pulmonary vein ablation versus antiarrhythmic drug therapy in paroxysmal atrial fibrillation: the APAF Study / C. Pappone, G. Augello, S. Sala et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. Vol. 48, N 11. P. 2340–2347. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.037
285. Patel P., Dokainish H., Tsai P., Lakkis N. Update on the association of inflammation and atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2010. Vol. 21, N 9. P. 1064–1070. doi: 10.1111/j.1540-8167.2010.01774.x.
286. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association / T. A. Pearson, G. A. Mensah, R. W. Alexander et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 3. P. 499–511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45
287. Pellman J., Lyon R. C., Sheikh, F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2001. Vol. 48, N 3. P. 461–467. doi: 10.1016/j.yjmcc.2009.09.001

288. Pena J. M., Macfadyen J., Glynn R. J., Ridker P. M. High-sensitivity C-reactive protein, statin therapy, and risks of atrial fibrillation: an exploratory analysis of the JUPITER trial. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33, N 4. P. 531–537. doi: 10.1093/eurheartj/ehr460
289. Peperstraete B. Management of comorbidities in heart failure. *Revue Médicale de Bruxelles*. 2013. Vol. 34, N 3. P. 154–162.
290. Heart Rate Variability Findings as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population / J. Perkiömäki, O. Ukkola, A. Kiviniemi et al. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014. Vol. 25, N 7. P. 719–724. doi: 10.1111/jce.12402
291. Atrial extracellular matrix remodelling in patients with atrial fibrillation / V. Polyakova, S. Miyagawa, Z. Szalay et al. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2008. Vol. 12, N 1. P. 189–208. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00219.x
292. Porter K. E., Turner N. A. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacology & Therapeutics*. 2009. Vol. 123, N 2. P. 255–278. doi: 10.1016/j.pharmthera.2009.05.002
293. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation / S. Psychari, T. Apostolou, L. Sinos et al. *American Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 95, N 6. P. 764–767.
294. Qamar A., Rader D. J. Effect of interleukin 1 β inhibition in cardiovascular disease. *Current Opinion in Lipidology*. 2012. Vol. 23, N 6. P. 548–553. doi: 10.1097/MOL.0b013e328359b0a6
295. Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice / J. H. Qiao, J. Tripathi, N. K. Mishra et al. *The American Journal of Pathology*. 1997. Vol. 150, N 5. P. 1687–1699.
296. Activated nuclear factor-kappa B and increased tumor necrosis factor-alpha in atrial tissue of atrial fibrillation / Y. C. Qu, Y. M. Du, S. L. Wu et al. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2009. Vol. 43, N 5. P. 292–297. doi: 10.1080/14017430802651803

297. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis / R. Querejeta, B. López, A. González et al. *Circulation*. 2004. Vol. 110, N 10. P. 1263–1268. doi: 10.1161/01.cir.0000140973.60992.9a
298. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / R. Querejeta, N. Varo, B. Lopez et al. *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 14. P. 1729–1735. doi: 10.1161/01.cir.0000140973.60992.9a
299. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of coronary events after myocardial infarction / P. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer et al. *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 18. P. 2149–2153. doi: 10.1161/01.cir.101.18.2149
300. Ridker P., Rifai N., Stampfer M. J., Hennekens C. H. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 15. P. 1767–1762. doi: 10.1161/01.cir.101.15.1767
301. Ridker P. M., Silvertown J. D. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *Journal of Periodontology*. 2008. Vol. 79, suppl. 8. P. 1544–1551. doi: 10.1902/jop.2008.080249
302. Alterations of beta-adrenergic signaling and cardiac hypertrophy in transgenic mice overexpressing TGF-beta(1) / S. Rosenkranz, M. Flesch, K. Amann et al. *American Journal of Physiology–Heart and Circulatory Physiology*. 2002. Vol. 283, N 3. P. 1253–1262. doi: 10.1152/ajpheart.00578.2001
303. Rosenthal T. The effect of migration on hypertension and other cardiovascular risk factors: a review. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014. Vol. 8, N 3. P. 171–191. doi: 10.1016/j.jash.2013.12.007
304. Risk factors for atrial fibrillation: not always severe heart disease, not always so “lonely” / M. Rosiak, M. Dziuba, M. Chudzik et al. *Cardiology Journal*. 2010. Vol. 17, N 5. P. 437–442.

305. Rossi M. A. Connective tissue skeleton in the normal left ventricle and in hypertensive left ventricular hypertrophy and chronic chagasic myocarditis. *Medical Science Monitor*. 2001. Vol. 7, N 4. P. 820–832.
306. Rossi M. A. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *Journal of Hypertension*. 2008. Vol. 16, N 7. P. 1031–1041. doi: 10.1097/00004872-199816070-00018
307. Rudolf J., Lewandrowski K. B. Cholesterol, Lipoproteins, High-sensitivity C-reactive Protein, and Other Risk Factors for Atherosclerosis. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2014 Vol. 34, N 1. P. 113–127. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.003
308. Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation / V. Rudolph, R. P. Andrié, T. K. Rudolph et al. *Nature Medicine*. 2010. Vol. 16, N 4. P. 470–474. doi: 10.1038/nm.2124
309. Rus H. G., Vlaicu R., Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*. 1996. Vol. 127, N 2. P. 263–271. doi: 10.1016/s0021-9150(96)05968-0
310. Rus H. G., Vlaicu R., Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. *Atherosclerosis*. 1996. Vol. 127, N 2. P. 263–271. doi: 10.1016/s0021-9150(96)05968-0
311. Histopathological features of the resected left atrial appendage as predictors of recurrence after surgery for atrial fibrillation in valvular heart disease / T. Saito, K. Tamura, D. Uchida et al. *Circulation*. 2007. Vol. 71, N 1. P. 70–78. doi: 10.1253/circj.71.70
312. Triggers and anatomical substrates in the genesis and perpetuation of atrial fibrillation / D. Sánchez-Quintana, J. R. López-Mínguez, G. Pizarro et al. *Current Cardiology Reviews*. 2012. Vol. 8, N 4. P. 310–326. doi: 10.2174/157340312803760721
313. Increased levels of inflammatory and extracellular matrix turnover biomarkers persist despite reverse atrial structural remodeling during the first year after atrial fibrillation ablation / N. Sasaki, Y. Okumura, I. Watanabe et al. *Journal of*

- Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2014. Vol. 39, N 3. P. 241–249. doi: 10.1007/s10840-013-9867-6
314. C-reactive protein and atrial fibrillation: Is inflammation a consequence or cause of atrial fibrillation? / N. Sata, N. Hamada, T. Horinouchi et al. *Japanese Heart Journal*. 2004. Vol. 45, N 3. P. 441–445. doi: 10.1536/jhj.45.441
315. Savelieva I., Camm J. Update on atrial fibrillation: part I. *Clinical Cardiology*. 2008. Vol. 31, N 2. P. 55–62. doi: 10.1002/clc.20138
316. Sayols-Baixeras S., Lluís-Ganella C., Lucas G., Elosua R. Pathogenesis of coronary artery disease: focus on genetic risk factors and identification of genetic variants. *The Application of Clinical Genetics*. 2014. Vol. 7. P. 15–32. doi: 10.2147/TACG.S35301
317. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque stability / B. Schieffer, E. Schieffer, D. Hilfiker-Kleiner et al. *Circulation*. 2000. Vol. 101, N 12. P. 1372–1378.
318. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance / A. Schuster, G. Morton, A. Chiribiri et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 59, N 4. P. 359–370. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.07
319. Heart rate variability and procedural outcome in catheter ablation for atrial fibrillation / G. E. Seaborn, K. Todd, K. A. Michael et al. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014. Vol. 19, N 1. P. 23–33. doi: 10.1111/anec.12098
320. Determinants of a reduced heart rate variability in chronic atrial fibrillation / M. Sosnowski, P. W. Macfarlane, M. Tendera et al. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2011. Vol. 16, N 4. P. 321–326. doi: 10.1111/j.1542-474X.2011.00458.x
321. Souders C. A., Bowers S. L., Baudino T. A. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circulation Research*. 2009. Vol. 105, N 12. P. 1164–1176. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.209809

322. Multicentric inflammation in epicardial coronary arteries of patients dying of acute myocardial infarction / L. G. Spagnoli, E. Bonanno, A. Mauriello et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002. Vol. 40, N 9. P. 1579–1588. doi: 10.1016/s0735-1097(02)02376-8
323. Sperr W. R. The human cardiac mast cell: localization, isolation, phenotype, and functional characterization. *Blood*. 1994. Vol. 84, N 11. P. 3876–3884.
324. Spinale F. G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiological Reviews*. 2007. Vol. 87, N 4. P. 1285–1342. doi: 10.1152/physrev.00012.2007
325. Interferon-gamma increases the ratio of matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in peripheral monocytes from patients with coronary artery disease / R. Springall, L. M. Amezcua-Guerra, H. Gonzalez-Pacheco et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 8. P. e72291. doi: 10.1371/journal.pone.0072291
326. Stary H. C. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989. Vol 9, suppl. 1. P. 119–132.
327. Inflammatory markers in essential hypertension: potential clinical implications. E. Stefanadi, D. Tousoulis, E. Androulakis et al. *Current Vascular Pharmacology*. 2010. Vol. 8, N 4. P. 509–516.
328. Mast cells promote atherosclerosis by releasing proinflammatory cytokines / J. Sun, G. K. Sukhova, P. J. Wolters et al. *Nature Medicine*. 2007. Vol. 13, N 6. P. 719–724. doi: 10.1038/nm1601
329. Sun Y., Weber K. T. Animal models of cardiac fibrosis. *Methods in Molecular Medicine*. 2005. Vol. 117. P. 273–290. doi: 10.1385/1-59259-940-0:273
330. Sundström J., Vasan R. S. Circulating biomarkers of extracellular matrix remodeling and risk of atherosclerotic events. *Current Opinion in Lipidology*. 2006. Vol. 17, N 1. P. 45–53.
331. Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation / M. F. Swartz, G. W. Fink, M. F. Sarwar et al.

- Journal of the American College of Cardiology*. 2012. Vol. 60, N 18. P. 1799–1806. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.048
332. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological Reviews*. 1999. Vol. 79, N 1. P. 215–262. doi: 10.1152/physrev.1999.79.1.215
333. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006. Vol. 126, N 4. P. 663–676. doi: 10.1016/j.cell.2006.07.024
334. Tanaka R., Spinale F. G., Crawford F. A., Zile M. R. Effect of chronic supraventricular tachycardia on left ventricular function and structure in newborn pigs. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992. Vol. 20, N 7. P. 1650–1660. doi: 10.1016/0735-1097(92)90462-v
335. Tanindi A., Sahinarslan A., Elbeg S., Cemri M. Relationship between MMP-1, MMP-9, TIMP-1, IL-6 and Risk Factors, Clinical Presentation, Extent and Severity of Atherosclerotic Coronary Artery Disease. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. 2011. Vol. 5. P. 110. doi: 10.2174/1874192401105010110
336. Tanus-Santos J. E. Matrix metalloproteinases: a target in in-stent restenosis. *Cardiology*. 2013. Vol. 124, N 1. P. 49–50. doi: 10.1159/000346230
337. Intra-individual changes of active matrix metalloproteinase-9 are associated with clinical in-stent restenosis of bare metal stents / G. P. Tarr, M. J. Williams, G. T. Wilkins et al. *Cardiology*. 2013. Vol. 124, N 1. P. 28–35. doi: 10.1159/000345591
338. Tazelaar H. D., Edwards W. D. Pathology of cardiac transplantation: recipient hearts (chronic heart failure) and donor hearts (acute and chronic rejection). *Mayo Clinic Proceedings*. 1992. Vol. 67, N 7. P. 685–696. doi: 10.1016/s0025-6196(12)60726-5
339. Issac T. T., Dokainish H., Lakkis N. M. Role of Inflammation in Initiation and Perpetuation of Atrial Fibrillation: A Systematic Review of the Published Data. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007. Vol. 50, N 21. P. 2021–2028. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.054

340. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease / F. Tona, R. Serra, L. Di Ascenzo et al. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2014. Vol. 24, N 4. P. 447–453.
341. Torun D., Ozelsancak R., Yiğit F., Micozkadioğlu H. Increased inflammatory markers are associated with obesity and not with target organ damage in newly diagnosed untreated essential hypertensive patients. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2012. Vol. 34, N 3. P. 171–175. doi: 10.3109/10641963.2011.577489
342. Circulating adhesion molecules, matrix metalloproteinase-9, plasminogen activator inhibitor-1, and myeloperoxidase in coronary artery disease patients with stable and unstable angina / P. Tretjakovs, A. Jurka, I. Bormane et al. *Clinica Chimica Acta*. 2012. Vol. 413, N 1/2. P. 25–29. doi: 10.1016/j.cca.2011.10.009
343. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades / T. S. Tsang, G. W. Petty, M. E. Barnes et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003. Vol. 42, N 1. P. 93–100.
344. Circulating levels of collagen type I degradation marker depend on the type of atrial fibrillation / D. N. Tziakas, G. K. Chalikias, N. Papanas et al. *Europace*. 2007. Vol. 9, N 8. P. 589. doi: 10.1093/europace/eum072
345. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease / T. J. Van Brakel, T. van der Krieken, S. W. Westra et al. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2013. Vol. 38, N 2. P. 85–93. doi: 10.1007/s10840-013-9820-8
346. Vasquez C., Benamer N., Morley G. E. The cardiac fibroblast: functional and electrophysiological considerations in healthy and diseased hearts. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2007. Vol. 57. P. 380–388. doi: 10.1097/FJC.0b013e31820cda19

347. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome / P. Verdecchia, G. Reboldi, R. Gattobigio et al. *Hypertension*. 2003. Vol. 41, N 2. P. 218–223. doi: 10.1161/01.hyp.0000052830.02773.e4
348. Alterations in atrial electrophysiology and tissue structure in a canine model of chronic atrial dilatation due to mitral regurgitation / S. Verheule, E. Wilson, T. Everett et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, N 20. P. 2615–2622. doi: 10.1161/01.cir.0000066915.15187.51
349. Verheule S., Sato T., Everett T., et al. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1. *Circulation Research*. 2004. Vol. 94, N 11. P. 1458–1465.(повтор)
350. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / S. Verheule, T. Sato, T. Everett et al. *Circulation Research*. 2004. Vol. 94, N 11. P. 1458–1465. doi: 10.1161/01.res.0000129579.59664.9d
351. Von Vietinghoff S., Ley K. Interleukin 17 in vascular inflammation. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2010. Vol. 21, N 6. P. 463–469. doi: 10.1016/j.cytogfr.2010.10.003
352. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure / M. Wang, J. Zhang, R. Telljohann et al. *Hypertension*. 2012. Vol. 60, N 2. P. 459–466. doi: 10.1161/hypertensionaha.112.191270
353. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study / T. J. Wang, J. M. Massaro, D. Levy et al. *JAMA*. 2013. Vol. 290, N 8. P. 1049–1056. doi: 10.1001/jama.290.8.1049
354. Wang W., Wu P. S., Yang X. L. Role of matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase in atrial structural remodeling in patients with atrial fibrillation. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010. Vol. 30, N 5. P. 1160–1162.

355. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease / Y. Wang, R. S. Ripa., J. S. Johansen et al. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2008. Vol. 42. P. 295–302. doi: 10.1080/14017430802220567
356. Wang Zuo Lei., et al. The Correlations between Circulating Levels of Myocardial Collagen Metabolism Markers and the Pattern of Atrial Fibrillation. Anhui Medical University. - Master's thesis. 2011.
357. High-sensitivity C-reactive protein is predictive of successful electrical cardioversion for atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm after conversion / E. Watanabe, T. Arakawa, T. Uchiyama et al. *International Journal of Cardiology*. 2005. Vol. 108, iss. 3. P. 346–353. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.05.021>
358. C-Reactive protein level and recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion / O. Wazni, D. Martin, N. F. Marrouche et al. *Heart*. 2005. Vol. 91, N 10. P. 1303–1305. doi: 10.1136/hrt.2004.038661
359. Catheter ablation for atrial fibrillation / O. Wazni, B. Wilkoff, W. Saliba et al. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365 P. 2296–2304. doi: 10.1056/NEJMct1109977
360. Weber K. T. Fibrosis and hypertensive heart disease. *Current Opinion in Cardiology*. 2000. Vol. 15, N 4. P. 264–272.
361. A decrease in the percentage of circulating mDC precursors in patients with coronary heart disease: a relation to the severity and extent of coronary artery lesions? / J. Wen, Y. Wen, L. Zhiliang et al. *Heart Vessels*. 2013. Vol. 28, N 2. P. 135–142. doi: 10.1007/s00380-011-0218-1
362. Atrial fibrillation begets atrial fibrillation. A study in awake chronically instrumented goats / M. C. Wijffels, C. J. Kirchhof, J. Dorland et al. *Circulation*. 1995. Vol. 92, N 7. P. 1954–1968. doi: 10.1161/01.cir.92.7.1954
363. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial / D. J.

- Wilber, C. Pappone, P. Neuzil et al. *JAMA*. 2010. Vol. 303, N 4. P. 303–333. doi: 10.1001/jama.2009.2029
364. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study / H. D. Wu, X. Bai, D. M. Chen et al. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2013. Vol. 17, N 9. P. 707–712. doi: 10.1089/gtmb.2013.0109
365. Wynn T. A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2008. Vol. 214, N 2. P. 199–210. doi: 10.1002/path.2277
366. Lone Atrial Fibrillation: Does It Exist? A "White Paper" of the Journal of the American College of Cardiology / D. G. Wyse, I. C. Van Gelder, P. T. Ellinor et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. Vol. 63, N 17. P. 1715–1723. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.023
367. So little source, so much sink: requirements for after depolarizations to propagate in tissue / Y. Xie, D. Sato, A. Garfinkel, Z. Qu et al. *Biophysical Journal*. 2010. Vol. 99, N 5. P. 1408–1415. doi: 10.1016/j.bpj.2010.06.042
368. Atrial extracellular matrix remodeling and the maintenance of atrial fibrillation / J. Xu, G. Cui, F. Esmailian et al. *Circulation*. 2004. Vol. 109, N 3. P. 363–368. doi: 10.1161/01.cir.0000109495.02213.52
369. Xu Y., Sharma D., Li G., Liu Y. Atrial remodeling: new pathophysiological mechanism of atrial fibrillation. *Medical Hypotheses*. 2013. Vol. 80, N 1. P. 53–56. doi: 10.1016/j.mehy.2012.10.009
370. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man / S. Ylä-Herttuala, W. Palinski, M. E. Rosenfeld et al. *Journal of Clinical Investigation*. 1989. Vol. 84, N 4. P. 1086–1095. doi: 10.1172/jci114271
371. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? / O. Yousuf, B. D. Mohanty, S. S. Martin et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. Vol. 62, N 5. P. 397–408. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.016

372. Yue L., Xie J., Nattel S. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. *Cardiovascular Research*. 2001. Vol. 89, N 4. P. 744–753. doi: 10.1093/cvr/cvq329
373. Li Y. Y., McTiernan C. F., Feldman A. M. Proinflammatory cytokines regulate tissue inhibitors of metalloproteinases and disintegrin metalloproteinase in cardiac cells. *Cardiovascular Research*. 1999. Vol. 42, N 1. P. 162–172.
374. Association between -1562C>T polymorphism in the promoter region of matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease: a meta-analysis / F. X. Zhang, D. P. Sun, N. Guan et al. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*. 2014. Vol. 18, N 2. P. 98–105. doi: 10.1089/gtmb.2013.0369
375. Multimarker approach for the prediction of cardiovascular events in patients with mild to moderate coronary artery lesions. A 3-year follow-up study / M. Zhang, S. Lu, X. Wu et al. *International Heart Journal*. 2012. Vol. 53, N 2. P. 85–90.
376. Matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitors of metalloproteinase-1 expression and atrial structural remodeling in a dog model of atrial fibrillation: inhibition with angiotensin-converting enzyme / W. Zhang, M. Zhong, G.R. Yang et al. *Cardiovascular Pathology*. 2008. Vol. 17, N 6. P. 399–409. doi: 10.1016/j.carpath.2008.02.008
377. Zhang Y., Mazgalev T. N. Atrioventricular node functional remodeling induced by atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2012. Vol. 9, N 9. P. 1419–1425. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.04.019
378. Effects of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor-1 of metalloproteinase expression on atrial structural remodeling during chronic atrial fibrillation / H. Zhu, W. Zhang, C. H. Guo et al. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005. Vol. 85, N 1. P. 45–48.
379. Differential gene expression during atrial structural remodeling in human left and right atrial appendages in atrial fibrillation / H. Zhu, W. Zhang, M. Zhong et al. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*. 2011. Vol. 43, N 7. P. 535–541. doi: 10.1093/abbs/gmr046

380. Pressure overload-dependent membrane type 1-matrix metalloproteinase induction: relationship to LV remodeling and fibrosis / M. R. Zile, C. F. Baicu, R. E. Stroud et al. *American Journal of Physiology*. 2012. Vol. 302, N 7. P. 1429–1437. doi: 10.1152/ajpheart.00580.2011
381. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure / M. R. Zile, S. M. Desantis, C. F. Baicu et al. *Circulation: Heart Failure*. 2011. Vol. 4, N 3. P. 246–256. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958199
382. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris / E. Zourdidakis, P. Avanzas, R. Arroyo-Espliguero et al. *Circulation*. 2004. Vol. 110, N 13. P. 47–53. doi: 10.1161/01.cir.0000142664.18739.92