

Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен

Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г., Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А., Ефимова И. А., Богданова Н. Л.

ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Цель. Изучить базовый уровень маркеров воспаления (МВ) и белков системы протеолиза сыворотки крови у пациентов, направленных на катетерную изоляцию устьев легочных вен (ЛВ), и выявить возможную способность МВ прогнозировать наличие аритмогенных очагов вне муфт ЛВ — невеннозависимой фибрилляции предсердий (ФП).

Материал и методы. В исследование были включены 100 пациентов с пароксизмальной (n=89) и персистирующей (n=11) формой ФП, которым выполнялась первичная процедура криобаллонной абляции устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора ЭКГ (Reveal XT, Medtronic). Перед процедурой у всех пациентов брали кровь для последующего анализа МВ: N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона (NTproBNP), матриксные металлопротеиназы 1, 3, 9, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы-1, фактор роста фибробластов-2, белок, связывающий жирные кислоты-3, трансформирующий фактор роста β -1, фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β .

Результаты. Продемонстрировано достоверное негативное прогностическое значение базового NTproBNP (отношение рисков — 1,00053, $p=0,00935$) на рецидивирование ФП (риск рецидива повышается на 8,4% при повышении уровня NTproBNP на 100 пг/мл). Для остальных параметров достоверного влияния на прогноз рецидива в послеоперационном периоде выявлено не было.

Заключение. Роль МВ в патогенезе ФП должна изучаться далее с учетом полученных рекомендаций о численности выборки для оценки их предиктивной способности в отношении выявления на дооперационном этапе пациентов с невеннозависимой ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, маркеры воспаления, белки системы протеолиза внеклеточного матрикса, катетерная изоляция легочных вен, воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 13/05-2020

Получена рецензия 18/08-2020

Принята к публикации 06/09-2020



Для цитирования: Царева Е. Н., Давтян К. В., Топчян А. Г., Харлап М. С., Калемберг А. А., Брутян А. А., Ефимова И. А., Богданова Н. Л. Изучение взаимосвязи маркеров воспаления в сыворотке крови и рецидивирования фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших катетерную изоляцию легочных вен. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2579. doi:10.15829/1728-8800-2020-2579

Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation

Tsareva E. N., Davtyan K. V., Topchyan A. G., Kharlap M. S., Kalemberg A. A., Brutyan A. A., Efimova I. A., Bogdanova N. L.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

Aim. To study the baseline level of inflammatory markers (IM) and proteins of serum proteolytic system in patients scheduled for pulmonary vein isolation, and to analyze the potential of IM to predict the arrhythmogenic foci outside the PV sleeves — non-pulmonary vein dependent atrial fibrillation (AF).

Material and methods. The study included 100 patients with paroxysmal (n=89) and persistent (n=11) AF who underwent the primary PV cryoballoon ablation with the simultaneous implantation of a loop recorder (Reveal XT, Medtronic). Before the procedure, we analyzed following parameters in all patients: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP), matrix metalloproteinases 1, 3, 9, tissue inhibitor of matrix

metalloproteinase 1, fibroblast growth factor-2, fatty acid binding protein 3, transforming growth factor β 1, tumor necrosis factor α , interleukin 1 β .

Results. A significant negative predictive value of baseline NTproBNP (hazard ratio, 1,00053, $p=0,00935$) for recurrent AF (recurrence risk increases by 8,4% with an increase in NTproBNP level by 100 pg/ml) was demonstrated. For the rest of the parameters, there was no significant effect on recurrence risk in the postoperative period.

Conclusion. The role of IM in the AF pathogenesis should be studied further, taking into account the recommended sample sizes to assess their predictive ability in relation to preoperative detection of patients with non-pulmonary vein dependent.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: elena.n.tsareva@gmail.com

Тел.: +7 (917) 517-36-51

[Царева Е. Н.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0001-7199-0353, Давтян К. В. — д. м. н., руководитель отдела нарушений сердечного ритма и проводимости сердца, ORCID: 0000-0003-3788-3997, Топчян А. Г. — к. м. н., н. с. отдела, ORCID: 0000-0001-7605-6316, Харлап М. С. — к. м. н., с. н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Калемберг А. А. — к. м. н., н. с. отдела, ORCID: 0000-0002-1124-7426, Брутян А. А. — врач рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения, ORCID: 0000-0003-4408-3592, Ефимова И. А. — лаборант-исследователь лаборатории “Банк биологического материала”, ORCID: 0000-0002-3081-8415, Богданова Н. Л. — лаборант-исследователь Отдела изучения биомаркеров риска ХНИЗ, ORCID: 0000-0002-3124-5655].

Key words: atrial fibrillation, inflammatory markers, proteins of proteolytic system, pulmonary veins isolation, inflammation.

Received: 13/05-2020

Revision Received: 18/08-2020

Accepted: 06/09-2020

Relationships and Activities: none.

Tsareva E. N.* ORCID: 0000-0001-7199-0353, Davtyan K. V. ORCID: 0000-0003-3788-3997, Topchyan A. G. ORCID: 0000-0001-7605-6316, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Kalemberg A. A. ORCID: 0000-0002-1124-7426, Brutyan A. A. ORCID: 0000-0003-4408-3592, Efimova I. A. ORCID: 0000-0002-3081-8415, Bogdanova N. L. ORCID: 0000-0002-3124-5655.

For citation: Tsareva E. N., Davtyan K. V., Topchyan A. G., Kharlap M. S., Kalemberg A. A., Brutyan A. A., Efimova I. A., Bogdanova N. L. Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2579. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2020-2579

*Corresponding author: elena.n.tsareva@gmail.com

АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, ИМТ — индекс массы тела, ЛВ — легочные вены, ЛП — левое предсердие, МВ — маркеры воспаления, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ТИМП1 — тканевой ингибитор MMP-1, ФНО α — фактор некроза опухоли-альфа, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, EHRA — European Heart Rhythm Association, FABP-3 (fatty acid binding protein-3) — белок, связывающий жирные кислоты-3, FGF2 (fibroblast growth factor-2) — фактор роста фибробластов-2, MMP (matrix metalloproteinase) — матриксные металлопротеиназы, NTproBNP (N-terminal pro b-type natriuretic peptide) — N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона, TGF β 1 (transforming growth factor β 1) — трансформирующий фактор роста бета-1.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — самый распространенный вид нарушений ритма сердца. Несмотря на высокую частоту этой патологии в популяции, механизмы возникновения и поддержания аритмии до сих пор остаются неизученными в достаточной мере. Наиболее прикладная на сегодняшний день теория о наличии высокочастотных эктопических очагов в муфтах легочных вен (ЛВ) (теория триггерной активности) [1] в полной мере не объясняет этиологию заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные клинические случаи рецидивирования ФП после достижения изоляции устьев ЛВ.

Одной из основных теорий, стремящейся объяснить рецидивирование ФП и наличие субстрата для нее вне устьев ЛВ, стала воспалительная теория. К настоящему времени в литературе описан ряд исследований, косвенно или прямо указывающих на взаимосвязь воспаления и ФП. В частности, имеются единичные данные об ассоциации повышенного уровня маркеров воспаления (МВ) и клинической формы ФП, а также о корреляции некоторых МВ с размером левого предсердия (ЛП) [2].

Цель исследования — изучить базовый уровень МВ и белков системы протеолиза сыворотки крови у пациентов, направленных на катетерную изоляцию устьев ЛВ, и выявить возможную способность МВ прогнозировать наличие аритмогенных очагов вне муфт ЛВ — невеннозависимой ФП.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов с пароксизмальной (n=89) и персистирующей (n=11) формой ФП, резистентной к антиаритмической терапии и имеющих высокую симптомность — EHRA (European Heart Rhythm Association) 3–4 балла. Все пациенты до включения в исследование подписали информированное согласие. Всем пациентам была выполнена первичная опера-

ция катетерной криоизоляции устьев ЛВ с одномоментной имплантацией петлевого регистратора электрокардиограммы (ЭКГ) (Reveal XT, Medtronic) с целью объективного отслеживания рецидивов ФП, в т.ч. бессимптомных. За 1–3 ч до начала оперативного вмешательства проводился забор крови и исследовались следующие маркеры: N-терминальный фрагмент пропептида мозгового натрийуретического гормона (NTproBNP), матриксные металлопротеиназы (MMP) 1, 3, 9, тканевой ингибитор MMP (ТИМП1), фактор роста фибробластов-2 (FGF2), белок, связывающий жирные кислоты-3 (FABP-3), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF β 1), фактор некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерлейкин (ИЛ)-1 бета (ИЛ-1 β). После первичной операции пациенты наблюдались в течение года с графиком визитов 3, 6 и 12 мес. Пациенты с рецидивом ФП (верифицированные по петлевому регистратору) были направлены на повторное вмешательство, после чего наблюдение продолжалось в течение года с прежним графиком.

Результаты клинического наблюдения пациентов сопоставлялись с концентрацией МВ в крови до момента оперативного вмешательства.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа в зависимости от нормальности выборок. Для проверки нормальности выборок с количественными переменными применялся критерий Шапиро-Уилка. Для количественных показателей определялись среднее значение, стандартное отклонение или медиана с интерквартильным размахом. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для сравнения выборок с нормальным распределением применялся t критерий Стьюдента. Если выборки из переменных не соответствовали нормальному закону распределения, использовался U-тест по методу Манна-Уитни. При сравнении качественных показателей использовался χ^2 -критерий Пирсона.

Для определения взаимного влияния показателей использовали корреляционный анализ Спирмена. Для анализа риска развития рецидива в послеоперационном периоде использовались кривые Каплана-Майера, лог-ранковый тест для оценки различий в риске рецидивиро-

Клинико-демографические характеристики группы исследования

Параметр	Значение
Возраст, лет М±SD	58,2±9,4
Возраст манифестации аритмии, лет М±SD	53,2±10,2
Длительность анамнеза ФП, лет Ме (ИКР)	4,5 (2-7)
Количество баллов по CHA ₂ DS ₂ VASc, Ме (ИКР)	2 (1-3)
Количество баллов по HASBLED, Ме (ИКР)	1 (0-2)
ИМТ, Ме (ИКР)	29,5 (27,5-32,2)
Переднезадний размер ЛП (мм), М±SD	41,20±3,73
Фракция выброса ЛЖ (%), Ме (ИКР)	63 (60-66)
Конечный диастолический размер ЛЖ (мм), Ме (ИКР)	51(48-55)
Гипертрофия миокарда ЛЖ, n (%)	2 (2)
Женский пол, n (%)	42 (42)
Форма ФП, пароксизмальная, n (%)	89 (89)
Симптомность по EHRA (%)	
— I класс	2
— IIa класс	11
— IIb класс	43
— III класс	44
Гипертоническая болезнь, n (%)	71 (71)
Контроль целевого уровня АД, n (%)	91 (91)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	1 (%)
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	2 (2%)
Транзиторная ишемическая атака в анамнезе, n (%)	5 (%)
Системные заболевания, n (%)	5 (5)
СД 2 типа, n (%)	4 (4)
НТГ, n (%)	4 (4)

Примечание: М±SD — среднее значение со стандартным отклонением, Ме-медиана, ИКР — интерквартильный размах, ЛЖ — левый желудочек, шкала HASBLED (Hypertension — гипертония; Abnormal renal/liver function — нарушение функции почек и печени; Stroke — инсульт; Bleeding history or predisposition — кровотечения в анамнезе и/или предрасположенность к ним; Labile international normalized ratio — лабильное международное нормализованное отношение (МНО); Elderly — возраст (>65 лет); Drugs/alcohol concomitantly — совместный прием медикаментов и/или алкоголя).

вания в случае категориальных параметров и модель пропорциональных рисков Кокса. Расчет необходимого числа пациентов проводился по методу Шей и Лавори [3], реализованному в пакете powerSurvEpi [4]. Различия считались статистически значимыми при двустороннем значении $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов и данные первичной криобаллонной абляции

Средний возраст пациентов составил 58±9,44 лет, возраст манифестации аритмии — 53,2±10,2 лет. Большинство пациентов относились к группе высокого риска тромбоэмболических осложнений (средний балл по шкале CHA₂DS₂VASc (Congestive heart failure — хроническая сердечная недостаточность, 1 балл; Hypertension — гипертоническая болезнь, 1 балл; Age — возраст >75 лет, 2 балла; Diabetes mellitus — сахарный диабет, 1 балл; Stroke — инсульт/транзиторная ишемическая атака/системный эмболизм в анамнезе, 2 балла; Vascular disease — поражение сосудов, 1 балл; Age — возраст 65-74 лет,

1 балл; Sex category — пол (женский), 1 балл). Медиана длительности анамнеза ФП составила 4,5 года. Большинство пациентов имели высокую и очень высокую симптомность ФП (43 пациента — 2b класс по EHRA, 44 пациента — 3 класс по EHRA). Средний переднезадний размер ЛП составил 41,2±3,7 мм. Подробная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Эффективная криобаллонная абляция с достижением двусторонней блокады проведения мышечных муфт ЛВ и одномоментная имплантация петлевого регистратора ЭКГ была выполнена всем 100 пациентам, у одного из пациентов изоляции правой верхней ЛВ достичь не удалось. Осложнений, связанных с процедурой абляции, не отмечалось.

Средний срок наблюдения пациентов после катетерной изоляции устьев ЛВ составил 285,5±114,1 дней, в ходе которого рецидивирование ФП по данным имплантированного петлевого регистратора ЭКГ возникло у 35 пациентов. У 12 из 34 пациентов (35,3%) отмечалось бессимптомное течение аритмии.

Таблица 2

Результаты анализа уровня МВ и белков системы протеолиза

Параметр	Значение
вчСРБ, Ме (ИКР)	2,1 (1-6,4)
NTproBNP, Ме (ИКР)	107,5 (54,7-261,7)
ММР9, Ме (ИКР)	152,8 (96,58-232)
ММР1, Ме (ИКР)	0
ММР3, Ме (ИКР)	0,86 (0,69-1,38)
TGFβ1, М±SD	5,1±1,4
ТИМП1, Ме (ИКР)	203 (108,96-351,75)
FGF-2, Ме (ИКР)	16,22 (14,66-20,18)
FABP-3, Ме (ИКР)	1,45 (0,1-2,72)
ИЛ 1β, Ме (ИКР)	0,83 (0,6-0,96)
ФНОα, Ме (ИКР)	2,36 (1,81-2,75)

Примечание: Ме — медиана, ИКР — интерквартильный размах.

МВ сыворотки крови и их взаимосвязь с клиническими характеристиками пациентов

Результаты анализа уровня МВ и белков системы протеолиза представлены в таблице 2. При сопоставлении полученных уровней МВ и клинико-демографических характеристик пациентов корреляции выявлено не было. В то же время при сопоставлении уровня МВ крови и с наличием сопутствующих заболеваний у пациента установлено, что у лиц с ожирением достоверно повышен уровень FGF-2 ($p=0,04938$). При этом повышенная концентрация некоторых МВ коррелировала с более высоким индексом массы тела (ИМТ): FGF-2 ($p=0,0034$), ФНОα ($p=0,0107$), ТИМП1 ($p=0,0166$), ММР9 ($p=0,0193$), TGFβ1 ($p=0,0228$) (таблица 3).

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризовались статистически значимым более высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) ($p=0,0396$). Такая же зависимость выявлена в группе пациентов с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) ($p=0,0079$). Однако стоит обратить внимание на различие численности выборки пациентов с нарушением углеводного обмена (4 пациента с СД и 4 пациента с НТГ) и пациентов без этих патологий и трактовать полученные данные как потенциальный предмет для более тщательного дальнейшего изучения данной группы пациентов. Среди пациентов с гипертонической болезнью отмечался достоверно более высокий уровень ИЛ-1β ($p=0,0398$). При этом у пациентов, достигших стойких целевых значений артериального давления (АД) на антигипертензивной терапии, достоверно ниже уровень ММР3 ($p=0,03716$) в сравнении с теми, у кого сохранялись периодические колебания АД в анамнезе.

Прогностическая способность МВ в отношении рецидивирования невеннозависимой ФП

Для выявления способности МВ прогнозировать рецидивы ФП проведен однофакторный и мно-

Таблица 3

Анализ корреляционных связей между ИМТ и уровнем МВ в сыворотке крови

Переменная	Коэффициент корреляции Спирмена	p-значение
FGF2	-0,3318	0,003
ФНОα	0,2911	0,011
ТИМП1	0,274	0,0166
ММР9	0,2678	0,019
TGFβ1	0,2609	0,023
FABP3	-0,1725	0,136
ИЛ 1β	-0,1199	0,302
вчСРБ	0,1048	0,315
NTproBNP	-0,0651	0,533
ММР3	0,0487	0,676
ММР1	0,0462	0,692
NTproBNP 12 мес.	0,0339	0,755

Таблица 4

Анализ предиктивной способности МВ, белков системы протеолиза в отношении рецидивов ФП (однофакторная и многофакторная модели)

Однофакторная модель		
Переменная	ОР	p-значение
вчСРБ	0,99415	0,738
NTproBNP	1,00053	0,009
ММР9	0,99965	0,772
ММР1	2,52984	0,207
ММР3	0,99469	0,300
TGFβ1	1,07669	0,598
ТИМП1	0,99995	0,956
FGF-2	0,99321	0,690
FABP3	0,97004	0,723
ИЛ 1β	0,89218	0,672
ФНОα	1,00073	0,998
Многофакторная модель		
NTproBNP	1,0008128	0,00984
ММР9	0,9984449	0,23160
ММР1	5,1310119	0,06446

гофакторный регрессионный анализ Кокса. Первоначальный однофакторный анализ продемонстрировал достоверное негативное прогностическое значение исходного уровня NTproBNP (отношение рисков (ОР) 1,00053, $p=0,00935$). Учитывая полученное значение ОР, можно говорить о том, что риск рецидива повышается в 1,054 раза при повышении уровня NTproBNP в сыворотке крови на 100 пг/мл. Для остальных параметров достоверного влияния на прогноз рецидива в послеоперационном периоде выявлено не было (таблица 4). Для уточнения прогностической ценности показателя NTproBNP была построена многофакторная модель (таблица 4) с весьма схожими результатами.

Таблица 5

Определение численности выборки

Переменная	Мощность — 0,5	Мощность — 0,6	Мощность — 0,7	Мощность — 0,8	Мощность — 0,9
NTproBNP 12 мес.	36	46	58	74	99
MMP3	117	149	187	238	318
NTproBNP	161	205	258	328	440
FGF-2	1001	1276	1608	2045	2737
TGFβ1	1013	1291	1627	2069	2769
ИЛ 1β	1380	1759	2216	2818	3773
FABP3	2075	2646	3333	4239	5674
вчСРБ	2894	3691	4650	5913	7916
MMP9	3240	4132	5205	6619	8861
ТИМП1	>10000	124433	156776	199369	266898
ФНОα	36525186	46578035	58684968	74628364	99906205

В ходе проведения расчетов необходимого числа пациентов для анализа потенциальной предиктивной способности МВ в отношении выделения венозависимой и невеннозависимой ФП (таблица 5), наименьшее значение числа выборки при мощности 0,7 выявлено для таких показателей, как NTproBNP (n=187) и MMP3 (n=258).

Обсуждение

В работе изучали влияние ряда МВ и показателей системы протеолиза внеклеточного матрикса на дальнейшее рецидивирование фибрилляторной активности у пациентов, которым выполнена катетерная изоляция устьев ЛВ. В ходе проведенного анализа на когорте пациентов, перенесших криобаллонную абляцию ФП (n=100), выявлено, что только увеличение уровня NTproBNP снижало потенциальную эффективность проведенного лечения.

В литературе имеются работы, которые подтверждают эту гипотезу. Так, риск выявления бессимптомной фибрилляторной активности достоверно выше у пациентов с исходно повышенным уровнем NTproBNP [5].

Касательно белков системы протеолиза внеклеточного матрикса в литературе представлено множество небольших исследований, демонстрирующих разной силы связь МВ с сопутствующей патологией и формой ФП. Однако крупных проспективных исследований, выявляющих достоверную связь какого-либо маркера с рецидивированием ФП, нет. В недавно завершеном исследовании Баталова Р. Е. и др. [2] в результатах и выводах авторы указали, что концентрация MMP1, ТИМП1, FGF-2 повышена вне зависимости от формы ФП, а более высокие значения MMP3 выявлялись у пациентов с длительной персистенцией ФП. Более того, в выводах авторы отмечают, что увеличение концентрации MMP1 >1,93 нг/мл является предиктором рецидива ФП после радиочастотной абляции (ОР 1,009; p=0,051).

В ряде исследований было показано, что ФНОα активирует миофибробласты и секрецию ими MMP2 и MMP9, что, в свою очередь, активирует продукцию коллагена [6]. Более того, было показано, что введение антител к ФНОα ингибирует процесс образования коллагена [7]. Роль остальных медиаторов воспаления в генезе ремоделирования миокарда изучена недостаточно, однако, повышение уровня вчСРБ, высокочувствительного белка-27 и ИЛ-6, а также снижение уровня ИЛ-18 коррелирует с увеличением ЛП [8, 9].

В связи с отсутствием в литературе данных, касающихся уже выполненных крупных исследований, и невозможностью сравнить полученные нами результаты по МВ с данными других авторов, мы рассматриваем наше исследование как пилотное для планирования проверки предиктивной способности параметров крови в отношении выявления на дооперационном этапе пациентов с невеннозависимой ФП.

С этой целью рассчитали необходимую выборку для достижения приемлемой мощности следующих исследований (70%) (таблица 5). Наименьшие требования по числу пациентов получились по NTproBNP и MMP3. Считаем наиболее целесообразным в следующих исследованиях делать упор именно на эти параметры и проводить проверку их прогностической способности в качестве возможных предикторов наличия невеннозного субстрата аритмии и, соответственно, ее потенциального рецидивирования после успешной изоляции ЛВ. Выполненных ранее работ, подтверждающих корреляционную связь уровня MMP3 и риска развития фибрилляторной активности, найти не удалось, однако имеются данные о повышенном риске рецидивирования аритмии после электрической кардиоверсии у больных с повышенной экспрессией генов MMP3 с аллелями 5A и 1G в сравнении с группой, у которых такая экспрессия не обнаружена.

В настоящей работе проанализировано наличие корреляции между МВ и сопутствующей патологией

(ожирение, гипертоническая болезнь, нарушения углеводного обмена); выявлено достоверно более высокое значение вЧСРБ у пациентов с СД ($p=0,0396$) и с НТГ ($p=0,0079$). У пациентов с ожирением обнаружено достоверно более высокий уровень FGF-2 ($p=0,04938$), а повышение концентрации некоторых МВ коррелировало с высоким ИМТ (таблица 2). Подтверждения гипотезы о связи между клиническими состояниями, определяемыми как факторы риска развития ФП, (ожирение, СД, метаболический синдром и другие) и системным воспалительным процессом, многократно отражены в литературе. Так, в одном из исследований были получены данные о том, что эпикардиальный жир может поддерживать ФП посредством выработки паракринных воспалительных медиаторов [10, 11]. Избыток свободных жирных кислот у пациентов с ожирением индуцирует скопление липидов в пределах кардиомиоцитов и апоптоз этих клеток, что также может стать триггером для регионального воспаления [12]. Клеточный стресс, обусловленный продукцией высокорекреационноспособных форм кислорода, может быть спровоцирован гипертонией у пациентов с ФП [13], которые могут также стимулировать передачу сигнала, увеличивая, тем самым, выработку провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α [14].

Литература/References

- Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous Initiation of Atrial Fibrillation by Ectopic Beats Originating in the Pulmonary Veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659-66. doi:10.1056/NEJM199809033391003.
- Dedkova AA, Suslova TE, Kologrivova IV, et al. Inflammation factors and markers of myocardial damage in atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology.* 2010;60:49-53. (In Russ.) Дедкова А.А., Сусллова Т.Е., Кологривова И.В. и др. Факторы воспаления и маркеры повреждения миокарда при фибрилляции предсердий. *Вестник аритмологии.* 2010;60:49-53.
- Hsieh FY, Lavori W. Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Control Clin Trials.* 2000;560:552-60. doi:10.1016/S0197-2456(00)00104-5.
- Qiu W, Chavarro J, Lazarus R, et al. PowerSurvEpi: Power and Sample Size Calculation for Survival Analysis of Epidemiological Studies. R package version 0.1.0. 2018. <https://CRAN.R-project.org/package=powerSurvEpi>.
- Chua W, Purmah Y, Cardoso V, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2019;21;40(16):1268-76. doi:10.1093/eurheartj/ehy815.
- Liew R, Khairunnisa K, Gu Y, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate. *Circ J.* 2013;77(5):1171-9. doi:10.1253/circj.cj-12-1155.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 2000; 97;23:12746-51. doi:10.1073/pnas.97.23.12746.
- Luan Y, Guo Y, Li S, et al. Interleukin-18 among atrial fibrillation patients in the absence of structural heart disease. *Europace.* 2010;12(12):1713-8. doi:10.1093/europace/euq321.
- Psychari SN, Apostolou T, Sinos L, et al. Relation of elevated C-reactive protein and interleukin-6 levels to left atrial size and duration of episodes in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2005;95(6):764-7. doi:10.1016/j.amjcard.2004.11.032.
- Nagashima K, Okumura Y, Watanabe I, et al. Does location of epicardial adipose tissue correspond to endocardial high dominant frequency or complex fractionated atrial electrogram sites during atrial fibrillation? *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2012;5:676-83. doi:10.1161/CIRCEP.112.971200.
- Kanazawa H, Yamabe H, Enomoto K, et al. Importance of pericardial fat in the formation of complex fractionated atrial electrogram region in atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2014;174:557-64. doi:10.1016/j.ijcard.2014.04.135.
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006;113:898-918. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016.
- Zhang J, Youn J, Kim Y, et al. NOX4-dependent hydrogen peroxide overproduction in human atrial fibrillation and HL-1 atrial cells: relationship to hypertension. *Front Physiol.* 2012;3:140. doi:10.3389/fphys.2012.00140.
- Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2009;81:457-64. doi:10.1093/cvr/cvn335.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым с включением ограниченного количества пациентов. Ограничение по численности выборки связано с невозможностью заранее спрогнозировать необходимую мощность выборки из-за отсутствия ранее проведенных крупных исследований, демонстрирующих достоверную взаимосвязь между МВ и клиническими исходами криоаблационной изоляции устьев ЛВ. С учетом этого наше исследование выполнено как пилотное для оценки базового уровня МВ у пациентов с ФП и оценки необходимости дальнейшего изучения МВ как предикторов невеннозависимой ФП.

Заключение

Таким образом, из полученных в исследовании данных очевидно, что роль МВ в патогенезе ФП должна изучаться с учетом полученных рекомендаций о численности выборки для выявления их предиктивной способности относительно рецидивов ФП у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.