

Оригинальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016
УДК 616.12-008.313.2-07:616.153.478.6

Снежицкий В.А.¹, Яцкевич Е.С.¹, Дорошенко Е.М.¹, Смирнов В.Ю.¹, Долгошей Т.С.², Рубинский А.Ю.²

ГОМОЦИСТЕИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРЕДСЕРДНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»; ²УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр», 223009, г. Гродно, Беларусь

Для корреспонденции: Яцкевич Екатерина Сергеевна — ассистент каф.; e-mail: ekaterina-yackevich@yandex.ru

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической значимости и взаимосвязи уровня гомоцистеина (Нсу) со структурно-функциональным ремоделированием предсердий и клиническим течением при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции предсердий (ФП). Обследовано 75 пациентов с ФП на фоне ишемической болезни сердца и/или артериальной гипертензии без выраженных структурных изменений миокарда. Обследованные были разделены на группы: 1-ю группу составили 48 пациентов с пароксизмальной ФП, 2-ю — 27 пациентов с персистирующей ФП. В 3-ю, контрольную, группу включили 19 пациентов с ишемической болезнью сердца и/или артериальной гипертензией 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 Нсу в крови. Частоту рецидивов ФП оценивали через год после госпитализации. Уровень Нсу более 11,2 мкмоль/л был взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (более 40 мм). Значение показателя более 11 мкмоль/л было ассоциировано с большей частотой и более частыми рецидивами ФП.

Выводы. Взаимосвязь уровня Нсу с размером ЛП, частотой и рецидивами ФП через год после госпитализации по поводу ФП свидетельствует о влиянии Нсу на ремоделирование предсердий. Уровень Нсу у пациентов с ФП более 11 мкмоль/л позволяет рассматривать его как прогностический фактор более частого рецидивирования ФП.

Ключевые слова: гомоцистеин; структурно-функциональное ремоделирование; фибрилляция предсердий; фиброз.

Для цитирования: Снежицкий В.А., Яцкевич Е.С., Дорошенко Е.М., Смирнов В.Ю., Долгошей Т.С., Рубинский А.Ю. Уровень гомоцистеина как прогностический маркер ремоделирования предсердий и клинического течения при пароксизмальной и персистирующей формах фибрилляции предсердий. *Клин. мед.* 2016; 94 (1): 16—22. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-16-22.

Snezhitsky V.A.¹, Yatskevich E.S.¹, Doroshenko E.M.¹, Smirnov V.Yu.¹, Dolgoshey T.S.², Rubinsky A.Yu.²

HOMOCYSTEINE AS A PROGNOSTIC MARKER OF ATRIAL REMODELING AND CLINICAL PICTURE IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL AND PERSISTENT FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION

¹Grodno State Medical University; ²Grodno Regional Clinical Cardiological Centre, Grodno, Belarus

The aim of this work was to study prognostic significance of the relationship between the homocysteine level, structural/functional atrial remodeling, and clinical picture of paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation (AF). The study included 75 patients with AF concomitant with coronary heart disease and hypertensive disease without apparent structural changes in myocardium. Group 1 was comprised of 48 patients with paroxysmal AF, group 2 of 27 patients with persistent AF. 19 patients with coronary heart disease and hypertensive disease without AF served as controls. The structural and functional state of the heart was evaluated based on two-dimensional trans-thoracic echocardiography with the use of the formulas for calculating left ventricular characteristics. Blood homocysteine levels were measured. The frequency of AF relapses was determined after an 1 year follow-up. The homocysteine level over 11.2 $\mu\text{mol/l}$ was related to left ventricle enlargement (over 40 mm), high frequency and relapse rate of AF. It is concluded that the relationship between homocysteine levels, left ventricle size, frequency and relapse rate of AF suggests the influence of homocysteine on atrial remodeling. A rise in the homocysteine level above 11 $\mu\text{mol/l}$ should be regarded as a prognostic factor of increased AF relapse rate.

Key words: homocysteine; structural/functional remodeling; atrial fibrillation; fibrosis.

Citation: Snezhitsky V.A., Yatskevich E.S., Doroshenko E.M., Smirnov V.Yu., Dolgoshey T.S., Rubinsky A.Yu. Homocysteine as a prognostic marker of atrial remodeling and clinical picture in patients with paroxysmal and persistent forms of atrial fibrillation. *Klin. med.* 2016; 94 (1): 16—22. DOI 10.18821/0023-2149-2016-94-1-16-22.

Correspondence to: Ekaterina S. Yatskevich — MD; e-mail: ekaterina-yackevich@yandex.ru

Received 03.03.15

Следует признать, что фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой [1]. Согласно статистическим материалам, ФП

регистрируют в общей популяции в 0,4% случаев, у госпитальных больных — в 2—5% случаев [2]. Актуальность проблемы обусловлена тем, что при ФП не только

ухудшается качество жизни больного, снижается толерантность к физической нагрузке, возникает сердечная недостаточность (СН), но и в 5—7 раз чаще наблюдаются инсульты мозга, что, вероятно, и повышает показатели смертности в 1,8—2 раза по сравнению с основной популяцией [3].

Точных данных о распространенности ФП в Республике Беларусь и в России нет, так как она ассоциирована с рядом сердечно-сосудистых заболеваний, на которые в основном ориентирована официальная статистика [4, 5]. Эти заболевания являются доказанными факторами риска развития и прогрессирования ФП. Аритмические осложнения обычно возникают у тех пациентов, у которых имеет место структурная перестройка миокарда, чаще всего связанная с ишемической болезнью сердца (ИБС), поэтому и изучение механизмов нарушений сердечного ритма, происходящих на фоне ИБС, вызывает особый интерес в связи с их потенциальной опасностью для жизни больного [6].

Проблема выделения пациентов с повышенным риском возникновения ФП тесно связана с патофизиологическими механизмами, лежащими в основе аритмогенеза. В качестве таких механизмов рассматриваются острые или хронические гемодинамические, метаболические и электрофизиологические процессы.

Все указанные факторы способны привести к комплексу изменений ткани миокарда предсердий, связанных с электрическим, структурным, сократительным ремоделированием [7], в том числе к вторичным изменениям левого предсердия (ЛП), посредством которых развивается и прогрессирует ФП.

Среди всего многообразия используемых в медицинской науке и практике биомаркеров, позволяющих оценить и прогнозировать рецидивирование при пароксизмальной и персистирующей формах ФП, переход ФП в постоянную форму, а также риски связанных с ней неблагоприятных событий и эффективность лечения, уделяется внимание гомоцистеину (Нсу) [8—10].

Выявлено, что высокий уровень Нсу является независимым модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований показана взаимосвязь уровня Нсу со структурой миокарда, его сократительной функцией и функциональным классом (ФК) СН [11, 12].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов, содержание Нсу в плазме, составляющее 10 мкмоль/л, следует считать пограничным при наличии факторов риска, способствующих развитию гипергомоцистеинемии (синдромы нарушенного пищеварения, почечная недостаточность, прием определенных лекарственных препаратов) [13]. Также разработана шкала зависимости риска развития цереброваскулярных расстройств от концентрации Нсу. У пациентов с концентрацией Нсу более 10,2 мкмоль/л риск развития сосудистых нарушений удваивается. У тех пациентов, у которых содержание Нсу в плазме составляет 20 мкмоль/л или превышает этот показа-

тель, риск повышается в 10 раз по сравнению с таковым у здоровых людей, у которых концентрация Нсу составляет менее 9 мкмоль/л [14].

Существует небольшое количество клинических данных, отражающих взаимосвязь уровня Нсу и ФП. Выявлено, что повышенный уровень Нсу ассоциирован с наличием неклапанной ФП [15]. N. Franjo и соавт. продемонстрировали связь между высоким риском сердечно-сосудистых событий и повышенным уровнем Нсу у пациентов после радиочастотной абляции при ФП. Тем не менее значительной корреляции между исходным уровнем Нсу и рецидивами ФП после успешной радиочастотной абляции не отмечено [16].

Целью настоящего исследования явилось изучение прогностической значимости и взаимосвязи уровня Нсу со структурным ремоделированием предсердий и клиническим течением при пароксизмальной и персистирующей формах ФП.

Материал и методы

На базе отделения нарушений ритма УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр» обследовано 75 пациентов (59 мужчин и 16 женщин) с ФП на фоне ИБС и/или артериальной гипертензии (АГ) без выраженного структурного поражения миокарда. Больные были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 48 (64%) пациентов с пароксизмальной формой ФП, средний возраст которых составил 55,5 (50; 63,5) года, 2-ю группу — 27 (36%) пациентов с персистирующей формой ФП, средний возраст 52,5 (46; 61) года. С целью сравнительной оценки изучаемых нами показателей сформирована 3-я, контрольная, группа, включавшая 19 пациентов с различными формами ИБС и/или АГ без эпизодов ФП в анамнезе, средний возраст которых составил 56 (49,0; 61,0) лет. Пациенты 1-й и 2-й групп были госпитализированы в стационар по поводу нарушения ритма сердца. Критериями исключения были постоянная форма ФП, тиреотоксикоз, острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, острый миокардит, СН II ФК и выше (по NYHA), сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность, некомпенсированные сопутствующие заболевания. В исследование не включались пациенты с заболеваниями, которые приводят к нарушению обмена общего Нсу (V_{12} -дефицитная анемия, лейкозы, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), а также принимавшие препараты, ведущие к повышению уровня Нсу в плазме (метотрексат, сульфасалазин, фенитоин, циклоспорин) или снижающие его уровень в крови (витамины B_6 , B_{12} , фолиевая кислота).

При поступлении в стационар у пациентов 1-й группы восстанавливали ритм с помощью фармакологической кардиоверсии с использованием препаратов I, II либо III класса. У пациентов 2-й группы выполняли электрическую кардиоверсию. Синусовый ритм был восстановлен у всех пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Характеристика обследуемых групп

Показатель	1-я группа (n = 48)	2-я группа (n = 27)	3-я группа (n = 19)
Возраст, годы, Me (25%; 75%)	55,5 (50; 64)	52,5 (46; 61)	56 (49; 61)
Мужской пол	37 (77,1)	22 (81,5)	12 (63,2)
АГ:			
нет АГ	9 (18,8)	5 (18,5)	2 (10,5)
I ст.	13 (27)	6 (22,2)	3 (15,8)
III ст.	24 (50)	16 (59,3)	13 (68,4)
III ст.	2 (4,2)	—	1 (5,3)
ИБС:			
нет ИБС	7 (14,6)	6 (22,2)	5 (26,3)
атеросклеротический кардиосклероз:			
СН I ФК	1 (2,1)	3 (11,1)	3 (15,8)
СН II ФК	16 (33,3)	2 (7,4)	10 (52,6)
ХСН ФК 1	5 (10,4)	8 (29,6)	1 (5,3)

Примечание. ХСН — хроническая СН (с указанием ФК по NYHA). Здесь и в табл. 3 различия показателей статистически недостоверны, в скобках процент.

Таблица 2. Эхокардиографические показатели ЛП и левого желудочка у пациентов исследуемых групп (M±m)

Показатель	1-я группа (n = 48)	2-я группа (n = 27)	3-я группа (n = 19)	p
ЛП				
Систолический размер, мм	38±3*	41±4**	36±2	0,0015
УО, мл	35±10	30±9	35±10	0,15
КДО, мл	70±16	78±18*	61±18	0,10
КСО, мл	34±14	47±18**	26±9	0,0008
Систолический индекс объема, мл/м ²	16±6	24±10**	13±4	0,0005
Диастолический индекс объема, мл/м ²	34±7	39±10	31±8	0,08
ФВ, %	52±11	37±11**	58±7	0,0001
Левый желудочек				
ИММ, г/м ²	118±25	119±22	105±14	0,23
КДО, мл	128±20	131±29	121±26	0,44
КСО, мл	42±10	52±23*	37±9	0,06
УО, мл	84±14	79±14	81±17	0,22
ФВ, %	66±5	61±8**	68±5	0,0027

Примечание. ИММ — индекс массы миокарда; КДО — конечный диастолический объем; КСО — конечный систолический объем. Достоверные различия: * — с показателями у пациентов контрольной группы (p < 0,05); # — с показателями у пациентов с пароксизмальной формой ФП (p < 0,05).

Структурно-функциональное состояние сердца оценивали после успешной кардиоверсии при проведении двухмерной трансторакальной эхокардиографии, используя стандартные позиции на ультразвуковой системе Philips IE-33 при помощи широкополосного фазированного датчика S5-1 с технологией PureWaveCrystal (монокристалл) и расширенной частотной полосой (от 1 до 5 МГц). Кроме стандартных, изучали эхокар-

диографические показатели, характеризующие структуру и функцию ЛП: ударный объем (УО), индекс объема, фракцию выброса (ФВ) ЛП для бипланового метода. Расчет проводили с использованием формул, характеризующих структуру и функцию ЛП [17].

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом. До включения в исследование получено письменное информированное согласие всех участников.

Исходные клинико-anamnestические и эхокардиографические показатели в группах пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Также во время курса стационарного лечения определяли в плазме венозной крови уровень общего Нсу. Забор крови производили натощак в одноразовую вакуумную пробирку с антикоагулянтом в необходимой пропорции, перемешивали и центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, отбирали и замораживали при -70°С 1 мл для последующего хранения и одновременного определения серии проб. Для этого использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф (HPLC Agilent 1100, HP, США), содержащий 4-канальный градиентный насос, термостат колонок, автосамплер и детектор флуоресценции. Разделение осуществляли на колонке диасорб 130 С16Т, 3×250 мм, 7 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 17 мМ CH₃COOH, pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 3% ацетонитрила. Скорость потока 0,6 мл/мин, температура колонки 30°С. Детектирование осуществляли по флуоресценции (379/510 нм). Амиотиолы плазмы крови восстанавливали с помощью трис-(2-карбоксиил)-фосфина (ТСЕР) с последующей дериватизацией 7-флюоробензо-2-оксо-1,3-диазол-4-сульфонатом аммония (SBD-F). В качестве внутреннего стандарта использовали N-ацетилцистеин (НАС). Регистратуру хроматограмм и их количественную обработку осуществляли с помощью Agilent ChemStation A10.01 (HP, США) [18].

В дальнейшем осуществляли динамическое наблюдение за пациентами в течение 11 (8—13) мес путем телефонных собеседований (при необходимости — повторных госпитализаций) с целью выявления количества рецидивов ФП через год после госпитализации (табл. 3).

Данные обрабатывали непараметрическими методами с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0. Соответствие распределения количественных данных закону нормального распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка. В случае нормального распределения данных результаты представляли в виде средней величины и стандарт-

Таблица 3. Анализ частоты рецидивов ФП через год после госпитализации

Частота рецидивов ФП	1-я группа (n = 48)		2-я группа (n = 27)	
	абс.	%	абс.	%
Не было	15	31,25	15	55,56
1 раз	4	8,33	2	7,4
2 раза	4	8,33	—	—
3 раза	7	14,58	2	7,4
4 раза	1	2,08	—	—
5 раз	2	4,16	1	3,7
1 раз в месяц	4	8,33	—	—
1 раз в неделю	8	16,67	2	7,4
Почти каждый день	1	2,08	2	7,4
Переход ФП в постоянную форму	2	4,16	3	11,11

ного отклонения. Количественные данные, распределение которых не являлось нормальным, приводили в виде медианы, 25% и 75% квартилей. Поскольку большинство количественных признаков не подчинялось закону нормального распределения, при сравнении использовали непараметрические методы. Для оценки различий между двумя независимыми группами применен непараметрический *U*-тест Манна—Уитни. Проверку однородности медиан нескольких групп проводили с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела—Уоллиса. Анализ зависимостей между переменными проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При анализе категориальных данных использовали точный двусторонний тест Фишера и критерий χ^2 Пирсона. С помощью анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» определяли, как изучаемые показатели влияют на другие переменные, их иерархию влияния, тем самым оценивая их прогностическое значение [19]. Статистически значимым считали результат при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате анализа исходных данных отметили, что уровень общего Нсу в контрольной группе составил 6,61 (5,8; 8,82) мкмоль/л, что значительно ниже ($p < 0,05$), чем в 1-й и 2-й группах — 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 выявлено (рис. 1).

При проведении дальнейшего анализа у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП установлена положительная корреляционная связь

между уровнем Нсу и размером ЛП ($r = 0,31$, $p < 0,005$), а также УО ЛП — LASV (A-L) ($r = -0,27$, $p < 0,05$).

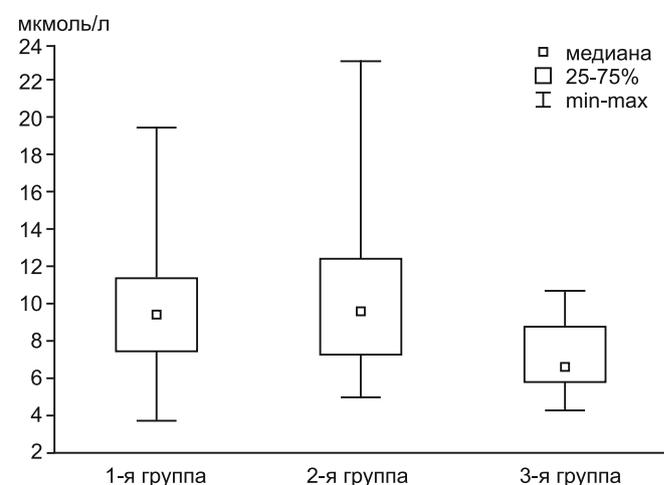
Анализ линейной регрессии также выявил взаимосвязь уровня Нсу и размера ЛП ($B = 0,29$, $p < 0,05$; рис. 2, табл. 4).

На основании этих данных нами выведено регрессионное уравнение для ЛП:

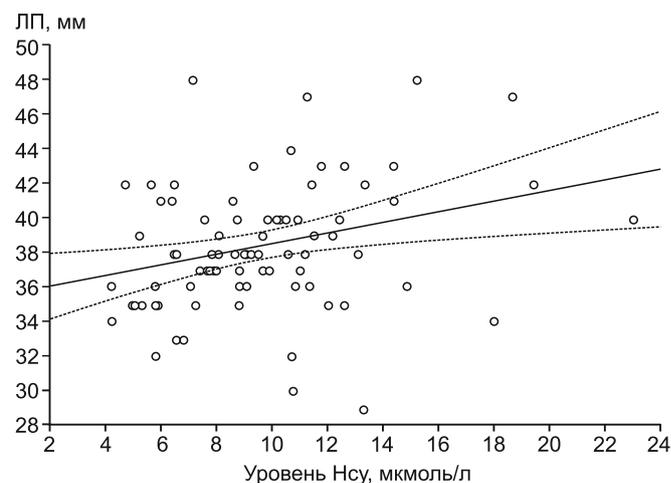
$$\text{ЛП} = 35,42 + 0,31 \times \text{Нсу},$$

где ЛП — систолический размер ЛП, мм; Нсу — уровень гомоцистеина в плазме крови, мкмоль/л; 35,42 — свободный член; 0,31 — *B* — стандартизованный коэффициент регрессии для ЛП.

В результате применения анализа «Обобщенные деревья классификации и регрессии» установлено, что уровень Нсу более 11,2 мкмоль/л взаимосвязан с увеличенным размером ЛП (более 40 мм; рис. 3).

**Рис. 1. Уровень Нсу у пациентов обследуемых групп.**

* — достоверные различия с показателями у обследованных контрольной группы ($p < 0,05$).

**Рис. 2. Взаимосвязь уровня Нсу и размера ЛП.****Таблица 4. Данные линейной регрессии программы Statistica**

Показатель	Beta	Std. Err. of Beta	B	Std. Err. of B	t (81)	p-level
Intercept	—	—	35,42003	1,158858	30,56459	0,000000
Нсу, мкмоль/л	0,287784	0,106411	0,30802	0,113892	2,70447	0,008336

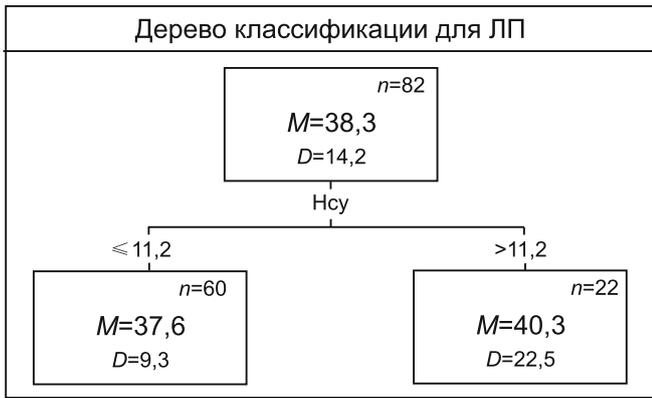


Рис. 3. Классификация размера ЛП в зависимости от уровня Нсу.

M — среднее значение; *D* — дисперсия показателей в выборке.

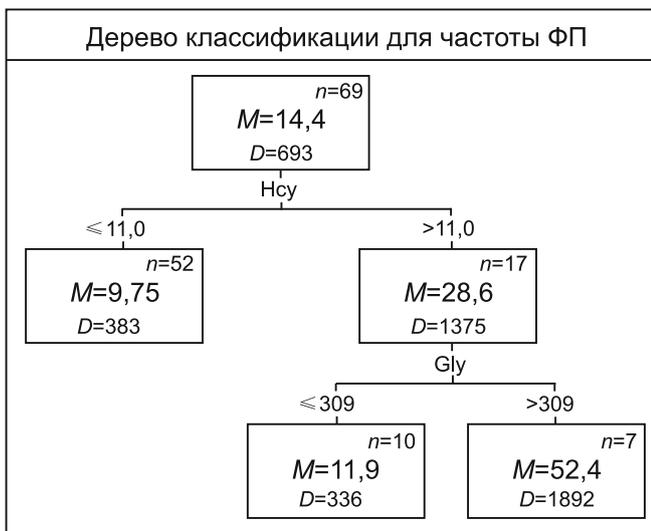


Рис. 4. Классификация частоты ФП в зависимости от уровня Нсу.

Также определена и обратная взаимосвязь, при которой размер ЛП более 39,5 мм ассоциирован с достоверно бóльшим значением Нсу ($M = 8,77$, $D = 7,91$ — для ЛП 39,5 мм и менее; $M = 11,4$, $D = 20,6$ — для ЛП более 39,5 мм).

Следует отметить, что уровень Нсу более 11 мкмоль/л отмечен у 29 (38,7%) пациентов с ФП, причем в 1-й группе доля пациентов с уровнем Нсу более 11 мкмоль/л составила 13 (33,3%), а во 2-й группе — 16 (48,1%; $p = 0,23$).

Дальнейший анализ выявил взаимосвязь уровня Нсу более 11 мкмоль/л со значительным (в 3 раза) повышением частоты ФП (рис. 4).

В соответствии с указанным значением уровня Нсу (11 мкмоль/л) пациенты обследуемых групп как с ФП, так и без нее ($n = 94$) были разделены на 2 подгруппы — А и Б. У абсолютного количества пациентов без ФП уровень Нсу был менее 11 мкмоль/л ($p = 0,005$; табл. 5).

В течение 1 года после госпитализации рецидивы ФП наблюдались у 33 (69%) пациентов с пароксизмальной ФП и у 12 (44%) пациентов с персистирующей ФП ($p = 0,05$). ФП перешла в постоянную форму у 2 (4%)

пациентов с пароксизмальной формой и у 3 (11%) пациентов с персистирующей формой ($p = 0,34$; см. табл. 3).

Оказалось, что количество рецидивов ФП через год после госпитализации также было ассоциировано с уровнем Нсу при условии, что частота рецидивов ФП составляла не более 1 раза в неделю ($B = 0,223$, $p = 0,046$).

Для оценки прогноза влияния уровня Нсу более 11 мкмоль/л на частоту рецидивов ФП через год после госпитализации пациенты с ФП ($n = 75$) были также разделены на подгруппы — А и Б. Более высокая частота рецидивов ФП (1 раз в неделю и более) достоверно (в 3 раза) чаще ($p = 0,03$) наблюдалась у пациентов с исходным уровнем Нсу в плазме более 11 мкмоль/л (табл. 6).

Для оценки прогноза частоты рецидивов ФП через год после госпитализации в зависимости от размера ЛП (40 мм) все пациенты с ФП ($n = 75$) также были разделены на подгруппы — А и Б. У пациентов с ЛП более

Таблица 5. Связь частоты рецидивов ФП с уровнем Нсу

Частота рецидивов ФП	Подгруппа А ($n = 65$)		Подгруппа Б ($n = 29$)		<i>p</i>
	Нсу < 11 мкмоль/л		Нсу > 11 мкмоль/л		
	абс.	%	абс.	%	
Нет ФП	19	29	0	—	0,005
Впервые возникшая ФП	13	20	8	28	NS
До 1 раза в год	7	10	7	24	NS
1 раз в 3—6 мес	12	18	5	17	NS
Более 1 раза в мес	14	21	9	31	NS

Таблица 6. Связь частоты рецидивов ФП с уровнем Нсу через год после госпитализации

Частота рецидивов ФП	Подгруппа А ($n = 46$)		Подгруппа Б ($n = 29$)		<i>p</i>
	Нсу < 11 мкмоль/л		Нсу > 11 мкмоль/л		
	абс.	%	абс.	%	
Не было	20	43	10	34	0,48
До 1 раза в месяц	19	42	7	28	0,14
1 раз в неделю и более	5	11	9	31	0,03
Переход ФП в постоянную форму	7	4	3	10	0,37

Таблица 7. Связь частоты рецидивов ФП с размером ЛП

Частота рецидивов ФП	Подгруппа А ($n = 44$)		Подгруппа Б ($n = 29$)		<i>p</i>
	ЛП < 40		ЛП ≥ 40		
	абс.	%	абс.	%	
Не было	21	48	10	34	0,48
До 1 раза в месяц	18	40	7	28	0,14
1 раз в неделю и более	3	7	9	31	0,03
Переход ФП в постоянную форму	2	5	3	10	0,37

40 мм достоверно (в 4,4 раза) чаще ($p = 0,03$) отмечалась частота рецидивов ФП 1 раз в неделю и более, в то время как размер ЛП менее 40 мм ассоциировался с более низкой частотой рецидивов ФП (табл. 7).

По нашим данным, у пациентов с персистирующей формой ФП такие эхокардиографические показатели ЛП, как систолический размер, систолический объем и индекс объема, а также ФВ, достоверно отличались от таковых у пациентов с пароксизмальной ФП и обследованных контрольной группы без аритмии ($p < 0,05$), тогда как значимые различия показателей в 1-й и 3-й группах были только в показателе систолического размера ЛП. Это свидетельствует, что структурные и функциональные изменения в миокарде предсердий при персистирующей форме ФП выражены в большей степени и являются их патофизиологической адаптацией, что и называется «предсердным ремоделированием».

Значение повышения уровня Нсу изучали применительно к ремоделированию при ФП. Предсердный фиброз при ФП является результатом сложного взаимодействия не только профибротических сигнальных путей [20]. Активация матриксных металлопротеиназ может также оказывать влияние на распад коллагена внеклеточного матрикса [21]. Доказано, что Нсу может регулировать активность матриксных металлопротеиназ 2 и 9 [22], что в свою очередь может привести к структурному и электрическому ремоделированию.

Исследование R. Marcucci и соавт. [23] показало, что пациенты с ФП чаще имеют повышенный уровень Нсу. Авторы установили связь между уровнем Нсу и размером ЛП, а также доказали, что повышенный уровень Нсу является независимым фактором риска развития ишемических осложнений во время пароксизма ФП [23]. В литературе имеются данные о связи процессов фиброза и повышения содержания гидроксипролина на фоне гипергомоцистеинемии [24]. Кроме того, M. Shimano и соавт. [25] в своей работе обнаружили корреляцию между уровнем Нсу и С-концевым телопептидом — маркером дегградации коллагена типа I, который может частично объяснить механизм, ответственный за структурное ремоделирование предсердий, а также взаимосвязь уровня Нсу с размером ЛП.

Установленная в нашей работе взаимосвязь между увеличенным размером ЛП и частотой рецидивов ФП имеет закономерное объяснение. Интерес представляет тот факт, что у пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП с ИБС и/или АГ имеет место не только достоверное повышение уровня Нсу, но и взаимосвязь его уровня более 11 мкмоль/л как с увеличением размера ЛП, так и с количеством рецидивов ФП, тогда как о гипергомоцистеинемии речь идет лишь при уровне Нсу более 15 мкмоль/л.

По результатам наших исследований можно предположить, что уровень Нсу более 11 мкмоль/л, ассоциированный с увеличенным размером ЛП, а также с частотой и количеством рецидивов ФП, связан с процес-

сами структурно-функционального ремоделирования предсердий. Это позволяет рассматривать повышение уровня Нсу более 11 мкмоль/л у пациентов с ФП как прогностический фактор увеличения размера ЛП и более частого рецидивирования ФП.

Выводы

1. У пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой фибрилляции предсердий, развившейся на фоне артериальной гипертензии и/или ишемической болезни сердца, уровень общего гомоцистеина значимо выше, чем у пациентов группы сравнения.

2. У пациентов с фибрилляцией предсердий уровень гомоцистеина более 11,2 мкмоль/л ассоциирован с размером левого предсердия более 40 мм.

3. Значение уровня гомоцистеина более 11 мкмоль/л ассоциировано с втрое большей частотой фибрилляции предсердий.

4. Количество рецидивов фибрилляции предсердий имеет положительную корреляционную связь с уровнем гомоцистеина. Более высокая частота рецидивов отмечена у пациентов с исходным уровнем гомоцистеина в плазме более 11 мкмоль/л.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снежицкий В.А., Пелеса Е.С., Дешко М.С. *Фибрилляция предсердий. Особенности регуляции ритма сердца и транспорта кислорода кровью*. LAP: Lambert Academic Publishing. ISBN: 978-3-659-32591-5; 2013.
2. Camm A.J. et al. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eurpace*. 2012; 14: 1385—413.
3. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 949—53.
4. Мрочек А.Г. и др. Достижения кардиологической службы Республики Беларусь. *Кардиология в Беларуси*. 2012; 4: 8—21.
5. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г., ред. *Кардиология: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
6. Priori S.G., Altiot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (16): 1374—450.
7. Schotten U. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 265—325.
8. Парамонов А.Д., Моисеев С.В., Фомин В.В. и др. Гипергомоцистеинемия и белки острой фазы при различных формах ишемической болезни сердца. *Терапевтический архив*. 2004; 76 (6): 67—70.
9. Потемкин В.В., Кубатиев А.А., Абрамова Е.А. и др. Роль гомоцистеина в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа. *Проблемы эндокринологии*. 2007; 53 (3): 10—3.
10. Зуховицкая Е.В., Снежицкий В.А., Пырочкин В.М., Наумов А.В., Дорошенко Е.М. Значения некоторых биомаркеров при хронической сердечной недостаточности, обусловленной идиопатической дилатационной и ишемической кардиомиопатией. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2009; 3 (27): 68—71.
11. Rodionov R.N., Lentz S.R. The homocysteine paradox. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (6): 1031—3.
12. Снежицкий В.А., Пырочкин В.М. *Клинические аспекты гипергомоцистеинемии: Монография*. Гродно: ГрГМУ; 2011.
13. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis. *New Engl. J. Med.* 1998; 338 (15): 1042—50.
14. Clarke R. et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998; 55 (11): 1449—55.

15. Marcucci R., Betti I., Cecchi E. et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am. Heart J.* 2004; 148: 456—61.
16. Shimano M., Inden Y., Tsuji Y. et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10: 961—6.
17. Lester S.J. et al. Best method in clinical practice and in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 829—32.
18. Nolin T.D. et al. Simultaneous determination of total homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, and glutathione in human plasma by high-performance liquid chromatography: Application to studies of oxidative stress. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 852 (1—2): 554—61.
19. Ruggeri F. et al. *Classification and regression tree methods. Encyclopedia of statistics in quality and reliability.* Wiley; 2008. ISBN: 978-0-470-01861-3.
20. Pellman J., Lyon R.C., Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48: 461—7.
21. Nakano Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 818—25.
22. Bescond A. et al. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 263: 498—503.
23. Marcucci R. et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am. Heart J.* 2004; 148: 456—61.
24. Пентюк Н.О. Активация печеночного фиброгенеза в условиях высокожировой диеты у крыс. Роль гипергомоцистеинемии и вазоактивных медиаторов. *Вісник проблем біології і медицини.* 2010; 1: 164—9.
25. Shimano M. et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10: 961—6.
7. Schotten U. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: A translational appraisal. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 265—325.
8. Paramonov A.D., Moiseev S.V., Fomin V.V. et al. Hyperhomocysteinemia and acute phase proteins in the various forms of ischemic heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2004; 76 (6): 67—70. (in Russian)
9. Potemkin V.V., Kubatiev A.A., Abramova E.A. et al. The role of homocysteine in the pathogenesis of vascular complications in the diabetes Type 2. *Problemy endokrinologii.* 2007; 53 (3): 10—3. (in Russian)
10. Zukhovitskaya E.V., Snezhitskiy V.A., Pyrochkin V.M., Naumov A.V., Doroshenko E.M. The significance of some biomarkers in chronic heart failure due to idiopathic dilated and ischemic cardiomyopathy. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta.* 2009; 3 (27): 68—71. (in Russian)
11. Rodionov R.N., Lentz S.R. The homocysteine paradox. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (6): 1031—3.
12. Snezhitskiy V.A., Pyrochkin V.M. *Clinical Aspects of Hyperhomocysteinemia: A monograph. [Klinicheskie aspekty gipergomotsisteinemii: Monografiya].* Grodno: GrGMU; 2011. (in Russian)
13. Welch G., Loscalo J. Homocysteine and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (15): 1042—50.
14. Clarke R. et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 1998; 55 (11): 1449—55.
15. Marcucci R., Betti I., Cecchi E. et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am. Heart J.* 2004; 148: 456—61.
16. Shimano M., Inden Y., Tsuji Y. et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10: 961—6.
17. Lester S.J. et al. Best method in clinical practice and in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am. J. Cardiol.* 1999; 84: 829—32.
18. Nolin T.D. et al. Simultaneous determination of total homocysteine, cysteine, cysteinylglycine, and glutathione in human plasma by high-performance liquid chromatography: Application to studies of oxidative stress. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2007; 852 (1—2): 554—61.
19. Ruggeri F. et al. *Classification and regression tree methods. Encyclopedia of statistics in quality and reliability.* Wiley; 2008. ISBN: 978-0-470-01861-3.
20. Pellman J., Lyon R.C., Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48: 461—7.
21. Nakano Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 contributes to human atrial remodeling during atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 818—25.
22. Bescond A. et al. Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase-2: activation and activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 263: 498—503.
23. Marcucci R. et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B6 deficiency: new risk markers for nonvalvular atrial fibrillation? *Am. Heart J.* 2004; 148: 456—61.
24. Pentyuk N.O. Activation of hepatic fibrogenesis in a high-fat diet in rats. The role of hyperhomocysteinemia and vasoactive mediators. *Vіsnik problem biologії і meditsini.* 2010; 1: 164—9. (in Russian)
25. Shimano M. et al. Circulating homocysteine levels in patients with radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace.* 2008; 10: 961—6.

Поступила 03.03.15

REFERENCES

1. Snezhitskiy V.A., Pelesa E.S., Deshko M.S. *Atrial Fibrillation. The Features of Cardiac Rhythm Regulation and Blood Oxygen Transport. [Fibrilaytsiya predserdiy. Osobennosti regulyatsii ritma serdtsa i transporta kisloroda krov'yu].* LAP: LambertAcademicPublishing. 2013. ISBN: 978-3-659-32591-5. (in Russian)
2. Camm A.J. et al. 2012 focused update of ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace.* 2012; 14: 1385—413.
3. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A., Kors J.A., van Herpen G., Stricker B.H. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur. Heart J.* 2006; 27: 949—53.
4. Mrochek A.G. et al. Achievements of cardiology service in the Republic of Belarus. *Kardiologiya v Belarusi.* 2012; 4: 8—21. (in Russian)
5. Belenkov Yu.N., Oganov R.G., eds. *Cardiology: National Guide.* Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
6. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2001; 22 (16): 1374—450.