

Снежицкий В.А.<sup>1</sup>, Яцкевич Е.С.<sup>1</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>1</sup>, Долгошей Т.С.<sup>2</sup>, Рубинский А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Гродненский областной клинический кардиологический центр, Гродно, Беларусь

Snezhitskiy V.<sup>1</sup>, Yatskevich E.<sup>1</sup>, Doroshenko E.<sup>1</sup>, Dolgoshej T.<sup>2</sup>, Rubinskij A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>Grodno Regional Clinical Cardiology Center, Grodno, Belarus

## Взаимосвязь гомоцистеина, пролина и глицина со структурно-функциональным ремоделированием миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий

The relationship between homocysteine, proline, glycine with structural and functional myocardial remodeling in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation

### Резюме

**Цель.** Изучить взаимосвязи уровней гомоцистеина (Hcy), пролина (Pro), гидроксипролина (Hpro) и глицина (Gly) у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами фибрилляции предсердий (ФП) различной частоты и давности, а также их влияния на структурное ремоделирование миокарда.

Обследованы 75 пациентов с ФП на фоне сердечно-сосудистой патологии и 19 пациентов с различными формами ишемической болезни сердца (ИБС) и/или артериальной гипертензией (АГ) без эпизодов ФП в анамнезе. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии с использованием расчетных формул, характеризующих структуру и функцию левого предсердия (ЛП). Также определяли содержание в крови Hcy, Pro, Hpro и Gly.

**Результаты.** У пациентов с ФП уровень общего Hcy не только оказался значимо выше, но и был ассоциирован с частотой и давностью возникновения ФП, причем его уровень в группе с персистирующей формой ФП коррелировал с размером ЛП и содержанием уровня Pro. Уровни значений Pro, Hpro и Gly у пациентов 1–3-й групп не различались, однако при корреляционном анализе была выявлена взаимосвязь между уровнем Pro и эхо-показателями ЛП в группе с персистирующей формой ФП.

**Выводы.** Уровень Hcy может быть использован в качестве дополнительного маркера развития структурно-функционального ремоделирования миокарда у пациентов с ФП, в особенности при персистирующей форме. Также выявлено, что уровень Hcy ассоциирован с частотой и давностью возникновения ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, гомоцистеин, пролин, гидроксипролин, глицин, фиброз, левое предсердие, эхокардиография, структурно-функциональное ремоделирование.



**Resume**

**Purpose.** Study was to investigate the relationship between the levels of homocysteine (Hcy), proline (Pro), hydroxyproline (Hpro) and glycine (Gly) in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation (AF) of varying frequency and duration, as well as its influence on the structural myocardial remodeling.

The study included 75 patients with AF with cardiovascular disease, and 19 patients with various forms of ischemic heart disease and/or arterial hypertension (AH) without AF episodes in history. Structural and functional condition of the heart was assessed by conducting a two-dimensional transthoracic echocardiography using the calculation formulas that characterize the structure and function of the left atrium (LA). Was also measured blood levels of homocysteine (Hcy), proline (Pro), hydroxyproline (Hpro) and glycine (Gly).

**Results.** In patients with AF total Hcy level was not only significantly higher, but was associated with the frequency and duration of AF, while the level in the group with persistent AF correlated with the size of the LP and content level Pro. The level of Pro, Hpro and Gly did not differ significantly between patients of the groups 1-3. However, there were found high levels of Pro and its associations with LA indicators in the group with persistent AF.

**Conclusions.** The level of Hcy can be used as an additional marker of structural and functional remodeling of the myocardial in patients with AF, especially in persistent form. The level of Hcy is correlated with the frequency and duration of AF.

**Keywords:** Atrial fibrillation, homocysteine, proline, hydroxyproline, glycine, fibrosis, left atrium, echocardiography, structural and functional remodeling.

■ **ВВЕДЕНИЕ**

Фибрилляция предсердий (ФП) в настоящее время является наиболее распространенной формой аритмии, частота случаев которой закономерно увеличивается с возрастом [1–3]. ФП ассоциирована с целым рядом сердечно-сосудистых состояний, которые являются доказанными факторами риска развития и прогрессирования аритмии: артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), клапанной патологией сердца, кардиомиопатией, ишемической болезнью сердца (ИБС) [6–8]. В связи с увеличением продолжительности жизни, улучшением показателей выживаемости у больных с ИБС, ХСН, АГ очевидным будет увеличение распространенности ФП в будущем. Данный вид аритмии накладывает существенное бремя расходов на систему здравоохранения из-за высокой распространенности [9].

Проблема выделения лиц с повышенным риском возникновения пароксизмальных нарушений ритма сердца тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза. Как известно, аритмические осложнения обычно возникают у пациентов, у которых имеет место структурная перестройка миокарда, чаще всего связанная с ИБС, поэтому и изучение механизмов нарушений сердечного ритма, протекающих на фоне ИБС, вызывает особый интерес в связи с их потенциальной опасностью для жизни больного [10]. Однако у 20–50% больных ФП не ассоциируется с другими заболеваниями

Фибрилляция предсердий – прогрессирующее заболевание, приводящее к неблагоприятным клиническим исходам, таким как хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и тромбоэмболические осложнения, среди которых особенно стоит выделить ишемический инсульт [4, 5].

сердца. Одной из важных клинических особенностей этой аритмии является тенденция перехода ее со временем в персистирующую и хроническую. Как следствие этого, восстановление и удержание синусового ритма фармакологическими или электрическими методами становится тем сложнее, чем дольше ФП существует. Термин «ремоделирование» означает электрофизиологические и структурные изменения, способствующие поддержанию и повторному возникновению ФП. Первые связаны с изменением электрических свойств предсердий, а структурное ремоделирование, как показано на основе данных экспериментальных моделей, ассоциируется с изменениями в ткани и клеточной архитектуре. Вместе указанные механизмы повышают возможность образования в предсердиях множественных петель возбуждения, обуславливают частую активацию предсердий и дисперсию рефрактерности [11].

Наличие ФП в анамнезе приводит к инсультам кардиоэмболической природы в 45% случаев, а 15% приходится на долю инфаркта миокарда с тромбозом полости левого желудочка, что позволяет рассматривать ФП как весьма значимый причинный фактор кардиогенных тромбоэмболий, достаточно распространенных проявлений артериальных тромбозов. Идентификация дополнительных факторов риска тромбоэмболии способствует выработке более действенных дифференцированных подходов к ее профилактике. Пока, однако, приходится констатировать, что, несмотря на большое количество публикаций по этой теме, в литературе слишком часто встречаются взаимоисключающие оценки степени тромбоопасности многих факторов. В том числе это касается гипергомоцистеинемии (ННсу) в провоцировании сердечно-сосудистых и тромботических осложнений [12].

В последние годы появились многочисленные данные, указывающие на Нсу как на независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [13]. При обнаружении повышенного содержания Нсу рекомендуется исследовать параллельно концентрацию креатинина, ТТГ, фолиевой кислоты, витамина В12 для установления возможной причины гипергомоцистеинемии и проведения адекватного лечения.

Обсуждаются возможные патогенетические механизмы влияния Нсу на сосудистую стенку: нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, окислительный стресс, способствующий перекисному окислению белков и липидов за счет увеличения продукции супероксиддисмутазы, а также усиление тромбогенеза и коагуляции [14–16].

Одним из наиболее значимых механизмов, через который реализуется действие всех факторов риска развития ИБС, признана эндотелиальная дисфункция. В современной фундаментальной кардиологии ключевая роль в запуске эндотелиальной дисфункции отводится окислительному стрессу – процессу, заключающемуся во внутриклеточном накоплении свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на целостность и функционирование эндотелиоцита. Иницируют эти процессы известные факторы риска развития ИБС. Данные одного из крупнейших исследований ВОЗ – MONICA, охватившего 38 популяций в 21 стране мира, показали, что классические факторы риска (курение, систолическое АД, избыточный вес и гиперхолестеринемия)

По данным клинических исследований, увеличение концентрации Нсу в плазме на 5 мкмоль/л увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности в 1,3–1,7 раза. Снижение повышенного уровня Нсу в плазме может предотвращать возникновение сердечно-сосудистых осложнений.

не могут полностью объяснить динамику сердечно-сосудистых осложнений, так как их распространенность достигает 15% у женщин и 40% у мужчин [17].

Значение повышения уровня Нсу изучали применительно к отдельным звеньям патогенеза ФП.

Ввиду плейотропности эффектов Нсу и взаимозависимости физиологических и патологических процессов в сердечно-сосудистой системе вопрос о том, в какой степени связь Нсу–ФП является прямой, причинно-обусловленной либо же порожденной совпадением вследствие наличия у пациентов сочетанной патологии, открыт по сегодняшний день [18]. Среди многообразия патогенетических связей между уровнем Нсу и данной аритмией целесообразно выделить ряд направлений. В целом негативные эффекты Нсу при ФП обусловлены теми же механизмами, что и при другой сердечно-сосудистой патологии, а именно образованием Нсу-тиолактона, который обладает способностью к посттрансляционной модификации лизиновых остатков белков. Кроме того, общеизвестен факт связи Нсу с белками посредством неферментативного образования дисульфидных мостиков пропорционально его уровню, что в условиях ННсу также может вести к нарушению функционирования белков [18, 19].

О взаимосвязи ФП и Нсу свидетельствует и тот факт, что в условиях ННсу развивается структурное ремоделирование миокарда по причине повышения экспрессии матриксных металлопротеиназ – ферментов, которые обуславливают изменение состава внеклеточного матрикса как результат повышения синтеза коллагена в интерстиции миокарда, таким образом формируя его электрическую гетерогенность, «островковый» фиброз, дилатацию камер, что является морфологическим субстратом для возникновения аритмий [20, 21].

В целом данные относительно прогноза ФП и уровня Нсу разнятся. Среди пациентов Framingham Heart Study ( $n=3120$ , средний возраст  $58,4 \pm 9,7$  года, 54% женщины) за 9,7 года (от 0,05 до 12,8 года) у 209 из них были зарегистрированы эпизоды ФП (из них 40% женщины), однако различия в уровне Нсу у пациентов с аритмией и без нее отсутствовали ( $9,0$  ( $7,4-11,0$ ) и  $9,8$  ( $8,2-12,3$ ) мкмоль/л соответственно), связь с риском развития ФП не была показана ( $OR=1,08$  (95% ДИ  $0,94-1,24$ ),  $p=0,28$ ) [22, 23]. В результате анализа данных М.С. Дещко получили, что уровень общего Нсу у пациентов с ФП не отличался от такового у пациентов с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но без данной аритмии [24].

В исследовании М. Shimano et al. [25] у пациентов с персистирующей ФП перед проведением им процедуры радиочастотной абляции выявлены значения Нсу, превышающие таковые в группе с пароксизмальной формой и группе сравнения ( $12,7 \pm 4,3$ ;  $10,4 \pm 3,6$ ;  $9,6 \pm 3,6$  мкмоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). У пациентов с пароксизмальной ФП значения Нсу были сравнимыми с таковыми без анамнеза аритмии. В течение периода наблюдения  $2,1 \pm 1,5$  года у 15 из 62 пациентов имел место рецидив ФП, а у 6 пациентов развились различные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт и т.д.). При этом уровень Нсу не различался в подгруппах без рецидивов и с таковыми ФП ( $11,8 \pm 6,2$  против  $10,8 \pm 3,9$  мкмоль/л), тогда как у пациентов

В литературе имеются данные о связи между процессами фиброза и повышением содержания Hpro, ассоциированного с HNCy [26].

с сердечно-сосудистыми событиями исходно имела место значимая HNCy ( $16,9 \pm 8,9$  против  $10,4 \pm 3,5$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ).

В указанном исследовании [25], кроме того, была показана корреляция между уровнем Hcy и размером ЛП ( $r = 0,30$ ,  $p < 0,01$ ), а также C-концевым тепопептидом коллагена 1-го типа ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,001$ ) – маркером дегградации коллагена 1-го типа.

**Пролин (Pro)** – одна из двадцати протеиногенных аминокислот. Считается, что пролин входит в состав всех белков всех организмов. Особенно богат пролином основной белок соединительной ткани – коллаген. Поскольку Pro служит предшественником Hpro, то обе аминокислоты рассматривают как принадлежащие к глутаматному семейству аминокислот. Гидроксипролин (Hpro) содержится в тканях практически только в составе коллагена, на долю которого приходится большая часть белка в организме млекопитающих. В коллагене одна треть аминокислотных остатков приходится на Gly и еще одна треть – на Pro и Hpro. Hpro, представленный в коллагене весьма большим числом остатков, стабилизирует тройную спираль коллагена по отношению к действию протеаз. Гидроксирование Pro катализируется пролилгидроксилазой – ферментом, находящимся в микросомальной фракции многих тканей – кожи, печени, легких, скелетной мышцы, гранулирующих раневых поверхностей, а также сердца.

## ■ ЦЕЛЬ

Изучить связи Hcy, Pro, Hpro и Gly со структурным ремоделированием миокарда у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП различной частоты и давности, сопровождающимися ИБС и/или АГ.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения нарушений ритма Гродненского областного клинического кардиологического центра было обследовано 75 пациентов с ФП (59 мужчин, 16 женщин) – из них первую группу составили 48 пациентов с пароксизмальной формой ФП (64%), средний возраст – 55,5 (50; 63,5) года, вторую группу – 27 пациентов с персистирующей формой ФП (36%), средний возраст – 52,5 (46; 61) года – на фоне различной сердечно-сосудистой патологии, без выраженного структурного поражения миокарда. С целью сравнительной оценки изучаемых нами показателей сформирована третья – контрольная группа, составившая 19 пациентов, средний возраст которых – 56 (49,0; 61,0) лет, с различными формами ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе. В исследование не включали пациентов с тиреотоксикозом, острым нарушением мозгового кровообращения, острым инфарктом миокарда, острым миокардитом, сердечной недостаточностью – ФК 3-й стадии и выше (по NYHA), хронической почечной недостаточностью, сахарным диабетом, некомпенсированными сопутствующими заболеваниями, беременными. Также были исключены пациенты с заболеваниями, которые приводят к нарушению обмена Hcy и повышению уровня общего плазменного Hcy (B12-дефицитная анемия, лейкозы, почечная недостаточность, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), больные, принимавшие препараты, ведущие к повышению уровня общего плазменного Hcy (ме-

тотрексат, сульфасалазин, фенитоин, циклоспорин). Кроме того, обследованию не подлежали лица, принимавшие на момент обследования и в течение 6 предыдущих месяцев препараты, снижающие уровень Нсу (витамины В6, В12, фолиевая кислота).

Следует отметить, что ряд пациентов до включения в протокол исследования получали гипотензивную (лизиноприл, эналаприл, бисопролол, метопролол и др.) и антиаритмическую терапию (амиодарон, соталол, этаизин), однако лечение имело эпизодический характер. Во время пребывания в стационаре терапия пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП соответствовала стратегии контроля ритма с назначением антиаритмических препаратов II либо III классов. Пациентам группы 2 выполняли электрическую кардиоверсию.

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ультразвуковой системе Philips, IE-33 с помощью широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией PureWave Crystal (монокристалл) с расширенной частотной полосой от 1 до 5 МГц. Кроме стандартных эхо-показателей, изучались показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП: ударный объем, объем, индекс объема, фракция выброса ЛП для двух- и четырехкамерной позиций, бипланового метода, метода площадь–длина, а также показатели ЛП (длина, площадь, объем) в двух- и четырехкамерной позициях в систолу и диастолу ЛЖ. Расчет производился по формулам оценки параметров ЛП [27].

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

Также во время курса стационарного лечения в плазме венозной крови определяли общий Нсу. Забор крови производили натощак, в одноразовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом в необходимой пропорции, перемешивали и центрифугировали в течение 15 мин на 3000 оборотах в минуту, отбирали и замораживали при температуре –

**Таблица 1**  
**Характеристика исследуемых групп пациентов**

Параметры		1-я группа (n=48)	2-я группа (n=27)	3-я группа (n=19)	
Возраст, лет		55,5 (50; 63,5)	52,5 (46; 61)	56 (49; 61)	
Пол (м), n (%)		37 (77,08%)	22 (81,48%)	12 (63,16%)	
АГ, n (%)	Нет АГ, n (%)	9 (18,75%)	5 (18,52%)	2 (10,53%)	
	1 ст., n (%)	13 (27,08%)	6 (22,22%)	3 (15,79%)	
	2 ст., n (%)	24 (50%)	27 (59,26%)	13 (68,42%)	
	3 ст., n (%)	2 (4,17%)	–	1 (5,26%)	
ИБС, n (%)	Нет ИБС, n (%)	7 (14,58%)	6 (22,22%)	5 (26,32%)	
	ИБС: атеросклер. к-з, n (%)	ФК 1, n (%)	1 (2,08%)	3 (11,11%)	3 (15,79%)
		ФК 2, n (%)	16 (33,33%)	6 (31,58%)	2 (7,41%)
		ФК 3, n (%)	–	4 (21,05%)	–
	СН	–	–	–	
ХСН (ФК 1 и 2 по NYHA), n (%)		35 (72,92%)	26 (96,3%)	14 (73,68%)	

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

Параметры		1-я группа (n=48)	2-я группа (n=27)	3-я группа (n=19)
ЛП, двухкамерная позиция, мм		38,0 (36,0; 40,0)*	41,0 (38,0; 43,0)*	36,0 (35,0; 37,0)
Ударный объем ЛП, мл	LA SV 4	35,05 (27,89; 43,12)	27,74 (17,68; 36,78)#	35,50 (22,89; 44,57)
	LA SV 2	32,00 (26,00; 39,00)	30,00 (19,00; 35,50)	37,50 (27,00; 43,00)
	LA SV BP	34,66 (26,90; 39,82)	28,63 (24,25; 35,50)	35,39 (26,35; 44,00)
	LASV(A-L)	36,50 (29,60; 44,50)	30,10 (23,45; 36,85)#	43,10 (29,00; 46,90)
Объем ЛП, мл	LA V BPs	70,55 (54,70; 81,00)	75,21 (62,75; 91,91)*	58,79 (49,49; 77,60)
	LA V BPD	33,56 (23,34; 39,19)	46,62 (37,64; 55,25)*	25,38 (21,21; 33,60)
	LAVd(A-L)	34,70 (24,70; 42,20)	50,05 (39,80; 58,55)*	26,65 (23,20; 36,20)
	LAVs(A-L)	74,75 (59,20; 84,80)	80,55 (66,10; 93,90)	66,30 (52,00; 76,80)
Индекс объема ЛП, мл/м <sup>2</sup>	LAVsi2	32,75 (27,00; 39,50)	37,10 (28,75; 45,00)	31,00 (26,9; 37,40)
	LAVsi(A-L)	35,10 (28,80; 41,00)	40,60 (31,40; 47,00)*	29,90 (24,90; 40,90)
	LAVsi4	32,50 (27,60; 39,00)	37,65 (30,30; 45,90)	27,0 (26,10; 38,40)
	LAVdi4	14,90 (11,20; 17,70)	23,85 (18,50; 28,70)*	12,90 (8,60; 14,30)
	LAVdiBP	15,80 (11,50; 18,30)	23,95 (18,65; 28,30)*	13,10 (9,50; 16,70)
	LAVsiBP	33,50 (29,00; 38,80)	37,55 (31,40; 45,50)	29,70 (26,80; 38,00)
Фракция выброса ЛП, %	LAEF4	57,15 (46,74; 62,45)	38,28 (25,84; 43,24)*	58,14 (53,70; 67,76)
	LAEF2	51,85 (42,19; 60,67)	39,20 (28,14; 52,47)*	59,56 (54,00; 65,00)
	LAEFBP	53,92 (46,46; 59,78)	37,30 (32,12; 45,76)*	57,44 (52,99; 64,21)
	LAEF(A-L)	54,60 (46,70; 60,60)*	35,05 (30,60; 46,05)*	61,20 (56,60; 65,50)

Примечания:

показатели оценивали только у пациентов при синусовом ритме;

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

# – разница показателей достоверна по сравнению с таковыми у лиц группы с пароксизмальной формой ФП ( $p < 0,05$ ).

Параллельно определяли уровень следующих аминокислот и их продуктов обмена, участвующих в процессах коллагенообразования: Gly, Pro, Hpro.

70 °C 1 мл для последующего хранения и одновременного определения серии проб. Для этого использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP, US), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение осуществляли на колонке Диасорб 130 C16T, 3×250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 17 mM CH<sub>3</sub>COOH, pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30 °C. Детектирование осуществлялось по флуоресценции (379/510 нм). Аминотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбоксиэтил)-фосфина (TCEP) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-диазол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетил цистеин (NAC). Регистрация хроматограмм и их количественная обработка осуществлялись с помощью Agilent ChemStation A10.01 (HP, US) [28].

Общий Hсу включает свободную фракцию и различные его соединения посредством дисульфидных связей (с Cys, Hсу друг с другом, с белками плазмы). Эффекты Hсу обусловлены прежде всего циркулирующим свободным Hсу, однако выделение его в процессе хроматографического исследования невозможно ввиду взаимопереходов Hсу различными фракциями.

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

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа исходных данных получили, что уровень Hcy в контрольной группе составил 6,61 (5,8–8,82) мкмоль/л, что значимо ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в группах 1 и 2 – 9,42 (7,41–11,32) и 9,59 (7,27–12,4) мкмоль/л соответственно, в то время как статистически значимых различий между двумя группами – с пароксизмальной и персистирующей формами ФП – не было выявлено.

Вместе с тем не было выявлено достоверных отличий в показателях уровня Pro, Hpro и Gly у пациентов исследуемых групп, однако имелась тенденция к повышенному содержанию уровня Gly у пациентов с ФП.

При проведении дальнейшего анализа установлена положительная корреляционная связь между уровнем общего Hcy в плазме крови и уровнем Pro в группе 2 ( $r = 0,485$ , ( $p < 0,05$ )), а также уровнем Hcy и показателем размера ЛП в этой же группе ( $r = 0,453$ , ( $p < 0,05$ )) (рис. 1, 2).

Кроме того, была обнаружена средней силы обратная корреляционная связь между уровнем Pro и отдельными эхокардиографическими показателями ЛП в группе 2: показателями ударного объема LA SV 2 ( $r = -0,47$ ), LASV(A-L) ( $r = -0,49$ ), а также фракцией выброса LAEF2 ( $r = -0,56$ ), LAEFBP ( $r = -0,47$ ) и LAEF(A-L) ( $r = -0,62$ ) ( $p < 0,05$ ).

Полученные данные указывают на существование статистически подтверждаемой связи между уровнем Hcy и рецидивами ФП,

**Таблица 3**

**Сравнительная характеристика изучаемых аминокислот у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП/ТП по сравнению с контрольной группой**

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Cys	75,58 (64,59; 97,15)	76,0 (46,61; 91,39)	67,2 (44,99; 79,85)
Hcy	9,42 (7,41; 11,32)*	9,59 (7,27; 12,4)*	6,61 (5,8; 8,82)
Hpro	6,90 (5,37; 10,03)	7,84 (5,79; 9,08)	7,11 (5,87; 9,99)
Pro	94,94 (72,79; 124,14)	91,74 (74,63; 107,37)	97,01 (83,21; 110,48)
Gly	286,73 (226,92; 317,97)	280,59 (239,69; 331,78)	258,44 (225,31; 301,86)

Примечания:

показатели оценивали только у пациентов при синусовом ритме;

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



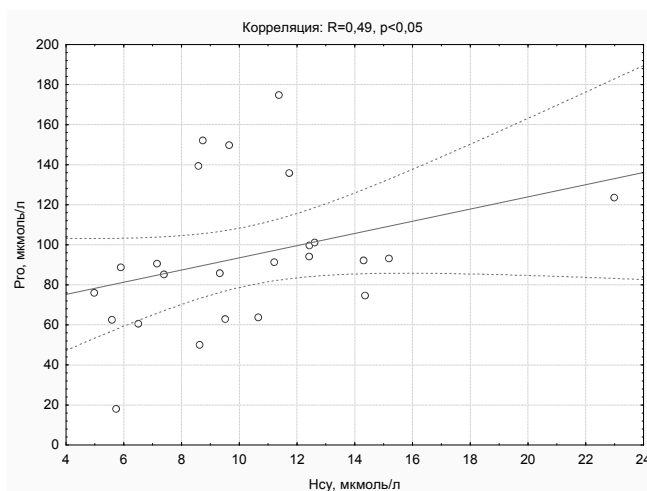


Рис. 1. Корреляция между уровнем общего Hcy и Pro в группе с персистирующей ФП

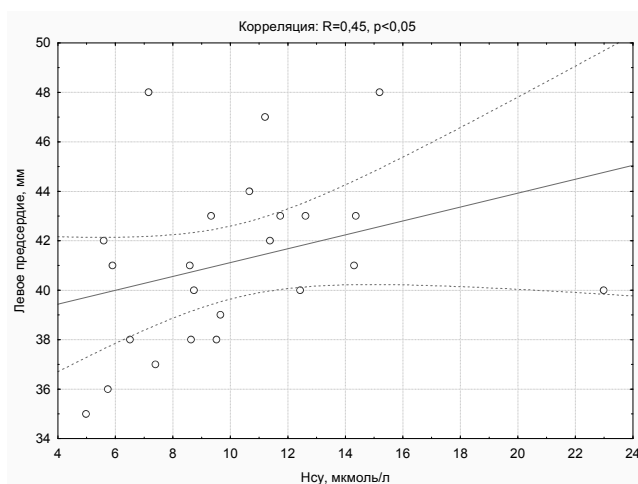


Рис. 2. Корреляция между уровнем общего Hcy и размером ЛП в группе с персистирующей ФП

что позволяет рассматривать повышение уровня Hcy у лиц с ФП как достаточно значимый фактор риска и тромбозов, и структурных изменений в сердце, связанных с его ремоделированием, в частности при персистирующей форме ФП.

Несмотря на отсутствие статистически значимых отличий в показателях уровня Gly между группами, у пациентов с персистирующей формой ФП обнаружены также корреляционные связи между этой аминокислотой и некоторыми эхо-показателями ЛП, а именно: ударного объема – LA SV 4, LA SV BP, LASV(A-L), показателями объема ЛП – LA V BPs, LAVs(A-L), индекса объема ЛП – LAVsIndex2.

**Таблица 4**

**Критерии разделения пациентов на подгруппы в зависимости от частоты и давности существования ФП**

Частота возникновения ФП	Давность ФП
1 – нет ФП	1 – нет ФП
2 – впервые возникшая ФП	2 – впервые возникшая ФП
3 – до 1 раза в год	3 – 6 месяцев – 1 год
4 – 1 раз в 3–6 месяцев	4 – до 4 лет*
5 – более 1 раза в месяц	5 – более 4 лет

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

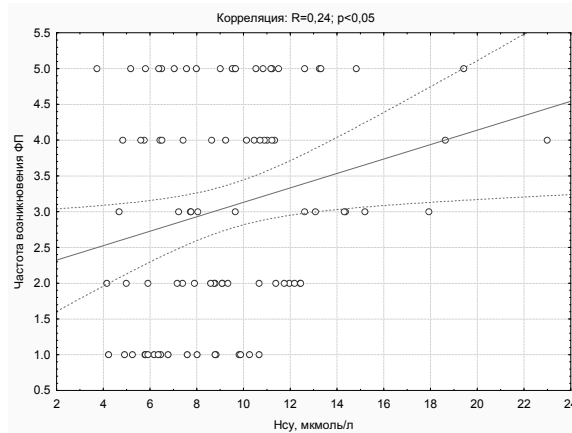
Следующие достоверные корреляции с уровнем Glу выявлены также и в группе контроля: ударного объема – LA SV 4, LA SV 2, LA SV BP, LASV(A-L), объема ЛП – LA V BPs, LA V BPd, LAVd(A-L), LAVs(A-L), индексов объема ЛП – LAVsIndex2, LAVsIndex4, LAVsIndexBP, в то время как никаких ассоциаций между указанными аминокислотами и эхо-показателями ЛП в группе с пароксизмальной формой ФП обнаружено не было.

**Взаимосвязь Нсу и частоты и давности ФП**

В зависимости от частоты и давности возникновения ФП все исследуемые пациенты были разделены на подгруппы (табл. 4).

Установлена положительная корреляционная связь между уровнем общего Нсу и частотой и давностью возникновения ФП (рис. 3, 4). Данная связь имела место в целом, в выборке ( $R=0,24$ ,  $p<0,01$ ). При этом следует отметить, что уровень Нсу не был ассоциирован с данными показателями отдельно в каждой группе.

В настоящее время уровень Нсу у пациентов с ИБС и АГ, осложненными такими нарушениями ритма сердца, как ФП, и цереброваскулярной патологией, а также его взаимосвязь с различными аминокислотами, участвующими в процессах коллагенообразования, находятся в стадии изучения. В дальнейшем это может способствовать не только



**Рис. 3. Корреляция между уровнем общего Нсу и частотой возникновения ФП**

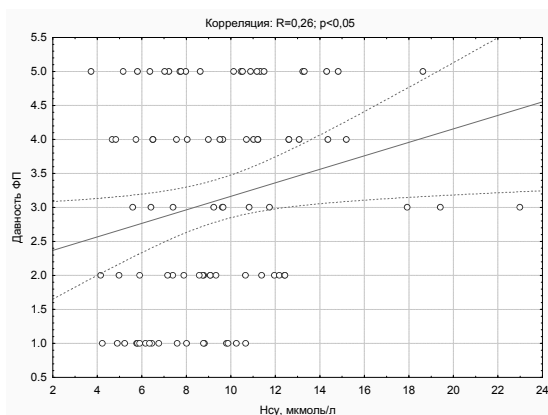


Рис. 4. Корреляция между уровнем общего Hcy и давностью возникновения ФП

своевременному выявлению пациентов с высоким риском рецидивов ФП, но и замедлению процессов фиброза и связанного с ним структурного ремоделирования сердца.

Можно предположить, что при наличии персистирующей формы ФП установленная корреляционная связь между уровнем Hcy, Pго и размерами ЛП объясняется нарушением функционального состояния соединительнотканного матрикса, что может свидетельствовать о более быстром процессе коллагенообразования, а значит, и фиброза, который приводит к структурной перестройке миокарда и ремоделированию сердца, лежащих в основе аритмогенеза. Этот факт влияет на развитие и течение аритмии, способствуя трансформации персистирующей формы ФП в постоянную [20, 21, 26].

Ремоделирование в большей степени развивается при персистирующей форме ФП, поэтому его можно считать компенсаторным явлением на перегрузку давлением со стороны большого круга кровообращения. Этим можно объяснить достоверные различия эхо-показателей при этой форме ФП в отличие от пароксизмальной. Можно предположить, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых не было достоверных различий с эхо-показателями ЛП группы контроля, не в полной мере реализуются механизмы коллагенообразования и фиброза, ведущие к ремоделированию.

Таким образом, можно утверждать, что в условиях более высокого уровня Hcy частота и давность возникновения эпизодов ФП тоже являются факторами, влияющими на процесс ремоделирования сердца. Следовательно, уровни Hcy и Pго могут быть использованы в качестве дополнительного прогностического маркера развития структурно-функционального ремоделирования миокарда в условиях ФП, в особенности при персистирующей форме ФП.

Ограниченность реализации процесса фиброза со стороны ЛП, возможно, играет «сохраняющую» роль для его камеры, предупреждая или оттягивая процессы структурной перестройки миокарда во времени. Вместе с тем нельзя исключить влияние самой аритмии на структуру миокарда [29, 30].

## ■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой ФП, развившейся на фоне АГ и/или ИБС, уровень общего гомоцистеина значимо выше, чем у пациентов с аналогичной сердечно-сосудистой патологией, но без данной аритмии, кроме того, его уровень ассоциирован как с частотой, так и с давностью возникновения ФП.
2. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень общего гомоцистеина ассоциирован с размером левого предсердия и содержанием пролина в плазме.
3. У пациентов с персистирующей формой ФП уровень пролина также ассоциирован с ударным объемом и фракцией выброса ЛП.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. (eds.) (2006) Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, vol. 114, no 119, pp. 25.
2. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. (eds.) (2006) Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*, vol. 27, no 8, pp. 949–953.
3. Snezhitskiy V. (eds.) (2011) Hronotropnaya funkciya serdca [Chronotropic function of the heart]. Grodno: GrGMU. (in Russian)
4. Friberg J., Buch P., Scharling H. (eds.) (2003) Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. *Epidemiology*, vol. 14, pp. 666–672.
5. Nieuwlaat R., Prins M.H., Le Heuzey J.Y. (eds.) (2008) Prognosis, disease progression, and treatment of atrial fibrillation patients during 1 year: follow-up of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *European Heart Journal*, vol. 29, no 9, pp. 1181–1189.
6. Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. (eds.) (2005) Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on atrial Fibrillation. *European Heart Journal*, vol. 26, pp. 2422–2434.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. (eds.) (2010) Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, vol. 12, pp. 1360–1420.
8. Kozłowski D., Budrejko S., LipGrY H. (eds.) (2010) Lone atrial fibrillation: what do we know? *Heart*, vol. 96, pp. 498–503.
9. Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K., (eds.) (2011) The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature. *Europace*, vol. 13, pp. 1375–85.
10. Wolpert C., Kuschyk J., Aramin N. (eds.) (2004) Incidence and electrophysiological characteristics of spontaneous ventricular tachyarrhythmias in high risk coronary patients and prophylactic implantation of a defibrillator. *Heart*, vol. 90, no 6, pp. 667–671.
11. Snezhitskiy V.A. (2004) Fenomen e'lektrofiziologicheskogo remodelirovaniya predserdij i sinusovogo uzla: mehanizmy razvitiya i patogenez [Fenomen of electrophysiological remodeling of the atria and sinus: mechanisms of pathogenesis]. *Klinicheskaya medicina*, vol. 82, no 11, pp. 10–14.
12. Kozlova T. (2005) Znachimost' geneticheskikh narushenij v sisteme gemokoagulyacii i gipergomocisteinemii kak prichinnogo faktora cerebrovaskulyarnyh oslozhnenij u bol'nyh s fibrillyaciej predserdij [The significance of genetic disorders in the coagulation system and hyperhomocysteinemia as a causal factor of cerebrovascular events in patients with atrial fibrillation]. *Nevrologicheskij vestnik*, vol. 1–2, pp. 26–31.
13. Li H. (2002) Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase in vascular endothelial cells: A mechanism for development of atherosclerosis? *Circulation*, vol. 105, pp. 1037–1042.
14. Snezhitskiy V.A., Belyuk N.S., Zuhovickaya E.V. (2014) Aritmii u pacientov s hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu: klinicheskie i biohimicheskie osobennosti [Arrhythmias in patients with chronic heart failure: clinical and biochemical features] Grodno: GrGMU. (in Russian)

15. Rid P.M., Shih J., Cook T.J. (eds.) (2002) Plasma homocysteine concentration, statin therapy, and the risk of first acute coronary events. *Circulation*, vol. 105, pp. 1776–1779.
16. Lang D., Kredan M.B., Lang D., Moat S.J. (2000) Homocysteine – induced inhibition of endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta. Role for superoxide anions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, pp. 367–373.
17. Snezhitskiy V., Pyrochkin V. (2011) *Klinicheskie aspekty gipergomocisteinonii* [Clinical aspects of hyperhomocysteinemia]. Grodno: GrGMU. (in Russian)
18. Kostyuchenko G., Barkagan Z. (2003) Gipergomocisteinemiya i koronarnaya bolezn' serdca kak problema pozhilogo vozrasta [Hyperhomocysteinemia and coronary heart disease as a problem of the elderly]. *Klinicheskaya gerontologiya*, vol. 9, no 5, pp. 9–12.
19. Kostyuchenko G. (2007) Gipergomocisteinemiya: klinicheskoe znachenie, vozrastnye osobennosti, diagnostika i korrekciya [Hyperhomocysteinemia: clinical significance, age characteristics, diagnosis and correction]. *Klinicheskaya gerontologiya*, vol. 4, pp. 32–41.
20. Hunt M.J., Tyagi S.C. (2002) Peroxisome proliferators compete and ameliorate Hcy-mediated endothelial cell activation. *Am J Physiol Cell*, vol. 283, pp. 1073–1079.
21. Bescond A. (1999) Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity. *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 263, pp. 498–503.
22. Schnabel R.B. (2010) Relations of biomarkers of distinct pathophysiological pathways and atrial fibrillation incidence in the community. *Circulation*, vol. 121, no 2, pp. 200–207.
23. Schnabel R.B. (2009) Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort. *Lancet*, vol. 373, pp. 739–745.
24. Deshko M.S. (2011) *Strukturno-funktional'noe sostoyanie arterial'nogo sosudistogo rusla i kislorodtransportnaya funkciya krovi u pacientov s fibrillyaciej predserdij* [Structural and functional state of arterial vascular bed and blood oxygen in patients with atrial fibrillation] (PhD Thesis), Grodno: GrGMU. (in Russian)
25. Shimano M. (2008) Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace*, vol. 10, pp. 961–966.
26. Pentyuk N. (2010) Aktivatsiya pechenochnogo fibrogeneza v usloviyah vysokozhirovoy diety u kryss. Rol' gipergomocisteinonii i vazoaktivnykh mediatorov [Activation of hepatic fibrogenesis in rats with high-fat diet. The role of hyperhomocysteinemia vasoactive mediators]. *Cyberleninka* (electronic journal). *Vestnik problem biologii i mediciny*, no 1. Available at: <http://cyberleninka.ru/article/n/aktivatsiya-pechenochnogo-fibrogeneza-v-usloviyah-vysokozhirovoy-diety-u-kryss-rol-gipergomocisteinonii-i-vazoaktivnykh-mediatorov#ixzz38Uu2eOGC>. pdf (accessed 20.07.2014)
27. Rybakova M., Alehin M., Mit'kov V. (2007) *Prakticheskoe rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike* [Practical guide to echocardiography]. Moscow: Vidar. (in Russian)
28. Deshko M. (2011) *Izmenenie obmena gomocisteina pri fibrillyacii predserdij* [Changing homocysteine exchange in patients with atrial fibrillation]. Proceedings of the conference of students and young scientists dedicated to the memory of Professor M. Sheybak (Belarus, Grodno, April 14–15, 2011 (eds. V. Snezhitskiy), Grodno: Journal GrGMU, pp. 144–145.
29. Brilla C.G., Pick R., Jalil J.E (eds.) (1990) Remodelling of the rat right and left ventricle in experimental hypertension. *Circul res*, vol. 67, pp. 1355–1364.
30. Sribna O.V., Sichov O.S., Gorbas' I.M. (2008) Osoblivosti strukturno-funktional'nogo remodelyuvannya miokarda u pacientiv z fibrillyacieyu i tripotinnyam peredser' [Features of structural and functional remodeling of the myocardium in patients with atrial flutter and fibrillation]. *Ukrains'kij kardiologichnij zhurnal*, vol. 3, pp. 76–81.

---

Поступила в редакцию 13.08.2014

Контакты: ekaterina-yackevich@yandex.ru

(Яцкевич Екатерина Сергеевна – аспирант 1-й кафедры внутренних болезней Гродненского государственного медицинского университета)