

## Сравнительная оценка маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий

Григорян С. В.<sup>1,2</sup>, Азарпетян Л. Г.<sup>1,2</sup>, Адамян К. Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет (ЕГМУ) им. М. Гераци. Ереван;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии им. Л. А. Оганесяна. Ереван, Армения

**Цель.** Выявление и сравнительная оценка значимости клинико-функциональных показателей, характеризующих ремоделирование сердца, а также маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами, способствующими прогрессированию фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Под наблюдением находились 213 больных артериальной гипертензией либо в сочетании с ишемической болезнью сердца, у которых была диагностирована ФП. Для клинико-функциональной оценки различных клинических форм ФП была изучена значимость некоторых клинико-гемодинамических, структурно-функциональных и иммунологических факторов риска ФП. Применяли метод бинарной логистической регрессии и рассчитывали значимость отношения шансов (ОШ) указанных факторов риска.

**Результаты.** Была создана база данных, состоящая из 33 показателей, характеризующих клинико-гемодинамическое и структурно-функциональное состояния сердца, а также маркеры воспаления и фиброза, значимость которых оказалась неоднозначной в различных клинических группах пациентов с ФП. Обнаружена достаточная информативность значимости ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, которая достоверно возрастает от пароксизмальной формы ФП к персистентной, что свидетельствует о значительной роли гетерогенности проведения импульсов в предсердиях при прогрессировании ФП. Степень значимости структурного ремоделирования как предсердий, так и желудочков также достоверно возрастает при прогрессировании ФП. Что каса-

ется роли маркеров воспаления, то отмечено, что при пароксизмальной форме ФП они имеют статистически достоверную значимость. При персистентной ФП значимость ОШ для маркеров воспаления значительно возрастает, а уже при перманентной ФП их значимость резко снижается, хотя остается в пределах достоверных величин. Оказалось, что значимость ОШ для маркера фиброза достоверно высока в возникновении ФП и в дальнейшем прогрессировании ФП, причем значительно возрастает при перманентной форме ФП.

**Заключение.** У больных с различными клиническими формами ФП выявлена разная степень электрического и структурного ремоделирования предсердий и желудочков. При этом наблюдается повышение достоверности ОШ маркеров воспаления и фиброза. Однако у больных с перманентной ФП на первый план выходит длительность ФП и резкое увеличение значимости ОШ маркера фиброза.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, ремоделирование сердца, воспаление, фиброз.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):26–31  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-26-31>

Поступила 04/06-2018

Принята к публикации 15/08-2018



### Comparative evaluation of markers of inflammation and fibrosis in patients with various clinical forms of atrial fibrillation

Grigoryan S. V.<sup>1,2</sup>, Azarapetyan L. G.<sup>1,2</sup>, Adamyan K. G.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Mkhitar Heratsi Yerevan State Medical University, Yerevan; <sup>2</sup>L. A. Oganessian SRI of Cardiology. Yerevan, Armenia

**Aim.** To identify and assess the significance of clinical and functional data characterizing cardiac remodeling, as well as inflammatory and fibrosis markers in patients with various clinical forms that promote the progression of atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** We observed 213 patients with arterial hypertension or in combination with coronary artery disease, who were diagnosed with AF. For the clinical and functional assessment of various clinical forms of AF, the significance of certain clinical, hemodynamic, structural, functional, and immunological risk factors for AF was studied. We used the method of binary logistic regression and calculated the significance of the risk factors odds ratio (OR).

**Results.** We made a database consisting of 33 indicators characterizing the clinical, hemodynamic and structural-functional heart condition, inflammatory and fibrosis markers, the significance of which was ambiguous in various clinical groups of AF patients. We identified enough informativeness of the OR significance for indicators of atrial electrical remodeling, which significantly increases from the paroxysmal AF to the persistent form. It confirms a significant role for the heterogeneity of pulses in the atria during the progression of AF. The degree of structural remodeling of both the atria and ventricles also significantly increases with the progression of AF. We also noted that inflammatory markers have statistically significant role with paroxysmal AF. With persistent AF, the significance of OR for inflammatory markers

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +374(10)288959; 374(91)415123

e-mail: s.grigoryan@interdiagnostika.com

[Григорян С. В. — <sup>1</sup>д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии, <sup>2</sup>зав. отделением аритмологии, ORCID: 0000-0001-9628-106X, Азарпетян Л. Г. — <sup>1</sup>д.м.н., доцент кафедры кардиологии, <sup>2</sup>научный сотрудник, ORCID: 0000-0003-1811-5108, Адамян К. Г. — <sup>1</sup>д.м.н., профессор, академик НАН РА, зав. кафедрой кардиологии, <sup>2</sup>научный руководитель базовой, ORCID: 0000-0003-4965-4593].

increases, and with permanent AF, their significance decreases. The significance of the OR in fibrosis marker is significantly high with AF and in the further AF progression, and it significantly increases with the persistent AF form.

**Conclusion.** We determined different degrees of electrical and structural remodeling of the atria and ventricles in patients with various clinical forms of AF. At the same time, there is an increase in the reliability of OR in inflammatory and fibrosis markers. However, in patients with persistent AF, the duration of AF and increase in the significance of the OR in fibrosis marker come to the fore.

**Key words:** atrial fibrillation, cardiac remodeling, inflammation, fibrosis.

**Conflicts of interest:** nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):26–31  
http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-26-31

Grigoryan S.V. ORCID: 0000-0001-9628-106X, Azarapetyan L.G. ORCID: 0000-0003-1811-5108, Adamyan K.G. ORCID: 0000-0003-4965-4593.

**Received:** 04/06-2018 **Accepted:** 15/08-2018

АГ — артериальная гипертензия, ВСЕ пика — время замедления скорости раннего диастолического наполнения, ВПР — время изоволюметрического расслабления, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, Е/А — отношение Е пика к А пику, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КДР — конечно-диастолический размер, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОЛП — объем левого предсердия, ОШ — отношение шансов, РЛП — размер левого предсердия, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТСЛЖ — толщина стенки ЛЖ, ТФР-бета1 — трансформирующий фактор роста бета 1, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФНО-α — фактор некроза опухоли-α, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее распространенное нарушение ритма сердца, частота которого увеличивается с возрастом. ФП имеет склонность к прогрессированию, что приводит к неблагоприятным клиническим исходам: сердечной недостаточности (СН) или тромбоэмболии [1-5]. В основе возникновения и прогрессирования ФП лежит процесс ремоделирования предсердий, чему может способствовать артериальная гипертензия (АГ), СН, ишемия, воспаление. Скорость прогрессирования ФП зависит от скорости процесса ремоделирования предсердий, т.е. от скорости прогрессирования основного заболевания или причины ремоделирования сердца. Этому может способствовать воспаление, которое приводит к высвобождению цитокинов и профибротических белков и фиброзу [6, 7]. Процесс хронизации ФП расценивается как плохой прогностический признак: при этом смертность повышается в 2 раза, госпитализация по поводу сердечно-сосудистых эпизодов увеличивается на 71% [8-10]. Следовательно, клинико-функциональная оценка различных клинических форм ФП является актуальной и информативной, т.к. способствует улучшению не только эффективности терапии ФП, но, что особенно важно, улучшению прогноза заболевания. В связи с этим целью настоящей работы является выявление и сравнительная оценка значимости клинико-функциональных показателей, характеризующих ремоделирование сердца, а также маркеров воспаления и фиброза у больных с различными клиническими формами ФП.

## Материал и методы

Работа выполнена на базе отделения аритмии НИИ кардиологии им. Л.А. Оганесяна в период 2008-2015гг. Критерии включения: АГ при уровне систолического артериального давления (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст., диастолического (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. [11] и/или стабильная стенокардия не выше III функционального класса; наличие

рецидивирующей (пароксизмальной, персистирующей) или перманентной форм ФП [12].

Под наблюдением находились 213 больных АГ либо АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых была диагностирована ФП. Больные были госпитализированы в отделение нарушения ритма сердца НИИ Кардиологии или обследованы амбулаторно, когда больные находились под динамическим наблюдением. Нужно отметить, что из 213 больных с ФП у 71% наблюдались переходы от одной клинической формы в другую. Поэтому у пациентов обращали особое внимание на динамику АГ, количество кризов, наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА) или инсультов, изменение электрической активности предсердий, на структурные изменения предсердий и желудочков, маркеры воспаления и фиброза. Эти показатели фиксировались в течение 4-7 лет, следовательно, один и тот же больной мог входить то в пароксизмальную группу, то в персистентную или зафиксирован переход в перманентную форму ФП. Рассматривались возможные причины этих изменений у больного: неконтролируемая АГ, гипертонический криз, появление или усугубление хронической ишемии и т.д. Диагноз ФП был подтвержден после проведения электрокардиографии (ЭКГ) и/или суточного мониторирования ЭКГ. В качестве контрольной группы были обследованы 44 больных АГ и ИБС, аналогичные по полу и возрасту, но без ФП. Лечебные режимы у всех больных включали стандартную терапию (антигипертензивную, антиаритмическую, антиишемическую). Программа обследования пациентов предусматривала общеклинические и дополнительные методы исследования: ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), Холтер мониторирование ЭКГ, биохимические анализы крови, количественное определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), цитокинов — интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) и маркера фиброза — трансформирующего фактора роста — бета 1 (ТФР-бета1). Основываясь на результатах ЭКГ, исследовали показатели желудочковой проводимости QRS, а также показатели электрической активности предсердий Pmax и Pdis. Всем пациентам проводилась ЭхоКГ на аппарате “Medison SONOX-6”. Были определены следующие функциональные характеристики левого желудочка (ЛЖ): конечно-диастолический размер (КДР), конечно-диастолический объем

(КДО), конечно-систолический объем (КСО), фракция выброса (ФВ) и толщина стенки ЛЖ (ТСЛЖ). Были рассмотрены следующие характеристики диастолической функции ЛЖ: максимальная скорость раннего наполнения (Е пик) ЛЖ и в систолу предсердий (А пик), их отношение (Е/А), время спада пика Е или время замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (ВСЕ пика) и время изоволюметрического расслабления миокарда ЛЖ (ВИР). ЭКГ и ЭхоКГ обследования выполняли у всех больных при поступлении в стационар, при выписке и при повторных консультациях. В качестве воспалительных маркеров исследовали уровни фибриногена, hsCRP, цитокинов — ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , а также маркера фиброза ТФР-бета1 в сыворотке крови. Уровни цитоки-

нов в плазме крови определялись методом ELISA на анализаторе “StatFax 303 Plus” с использованием коммерческих наборов.

Для математического анализа полученных результатов были использованы пакеты статистических программ SPSS 16.0 и Excel 2013. Для оценки процесса прогрессирования из одной формы ФП в другую был применен метод бинарной логистической регрессии и произведен расчет отношения шансов (ОШ) клинко-функциональных показателей, что позволяет оценить статистическую значимость выявленной связи между определенным исходом и показателем, а также сравнить группы исследуемых по частоте определения этого показателя [13]. Для оценки значимости ОШ рассчитывались границы 95% доверительного интервала (ДИ), что позволяет делать вывод о статистической значимости выявленной связи между показателем и исходом процесса при уровне значимости  $p < 0,05$ . Если ОШ  $> 1$ , то это означает, что указанный показатель как фактор риска имеет прямую связь с вероятностью исхода. Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем  $< 95\%$  ДИ, тем более существенной, статистически достоверной является выявленная зависимость.

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинко-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с пароксизмальной ФП по отношению к контрольной группе

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,24	0,10-0,58	0,002
Возраст	1,18	1,08-1,28	0,000
САД	1,00	0,94-1,05	0,987
ДАД	1,09	1,01-1,17	0,017
ЧСС	1,03	0,98-1,08	0,182
ГК	1,17	1,07-1,43	0,000
СН	2,04	0,89-0,46	0,089
ТИА	0,65	0,14-2,93	0,583
ИБС	1,16	0,39-3,42	0,788
Pmax	3,92	3,88-3,96	0,000
Pdis	3,91	3,87-3,95	0,000
QRS	0,10	0,96-1,04	0,989
ИМТ	1,03	0,83-1,27	0,753
РЛП	0,86	0,70-1,06	0,167
ОЛП	1,76	1,66-1,88	0,000
КДР	0,92	0,71-1,20	0,558
КДО	0,99	0,94-1,04	0,811
КСО	0,98	0,89-1,08	0,770
ТМЖП	0,94	0,68-1,31	0,751
ТЗСЛЖ	0,96	0,64-1,45	0,877
ОТСЛЖ	1,48	0,00-1,89	0,976
ФВ	1,11	0,94-1,30	0,188
СДЛА	0,97	0,90-1,60	0,979
Е пик	1,00	0,96-1,03	0,959
А пик	1,00	0,93-1,08	0,927
Е/А	1,05	0,04-2,32	0,975
ВСЕ пика	0,99	0,97-1,02	0,777
ВИР	0,99	0,95-1,03	0,661
hsCRP	5,57	3,38-7,87	0,010
ИЛ-6	4,80	2,72-6,88	0,000
ФНО- $\alpha$	2,56	1,43-4,73	0,000
ТФР-бета 1	0,57	0,00 — 4,2	0,995

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

## Результаты и обсуждение

Для оценки структурно-функциональных особенностей сердца у больных с различными клиническими формами ФП была создана база данных, состоящая из 33 показателей, характеризующих клинко-гемодинамическое и структурно-функциональное состояние сердца, а также маркеры воспаления и фиброза, значимость которых оказалась неоднозначной в различных клинических группах ФП. При сравнительном анализе ОШ показателей в группе больных с пароксизмальной ФП по отношению к контрольной группе показано, что значимость ОШ для следующих показателей относительно невысокая, так, для возраста составляет 1,18; ДИ 1,08-1,28 ( $p=0,000$ ), для диастолического артериального давления (ДАД) — 1,09; ДИ 1,01-1,17 ( $p=0,017$ ), для частоты гипертонических кризов — 1,17; ДИ 1,07-1,43 ( $p=0,000$ ), для объема левого предсердия (ОЛП) — 1,76; ДИ 1,66-1,88 ( $p=0,000$ ). Однако для показателей электрического ремоделирования предсердий и маркеров воспаления значимость ОШ значительно возрастает. Для Pmax и Pdis — 3,92; ДИ 3,88-3,96 ( $p=0,000$ ) и 3,91; ДИ 3,87-3,95 ( $p=0,000$ ), соответственно, для hsCRP — 5,57; ДИ 3,38-7,87 ( $p=0,010$ ), для ИЛ-6 — 4,80; ДИ 2,72-6,88 ( $p=0,000$ ) и для ФНО- $\alpha$  — 2,56; ДИ 1,43-4,73 ( $p=0,000$ ) (таблица 1).

Для сравнительной оценки клинко-функциональных характеристики пароксизмальной и персистентной ФП были изучены значимость ОШ некоторых клинко-гемодинамических и структурно-функциональных факторов риска при указанных клинических формах ФП. При персистентной ФП на первый план выходит значимость ОШ для следующих показателей: длительности ФП —

Таблица 2

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с пароксизмальной ФП по отношению к персистентной ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,78	0,35-1,72	0,547
Возраст	1,09	1,02-1,18	0,010
САД	1,01	0,96-1,05	0,675
ДАД	3,06	3,00-5,12	0,046
ЧСС	2,55	1,51-3,09	0,014
ГК	1,66	0,68-4,08	0,262
СН	2,25	0,91-5,54	0,078
ТИА	1,00	0,27-3,69	1,000
ИБС	0,87	0,32-2,38	0,799
Pmax	3,52	3,00-4,05	0,014
Pdis	3,03	3,00-4,06	0,017
QRS	1,03	0,99-1,08	0,125
ИМТ	1,05	0,85-1,30	0,598
РЛП	1,06	0,87-1,30	0,512
ОЛП	4,06	4,00-5,13	0,034
КДР	1,19	0,94-1,51	0,141
КДО	1,06	1,00-1,11	0,026
КСО	1,02	0,93-1,11	0,668
ТМЖП	1,33	0,96-1,84	0,083
ТЗСЛЖ	1,15	0,79-1,68	0,448
ОТСЛЖ	1,31	1,04-2,32	0,014
ФВ	0,84	0,70-1,02	0,079
СДЛА	1,00	0,92-1,08	0,887
Е пик	2,95	1,92-3,99	0,012
А пик	1,07	1,00-1,15	0,043
Е/А	0,00	0,00-0,04	0,000
ВСЕ пика	1,02	0,96-1,04	0,098
ВИР	1,04	1,002-1,08	0,038
hsCRP	5,79	4,37-7,32	0,000
ИЛ-6	1,02	0,99-1,06	0,128
ФНО-α	1,23	1,006-1,50	0,044
ТФР-β <sub>1</sub>	6,39	4,02-8,38	0,005
Длительность ФП	6,07	5,86-7,006	0,002

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

6,07; ДИ 5,86-7,00 (p=0,002), маркеров воспаления и фиброза hsCRP — 5,79; ДИ 4,37-7,32 (p=0,000) и ТФР-β<sub>1</sub> — 6,39; ДИ 4,02-8,38 (p=0,005). Для показателя ОЛП значимость ОШ составляет 4,06; ДИ 4,005-5,13 (p=0,034). Значимость ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, таких как Pmax и Pdis составляет 3,52; ДИ 3,006-4,05 (p=0,014) и 3,03; ДИ 3,007-4,06 (p=0,000), соответственно. Значимость ОШ для таких клинико-гемодинамических показателей как возраст, частота сердечных сокращений (ЧСС) и ДАД

Таблица 3

Результаты сравнительной оценки значимости ОШ различных клинико-гемодинамических и структурно-функциональных показателей, маркеров воспаления и фиброза у больных с персистентной ФП по отношению к перманентной ФП

Показатель	ОШ	95% ДИ	Уровень значимости (p)
Пол	0,87	0,45-1,70	0,695
Возраст	1,15	1,08-1,20	0,000
САД	1,37	1,02-1,51	0,004
ДАД	3,09	2,03-4,16	0,003
ЧСС	5,12	3,07-7,17	0,003
ГК	1,67	0,07-2,36	0,000
СН	1,60	1,02-4,50	0,996
ТИА	5,32	1,95-14,46	0,001
ИБС	4,45	1,52-13,06	0,006
QRS	1,08	1,04-1,12	0,000
ИМТ	1,03	0,87-1,23	0,670
РЛП	4,60	2,33-5,93	0,000
ОЛП	4,06	1,02-6,11	0,002
КДР	1,58	1,29-1,95	0,000
КДО	1,04	1,005-1,08	0,026
КСО	1,23	1,13-1,34	0,000
ТМЖП	1,36	1,02-1,82	0,033
ТЗСЛЖ	0,63	0,44-0,90	0,012
ОТСЛЖ	0,43	0,06-1,65	0,000
ФВ	2,58	1,47-4,71	0,000
СДЛА	1,15	1,07-1,23	0,000
hsCRP	1,47	1,36-3,65	0,000
ИЛ-6	1,83	0,78-3,88	0,000
ФНО-α	0,51	0,40-0,65	0,000
ТФР-β <sub>1</sub>	8,54	3,50-10,50	0,000
Длительность ФП	6,86	4,05-8,12	0,002

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

составляет 1,099, 2,55 и 3,06, соответственно. Значимость ОШ некоторых показателей, характеризующих диастолическую и систолическую функции ЛЖ, находится в пределах 1,04-2,95 (таблица 2).

При сравнении персистентной и перманентной форм ФП на первый план выходит значимость ОШ для показателя длительности ФП — 6,86; ДИ 4,05-8,121 (p=0,002), и, в особенности, значимость ОШ маркера фиброза ТФР-β<sub>1</sub> — 8,54; ДИ 3,50-10,50 (p=0,000). Более того, возрастает значимость таких клинико-гемодинамических показателей как ТИА — 5,32; ДИ 1,95-14,46 (p=0,001), ИБС — 4,45; ДИ 1,52-13,06 (p=0,006), а также ЧСС — 5,12; ДИ 3,07-7,17 (p=0,003) и ДАД — 3,09; ДИ 2,03-4,16 (p=0,003). Значимость ОШ для показателей ОЛП и размера левого предсердия (РЛП) составляет 4,06; ДИ 1,02-6,11 (p=0,002) и 4,60; ДИ 2,33-5,93 (p=0,000), соответственно. Значимость ОШ для некоторых показате-

Таблица 4

Сравнительные результаты значимости ОШ вероятности возникновения и исхода ФП среди различных клинических форм ФП по отношению к контрольной группе

Показатель	Пароксизмальная ФП ОШ, $p < 0,05$	Персистентная ФП ОШ, $p < 0,05$	Перманентная ФП ОШ, $p < 0,05$
Пол	0,24	0,30	0,35
Возраст	1,18, $p = 0,000$	1,06	1,91, $p = 0,014$
САД	1,000	0,98	2,91, $p = 0,001$
ДАД	1,09, $p = 0,017$	1,00	3,90, $p = 0,004$
ЧСС	1,03	0,96	2,80, $p = 0,000$
ГК	1,17, $p = 0,000$	1,56, $p = 0,000$	0,63
СН	2,04	1,09	0,03
ТИА	0,65	0,69	0,12
ИБС	1,16	1,32	1,16
Pmax	3,92, $p = 0,000$	4,81, $p = 0,000$	
Pdis	3,91, $p = 0,000$	4,90, $p = 0,000$	
QRS	0,10	0,97	2,91, $p = 0,000$
ИМТ	1,6	0,97	0,94
РЛП	0,86	3,80, $p = 0,04$	4,51, $p = 0,000$
ОЛП	1,76, $p = 0,000$	3,69, $p = 0,000$	4,65, $p = 0,000$
КДР	0,92	1,76, $p = 0,046$	3,47, $p = 0,000$
КДО	0,99	1,93, $p = 0,019$	3,90, $p = 0,000$
КСО	0,98	0,96	2,78, $p = 0,000$
ТМЖП	0,94	1,69, $p = 0,042$	3,49, $p = 0,000$
ТЗСЛЖ	0,96	0,83	1,17
ОТСЛЖ	1,48	0,84	0,06
ФВ	1,11	1,30, $p = 0,005$	1,97, $p = 0,000$
СДЛА	0,97	0,97	1,84, $p = 0,000$
Е пик	1,001	3,05, $p = 0,012$	-
А пик	1,004	0,93	-
Е/А	1,05	1,05	-
ВСЕ пика	0,99	0,97	-
ВИР	0,99	3,94, $p = 0,016$	-
hsCRP	5,57, $p = 0,01$	6,37, $p = 0,000$	1,65, $p = 0,03$
ИЛ-6	4,80, $p = 0,000$	5,78, $p = 0,000$	0,95
ФНО- $\alpha$	2,56, $p = 0,000$	5,78, $p = 0,000$	0,95
ТФР- $\beta$ tal	0,57	3,84, $p = 0,005$	6,91, $p = 0,000$

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ОТСЛЖ — относительная толщина стенки левого желудочка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ГК — гипертонический криз.

лей, характеризующих диастолическую и систолическую функции ЛЖ находится в пределах 1,04-2,58. Особо нужно подчеркнуть, что при перманентной ФП значимость маркеров воспаления резко снижается: hsCRP — 1,47; ДИ 1,36-3,65 ( $p = 0,000$ ) и ИЛ-6 — 1,83; ДИ 0,78-3,88 ( $p = 0,000$ ) (таблица 3).

Не менее интересен факт сравнения показателя ОШ для оценки вероятного исхода ФП у больных с различными клиническими формами ФП (таблица 4). Полученные сравнительные результаты ОШ для клинко-функциональных показателей при различных клинических формах ФП свидетельствуют о том, что значимость многих предикторов для различных клинических форм ФП значительно отличается. Если при пароксизмальной и персистентной формах ФП среди клинко-гемодинамических показателей ОШ значимы для фактора возраста и ДАД, то для перманентной

формы имеют значимость только ОШ для показателей САД и ЧСС. Более того, если количество эпизодов гипертонических кризов значимо при пароксизмальной и персистентной формах ФП, то при перманентной форме ФП роль частоты эпизодов гипертонических кризов значительно снижается. Необходимо отметить достаточную информативность значимости ОШ для показателей электрического ремоделирования предсердий, которая достоверно возрастает от пароксизмальной формы ФП к персистентной. Этот факт свидетельствует о ведущей роли гетерогенности проведения импульсов в предсердиях при ФП. Несомненно, что структурное ремоделирование ЛП лежит в основе ключевого механизма патогенеза ФП. Анализ значимости ОШ для показателя степени дилатации ЛП показал, что как при пароксизмальной и персистентной формах ФП, так и перманентной ФП,



значимость ОШ показателей РЛП и ОЛП достоверно возрастает. Что касается функциональных характеристик ЛЖ, т.е. таких как КДР, КДО, КСО и ТСЛЖ, то сравнительный анализ показал, что, если их значимость при пароксизмальной форме ФП не имеет особого значения, но уже при хронизации процесса, т.е. уже при персистентной ФП и особенно при перманентной ФП значимость ОШ для указанных показателей достоверно повышается, что, вероятно, свидетельствует о решающей роли функционального состояния ЛЖ в возникновении и особенно при хронизации процесса ФП. Подобная тенденция прослеживается в отношении значимости ОШ для такого показателя как ФВ. При анализе ОШ для функциональных характеристик диастолической функции ЛЖ, т.е. таких показателей, как Е пик, А пик, отношение Е/А, ВСЕ пика и ВИР оказалось, что указанные показатели при пароксизмальной форме ФП особой значимостью не обладают, однако их значимость достоверно возрастает у больных с персистентной и перманентной формами ФП. Что касается роли значимости ОШ для маркеров воспаления, таких как hsCRP, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  выявлено, что при пароксизмальной форме ФП эти показатели статистически достоверны. Более того, у больных с персистентной ФП значимость ОШ для указанных показателей значительно возрастает, однако при перманентной форме значимость ОШ для маркеров воспаления резко снижается, хотя и остается в пределах значимых величин. И, наконец, анализ значимости ОШ для маркера фиброза ТФР-бета1 показал, что роль этого показателя достоверно высока как в возникновении ФП, так и у больных с персистентной

и перманентной формами ФП. Если значимость ОШ для ТФР-бета1 достаточно высока при персистентной форме, то у больных с перманентной ФП значимость ОШ для этого показателя значительно возрастает.

## Заключение

У больных с различными клиническими формами ФП обнаружена разная степень электрического и структурного ремоделирования предсердий и желудочков. Выявлено, что значимость показателей, характеризующих клинико-гемодинамическое и структурно-функциональное состояния сердца, а также маркеров воспаления и фиброза, неоднородна у больных как с пароксизмальной формой ФП, так и при хронизации течения ФП. При сравнительной оценке клинико-функциональных характеристик пароксизмальной и персистентной клинических форм ФП значимость ОШ показателей электрического и структурного ремоделирования ЛП и ЛЖ значительно возрастает. При этом наблюдается также повышение значимости ОШ маркеров воспаления и фиброза. Однако при сравнении клинико-функциональных характеристик персистентной и перманентной ФП уже на первый план выходит длительность ФП, возрастает значимость ОШ клинико-гемодинамических показателей — гипертонические кризы, ТИА, ИБС, а также наблюдается резкое увеличение значимости ОШ маркера фиброза.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 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—developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
2. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide Epidemiology of Atrial Fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005119.
3. Hazarapetyan LG, Grigoryan SV, Adamyan KG. Comparison of the value of inflammation markers and heart remodeling parameters in patients with distinct types of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2015;14(3):30-4. (In Russ.) Азарапетян Л.Г., Григорян С.В., Адамян К.Г. Сравнительная оценка информативности маркеров воспаления и показателей ремоделирования сердца у больных с различными клиническими формами фибрилляции предсердий. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2015;14(3):30-4. doi:10.15829/1728-8800-2015-3-30-34.
4. Bassand JP, Accetta G, Camm AJ, et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. *European Heart J*. 2016;37(38):2882-9. doi:10.1093/eurheartj/ehw233.
5. Proietti M, Mairesse GH, Goethals P, et al. Belgian Heart Rhythm Week Investigators. A population screening programme for atrial fibrillation: a report from the Belgian Heart Rhythm. *Europace* 2016;May 11 pii:euw069. doi:10.1093/eurpace/ewu069.
6. Kottkamp H. Human atrial fibrillation substrate: towards a specific fibrotic atrial cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2013;34:2731-8. doi:10.1093/eurheartj/ehs194.
7. Jalife J. Mechanisms of persistent atrial fibrillation. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29:20-7. doi:10.1097/HCO.0000000000000027.
8. Kanorsky SG. Antiarrhythmic therapy in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation : prediction and prevention of progression to permanent form of arrhythmia. *International Journal of heart and cardiovascular diseases*. 2014;2(4):3-11. (In Russ.) Канорский С.Г. Антиаритмическая терапия у больных с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий: прогнозирование и предупреждение прогрессии к постоянной форме аритмии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2014;2(4):3-11.
9. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, et al. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res*. 2014;114:1453-68. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.303211.
10. Heijman J, Voigt N, Nattel S, et al. Cellular and molecular electrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance and progression. *Circ Res*. 2014;114:1483-99. doi:10.1161/CIRCRESAHA.114.302226.
11. ESC Arterial hypertension management of Clinical Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
12. ESC Pocket Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016;56. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
13. Court C, Stevens R, Heneghan C. Against all odds? Improving the understanding of risk reporting. *Br J of General Practice*. 2012;62(96):e220-3. doi:10.3399/bjgp12X630223.