

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**КРИВАЯ АННА АНАТОЛЬЕВНА**

**СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА,  
ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ  
В РАЗВИТИИ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА  
ПРИ СИНДРОМАХ ПРЕДЭКЗИТАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ**

14.01.05 – кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**ВАСИЛЕЦ ЛЮБОВЬ МИХАЙЛОВНА**  
доктор медицинских наук, профессор  
кафедры госпитальной терапии  
ГБОУ ВПО «Пермская государственная  
медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера»  
Минздрава Российской Федерации

Пермь – 2014

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	11
1.1 Понятие о синдромах предэкзитации желудочков .....	11
1.2 Маркеры фиброза и их роль в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы.....	20
1.3 Вклад маркеров фиброза в развитие наджелудочковых тахикардий.....	31
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1 Объем наблюдения и дизайн исследования .....	40
2.2 Клиническая характеристика больных .....	44
2.3 Методы исследования .....	49
2.4 Статистическая обработка материала.....	57
Глава 3 ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ С ФЕНОМЕНОМ И СИНДРОМОМ WPW .....	62
3.1 Показатели фиброза у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков.....	62
3.2 Параметры электрокардиографических исследований (ЭКГ и ДМ ЭКГ) у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза.....	66
3.3 Параметры эхокардиографии у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза .....	73
3.4 Параметры электрофизиологического исследования пациентов с синдромами предэкзитации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза .....	79

Глава 4 ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ НЖТ ПРИ СИНДРОМЕ WPW, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЦА .....	87
4.1 Показатели уровня сывороточных маркеров фиброза у пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW .....	87
4.2 Параметры длительного мониторинга ЭКГ у пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза .....	90
4.3 Параметры эхокардиографии у пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза .....	97
4.4 Параметры электрофизиологического исследования пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза.....	107
Глава 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НРС ПРИ СИНДРОМАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ.....	117
5.1 Прогнозирование трансформации феномена WPW в синдром WPW .....	117
5.2 Прогнозирование риска развития ФП при синдроме предэкситации желудочков .....	128
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	139
ВЫВОДЫ .....	156
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	157
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	161

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Большинство электрофизиологов рассматривают синдром Wolff-Parkinson-White (WPW) как классическое нарушение ритма сердца. Однако актуальный синдром, по-прежнему, остается проблемой, при выборе тактики ведения пациентов. Ее значимость в том, что данной патологией страдают лица молодого, трудоспособного возраста [3]. Синдромы предвозбуждения желудочков встречаются во всех возрастных группах и верифицируются у 1-30 пациентов на 10 000 человек. Однако, в большинстве случаев клиническая манифестация синдрома происходит в возрасте от 10 до 20 лет и гораздо реже у лиц пожилого возраста [32]. Распространенность синдромов предэкситации в общей популяции составляет приблизительно 0,15-0,25% и возрастает при сочетании с врожденными пороками сердца – 0,5% [3, 34].

У 40-80% пациентов синдром WPW клинически проявляется разнообразными формами нарушений ритма сердца (НРС). Примерно половина данных аритмий ухудшают качество жизни и часто являются фатальными [8]. Доля НРС с участием дополнительного пути атриовентрикулярного проведения (ДАВС) достигает 54-75% всех наджелудочковых тахикардий (НЖТ), однако без учета фибрилляции предсердий (ФП) [34, 73].

Приблизительно у 1/3 больных регистрируются пароксизмы мерцательной аритмии (МА), которые во многих случаях являются причиной опасных сердечно-сосудистых событий. Сочетание ФП с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС) и короткого эффективного рефрактерного периода (ЭПР) дополнительного пути проведения (ДПП) создает возможность для развития трепетания и фибрилляции желудочков (ФЖ). Проведение импульсов на желудочки в соотношении 1:1 с частотой до 340 в минуту во время эпизода МА способствует трансформации ФП в ФЖ, что служит основным механизмом внезапной сердечной смерти (ВСС) пациентов с синдромом WPW [2, 34].

Вероятность развития внезапной смерти в течение 10 лет среди пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков превышает общепопуляционный риск и составляет от 0,15 до 0,39%. В ряде случаев ВСС может быть первым клиническим проявлением асимптомного предвозбуждения [34, 46].

На сегодняшний день ключевым моментом в диагностике синдромов предэкситации желудочков и прогнозирования НРС остается неинвазивное и эндокардиальное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) проводящей системы сердца. Результаты, полученные при ЭФИ, определяют дальнейшую тактику ведения пациентов [25, 39]. Однако даже неинвазивное ЭФИ имеет ряд противопоказаний и ограничений для использования, в частности, до сих пор обсуждается целесообразность его применения у асимптомных пациентов и в раннем детском возрасте [130, 147]. Так у 20% бессимптомных пациентов во время эндокардиального ЭФИ была спровоцирована ФП с дальнейшим развитием жизнеугрожающих желудочковых НРС [4]. V. Santinelli et al. наблюдали 293 больных феноменом WPW, прошедших процедуру ЭФИ, при которой были индуцированы различные НРС и принимающих по этому поводу антиаритмическую терапию. Данное проспективное исследование показало, что у 17 пациентов в течение 67 месяцев наблюдения после проведения ЭФИ регистрировалась злокачественная аритмия, что ставит под сомнение агрессивную тактику ведения у асимптомных лиц [80].

Развитие НРС сопряжено с прогрессивным структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий. Точные механизмы структурной перестройки сердечной мышцы при наджелудочковых тахикардиях до сих пор полностью не изучены. В предсердиях этот процесс сопровождается пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и миофибробластов с последующей гиперпродукцией коллагеновых волокон и формированием соединительной ткани [70, 168]. Данные изменения могут приводить к увеличению дисперсии рефрактерных периодов в различных зонах предсердий и анизотропии проведения возбуждения, что способствует реализации механизма «re-entry».

Детально механизмы структурного ремоделирования и прогрессирования селективного предсердного фиброза до сих пор не изучены. Интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. Одними из множества продуктов метаболизма данного белка являются терминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) [139, 140]. Следовательно, по уровню PICP, ММП-9 и ТИМП-1 можно судить о степени синтеза и деградации коллагена I типа в норме и при патологии.

Таким образом, сывороточные биомаркеры фиброза дают косвенную оценку структурной реконструкции экстрацеллюлярного матрикса, что позволяет уточнить механизмы аритмогенеза, оптимизировать раннюю диагностику и определить тактику ведения этих пациентов с НРС [112, 126].

Изложенные выше позиции послужили основанием для определения цели и задач настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Изучить маркеры синтеза и деградации коллагена в сыворотке крови у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков, оценить их предикторное значение в развитии тахиаритмий.

### **Основные задачи исследования**

1. Изучить сывороточные маркеры синтеза и деградации коллагена - ММП-9, ТИМП-1, PICP у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков в сравнении с практически здоровыми ровесниками.
2. Исследовать параметры структурно-функционального и электрофизиологического состояния миокарда при синдроме и феномене WPW, установить взаимосвязь с показателями обмена коллагена.

3. Оценить степень дисбаланса сывороточных биомаркеров фиброза при синдроме преждевременного возбуждения желудочков в зависимости от вида НРС, а также при идиопатической ФП.

4. Обозначить предикторное значение маркеров обмена коллагена для трансформации феномена WPW в синдром, т.е. развития НРС при синдроме предэкзитации желудочков.

### **Научная новизна исследования**

Впервые проведена оценка сывороточных маркеров синтеза и деградации (ММП-9, ТИМП-1, P1CP) у пациентов с синдромом и феноменом WPW. Выявлено увеличение концентрации ММП-9, P1CP и снижение ТИМП-1 при синдроме WPW, клинически проявляющимся различными НРС, в том числе ФП.

Установлены корреляции изучаемых маркеров обмена коллагена с параметрами длительного мониторинга ЭКГ, эхокардиографического и электрофизиологического исследований у обследуемых пациентов.

Обозначены количественные значения показателей фиброза для прогноза повышенного риска развития НРС, в частности ФП, у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков.

Наибольшая прогностическая значимость в отношении прогрессирования феномена WPW в синдром, т.е. развития суправентрикулярных тахиаритмий у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков выявлена для ММП-9, ТИМП-1, P1CP и ряда инструментальных параметров.

### **Практическая значимость**

В настоящей работе определены дополнительные критерии риска возникновения аритмии при синдроме WPW.

Значение ММП-9 выше 80,3 нг/мл, ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл и P1CP более 140,8 нг/мл могут являться критериями повышенного риска трансформации феномена WPW в синдром с последующим развитием суправентрикулярных тахиаритмий.

Концентрация ММП-9 в сыворотке крови, превышающая 92 нг/мл является критерием повышенного риска развития ФП при синдроме предэкзитации желудочков.

Предложенные критерии могут быть использованы в практическом здравоохранении, что обеспечит своевременную диагностику синдрома и феномена WPW, а также позволит определить оптимальную тактику ведения данных пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Синдромы преэкзитации желудочков, а именно синдром и феномен WPW, сопровождаются повышением уровня сывороточных показателей фиброза и имеют свои особенности.

2. Маркеры синтеза и деградации коллагена имеют корреляции с параметрами структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования, что указывает на их возможное участие в аритмогенезе при изучаемых синдромах.

3. Маркеры обмена коллагена, а также ряд инструментальных параметров обладают предикторной ценностью в отношении риска перехода феномена WPW в синдром, т.е. развития различных НРС при синдроме WPW, в том числе фибрилляции предсердий.

### **Внедрение в практику**

Результаты работы внедрены в практику кардиологического отделения Пермской краевой клинической больницы «Ордена «Знак Почета».

Материалы диссертации используются в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава России.



### **Связь работы с научными программами**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава Российской Федерации. Регистрационный номер 01.2.00305520.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных по теме диссертации, разработан дизайн исследования и комплекс диагностических методов для реализации поставленных задач. Определены критерии включения и исключения, на основании которых сформирована группа из 73 пациентов. У каждого из них получено информированное согласие на участие в исследовании. Наблюдение за пациентами, проведение длительного мониторинга ЭКГ, а также создание компьютерной базы, статистическая обработка результатов выполнены автором лично.

### **Апробация работы**

Апробация работы проведена на совместном межкафедральном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №1, факультетской терапии №2 и поликлинической терапии, скорой медицинской помощи, пропедевтики внутренних болезней №1 ГБОУ ВПО «ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера» Минздрава Российской Федерации (протокол № 2 от 21 октября 2014 года).

Основные положения и результаты исследования доложены на XI Международном славянском Конгрессе по электростимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим» (Санкт-Петербург, 2014), Московском международном форуме кардиологов (Москва, 2013), I Съезде терапевтов Приволжского Федерального округа России (Пермь, 2011), Всероссийском научно-образовательном форуме Кардиология 2012 (Москва, 2012), Российском

национальном конгрессе кардиологов «Интеграция знаний в кардиологии» (Москва 2012), конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной кардиологии» (Пермь, 2013), конференциях Пермской краевой клинической больницы (Пермь, 2013 и 2014), итоговых научных сессиях Пермской государственной медицинской академия им. ак. Е.А. Вагнера (Пермь, 2013, 2014).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, из них 9 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, в том числе 2 – в зарубежных. Получена 1 приоритетная справка на изобретение.

### **Структура и объем работы**

Диссертация представляет рукопись на русском языке, объемом 180 страниц компьютерного набора и состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 187 источников, из которых 72 отечественных и 115 зарубежных. Работа иллюстрирована 42 таблицами и 30 рисунками.

## Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Понятие о синдромах предэкзитации желудочков

В патогенезе синдромов преждевременного возбуждения желудочков четко определяется анатомический субстрат – дополнительные пути проводящей системы, локализованные между предсердиями и желудочками сердца. Врожденная аномалия, в виде дополнительного атриовентрикулярного соединения (ДАВС), обеспечивает более раннюю деполяризацию миокарда желудочков или его части под воздействием синусного (предсердного) импульса, распространяющегося в обход, и как правило, в опережение физиологической системе проведения [11].

Впервые ДПП описаны Giovanni Paladio в 1876 году. Однако описанные мышечные волокна на поверхности предсердно-желудочковых клапанов исследователь не связывал с проводящей системой и расценивал как часть клапанного аппарата сердца [148]. Следующее упоминание встречается в исследованиях английского гистолога А. Kent, датируемых периодом с 1893 по 1914 гг. В серии работ приводилось описание случаев обнаружения в анатомированном миокарде млекопитающих латерально локализованных «узлов», которые соединяли стенки правых камер сердца. Однако А. Kent расценивал их как часть нормальной проводящей системы [169].

Первая электрокардиограмма, отображающая феномен предэкзитации желудочков, зарегистрирована в 1913 году F.R. Fraser и A.E. Cohn, которые зафиксировали момент купирования ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии (АВРТ) и восстановления синусного ритма с признаками предэкзитации. Но взаимосвязь между НРС и преждевременным возбуждением желудочков им установить не удалось. Аналогичные электрокардиографические находки были сделаны рядом авторов: в 1915 году F. Wilson, в 1921 А. Wedd, в 1929 W. Hamburger [40]. Теорию о том, что анатомические структуры, описанные А. Kent, могут быть частью механизма

повторного входа импульса или цепи re-entry высказали независимо друг от друга G. Miller в 1914 году и S. De Boer в 1921. Однако лишь P.D. Whaite, L. Wolff и J. Parkinson на основании 11 клинических случаев представили явление предэкзитации желудочков как клинико-электрокардиографический синдром, а именно «комбинацию атипичной блокады ножки, аномально короткого интервала PQ и пароксизмов тахикардии у молодых, здоровых пациентов с нормальными сердцами» [169].

Появление методики внутрисердечной регистрации потенциалов внесло ясность в механизм НРС при данном аритмологическом синдроме. Предположение, что характерные изменения на поверхностной ЭКГ обусловлены ДАВС в 1932 году высказали D. Scherf и M. Holzman, а спустя год - F. Wood и C. Wolfarth [184].

Использовать термин «синдром Wolff–Parkinson–White» в клинической практике предложили S.A. Levin и R.B. Beenson в 1941 году [137].

В 1943 году F.C. Wood с соавт. подтвердили раннее высказанную теорию, обнаружив аномальное мышечное предсердно-желудочковое соединение при аутопсии пациента, погибшего от пароксизма тахиаритмии на фоне синдрома WPW [184]. Точку в дискуссии поставили J.R. Ross и D. Durrer, которые в конце 60-х годов XX века зафиксировали предэкзитацию желудочков путем эпикардального картирования во время оперативного вмешательства на открытом сердце. С помощью программируемой стимуляции исследователи доказали, что преждевременное предсердное или желудочковое сокращение может как индуцировать, так и купировать НРС у пациентов с синдромом WPW [105].

В общей популяции преобладают случаи синдрома WPW, не имеющие генетической детерминации и возникающие спонтанно, однако встречается и наследуемая семейная аномалия. У лиц с изолированным синдромом предэкзитации желудочков конкретной специфической генетической мутации выявлено не было и точная генетическая роль в развитии синдрома не установлена. Тем не менее, изучение семейного анамнеза, а также недавние молекулярно-генетические исследования указывают на то, что наряду

с феноменом предвозбуждения данный аритмологический синдром может иметь наследственный компонент. Синдром WPW может передаваться по наследству изолированно или ассоциироваться (в 30%) с врожденными пороками сердца (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло, пролапс митрального клапана), другими кардиальными аномалиями (аномалия Эбштейна, гипертрофическая кардиомиопатия) и стигмами дизэмбриогенеза (в том числе с дисплазиями соединительной ткани). Синдром также может быть унаследован вместе с экстракардиальной патологией, такой как гипокалиемический периодический паралич, туберозный склероз и др. [71, 109].

3,4% пациентов с синдромом предэкзитации желудочков имеют родственников первой линии родства с ДПП, причем при «семейной» форме заболевания повышается вероятность множественных ДАВС [123]. Семейная форма синдрома WPW, как правило, передается как менделеевский аутосомно-доминантный признак, хотя митохондриальный тип наследования тоже возможен. Сравнительно недавно исследователи выявили мутацию гамма-2 регуляторной субъединицы АМР-активированной протеинкиназы (PRKAG2) - гена, расположенного на длинном плече (q) хромосомы 7 (7q36). Данный генетический дефект обуславливает аномалии, включающие в себя признаки синдрома WPW, прогрессирующую атриовентрикулярную блокаду и гипертрофическую кардиомиопатию [123].

Примерно 4 вновь выявленных случая синдрома WPW на 100 000 населения регистрируются каждый год. Большинство исследователей в своих публикациях обозначают четкие гендерные различия среди больных синдромами WPW, отмечая, что на долю мужчин приходится до 60-70% наблюдений. Распространенность синдромов предэкзитации в общей популяции составляет приблизительно 0,15-0,25% и возрастает при сочетании с врожденными пороками сердца – 0,5% [34, 46].

Считается, что формирование ДПП происходит параллельно с периодом формирования фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов. В 1958 году Р.К Trueх и соавт. в сердцах плодов, новорожденных и детей до 6 месяцев

обнаружил многочисленные дополнительные соединения в отверстиях и щелях фиброзных колец. А в 2008 году Nahurij вместе с группой исследователей выявил дополнительные мышечные пучки у эмбрионов и плодов на ранних стадиях развития. В течение эмбриогенеза количество мышечных путей уменьшалось, они становились тоньше и после 20-ой недели беременности, исчезали полностью [118]. Следовательно, постепенное исчезновение добавочных мышечных соединений между камерами сердца является этапом нормального кардиогенеза. При нарушении формирования фиброзных колец атрио-вентрикулярных клапанов часть сохранившихся мышечных волокон становится анатомическим субстратом для ДПП.

Таким образом, альтернативные пути атриовентрикулярного (АВ) проведения представляют собой мышечные пучки или волокна, которые электрически соединяют предсердия и желудочки минуя нормальную проводящую систему сердца. Добавочные пути проведения локализуются в различных местах вдоль атриовентрикулярной борозды. При синдроме WPW электрический импульс распространяется от водителя ритма первого порядка физиологически - по межпредсердным трактам, далее проведение к желудочкам осуществляется по АВ-соединению и ДАВС параллельно. В норме на уровне АВ-узла всегда наблюдается задержка проведения импульсов, что в свою очередь не характерно для аномального пути. В результате деполяризация миокарда желудочков или его части происходит преждевременно, опережая физиологическое распространение импульса [2, 34, 57]. Это в свою очередь обуславливает изменения, регистрируемые на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ). Укороченные интервала PQ менее 120 мс, Δ-волна, сливной характер и уширение комплекса QRS более 110-120 мс, изменения сегмента ST и зубца T дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS являются классическими электрокардиографическими признаками синдрома Wolff–Parkinson–White [48].

Известно, что укорочение интервала PQ и расширение комплекса QRS при синдроме WPW – развиваются уже вторично, вначале появляется Δ-волна

в начальной части желудочкового комплекса, которая, наслаиваясь на восходящую часть зубца R (или нисходящее колено зубца S), расширяет идущий вверх комплекс  $\Delta$ -R (или идущий вниз комплекс  $\Delta$ -S) и суживает отрезок P- $\Delta$ .  $\Delta$ -волна, отражающая начальное возбуждение базальных отделов желудочков, наблюдается при наличии у пациента пучков Кента или тракта Махейма. Она увеличивает длительность комплекса QRS. Положительная  $\Delta$ -волна перед зубцом R может симулировать блокаду ножки пучка Гиса, отрицательная  $\Delta$ -волна перед зубцом R – крупноочаговое поражение, а перед глубоким зубцом S – трансмуральное поражение миокарда желудочков. При преждевременном возбуждении желудочков увеличивается амплитуда комплексов QRS, что требует дифференциальной диагностики с гипертрофией правого и левого желудочков. Укорочение интервала PQ связано с ускорением проведения импульса к желудочкам через ДПП, не обладающие физиологической задержкой, характерной для нормального АВ-узла. Изменения сегмента ST при преждевременном возбуждении желудочков носят вторичный характер. Чем больше уширен комплекс QRS, тем больше смещен сегмент ST. Изменения зубцов T также зависят от длительности комплекса QRS: при узком комплексе QRS зубец T может быть положительным или несколько сниженной амплитуды, при уширенном комплексе QRS регистрируются отрицательные асимметричные зубцы T. Косонисходящий тип смещения сегмента ST и отрицательный зубец T могут напоминать аналогичные изменения при внутрижелудочковых блокадах и гипертрофии желудочков [19, 183, 184].

Принято выделять два понятия, связанных с наличием аномальных путей атрио-вентрикулярного проведения – феномен и синдром WPW. О феномене WPW говорят в том случае, если у пациента признаки антероградного проведения по ДПП выявляли на фоне синусного ритма на поверхностной ЭКГ, длительного мониторирования ЭКГ (ДМ ЭКГ) и при проведении ЭФИ сердца, но в анамнезе отсутствовал факт верификации тахиаритмии или указания на какие-либо клинические проявления. Если признаки преждевременного возбуждения

желудочков сочетаются с НРС, зарегистрированными во время пароксизма либо индуцированными при проведении ЭФИ диагностируют синдром WPW [98].

Необходимо отметить, что аномальные ДАВС могут обладать способностью как к антероградному (от предсердий к желудочкам), так и к ретроградному (от желудочков к предсердиям) проведению электрических импульсов. Встречаются ДПП способные к проведению импульсов в обоих направлениях.

Степень предэкзитации зависит от соотношения скоростей проведения в нормальной проводящей системе сердца, прежде всего в АВ-узле, и в ДПП. Увеличение скорости проведения по ДАВС или замедление по АВ-соединению приводят к повышению степени антесистолии желудочков. Иногда возбуждение желудочков может быть целиком обусловлено проведением импульсов по добавочному соединению. С другой стороны при ускорении проведения импульсов по АВ-соединению или замедлении проведения по ДПП степень аномальной деполяризации желудочков снижается. Исходя из этого, выделяют несколько клинических форм синдрома предэкзитации желудочков. Манифестирующий синдром WPW характеризуется с постоянным присутствием дельта-волны на фоне синусного ритма и пароксизмами НРС. При интермиттирующей форме антесистолия желудочков носит преходящий характер, сменяясь синусным ритмом без признаков предэкзитации на ЭКГ, НРС также присутствуют. Латентный синдром WPW верифицируют только во время проведения ЭФИ. Если ДАВС при синдроме WPW обладают способностью только к ретроградному проведению, констатируют скрытую форму синдрома предвозбуждения желудочков [3, 118, 183].

Скрытая форма синдрома WPW характеризуется отсутствием признаков предвозбуждения на поверхностной ЭКГ на фоне синусного ритма. Тем не менее, при скрытом синдроме WPW регистрируются пароксизмы АВРТ с ретроградным проведением по ДПП. Если бы у скрытого ДПП полностью отсутствовала возможность антероградного проведения, то в этом случае каждый синусный импульс должен был бы запускать тахикардию. Однако этого не происходит, и запуск тахикардии возможен только после предсердной или желудочковой



экстрасистолы. Причина заключается в том, что импульс, выйдя из синусного узла, частично проникает в ДАВС, не проводится на желудочки, но вводит его в состояние рефрактерности. В этом случае антероградный фронт деполяризации, пройдя через АВ-соединение и систему Гиса-Пуркинье, не может вернуться обратно на предсердия по дополнительному ретроградному пути. Это явление, блокирующее ретроградный вход фронта возбуждения на предсердия с желудочков по ДПП на фоне синусного ритма, вследствие введения его в состояние рефрактерности, вызванной антероградной деполяризацией ДАВС, называется скрытым антероградным проведением по ДПП. Во время самого пароксизма АВРТ проведение по скрытому ДПП происходит только снизу вверх, т.е. от желудочков к предсердиям (ретроградно) [30, 73, 151].

Доля НРС с участием ДАВС достигает 54-75% всех наджелудочковых тахиаритмий без учета мерцательной аритмии. Из них АВРТ со скрытым ретроградным ДПП составляли 24,1%, АВРТ при манифестирующем синдроме WPW – 39,4% [34, 73].

Принято считать, что АВРТ при синдроме WPW является идиопатической относительно доброкачественной аритмией, не сопровождающейся структурной патологией миокарда и изменениями показателей центральной гемодинамики. Однако известно, что у пациентов с тахиаритмиями с высокой частотой сердечных сокращений на фоне пароксизмов тахикардии может возникнуть сначала диастолическая, а затем и систолическая дисфункция миокарда с последующим развитием дилатационной (аритмогенной) кардиомиопатии и в конечном итоге сердечной недостаточности и снижением сократительной способности миокарда.

Возникновение и поддержание пароксизмальной АВРТ при синдроме WPW возможно путем реализации механизма macro-re-entry. Звеньями цепи re-entry при такой тахикардии являются ДПП, АВ-соединение, миокард предсердий и желудочков. Поддержание тахикардии возможно при наличии, по меньшей мере, двух функционально различимых путей проведения: «быстрого» с продолжительным рефрактерным периодом и «медленного» с коротким

рефрактерным периодом. Во время синусного ритма проведения импульса осуществляется через «быстрый» (ДПП) и «медленный» (АВ-соединение) каналы. Для запуска тахикардии необходимо, чтобы проведение от предсердий к желудочкам осуществлялось только по «медленному» пути, а в «быстром» канале возникал блок проведения. Такая ситуация возникает во время предсердной или желудочковой экстрасистолии. Во время пароксизма ортодромной АВРТ антероградное проведение (от предсердий к желудочкам) осуществляется по структурам нормальной проводящей системы сердца, через АВ-узел, а ретроградно (от желудочков к предсердиям) – по ДПП. При этом деполяризация миокарда желудочков происходит центрально – по нормальной системе Гиса-Пуркинье и на ЭКГ регистрируется тахикардия с «узкими» комплексами QRS [26, 34, 73, 151].

При антидромной АВ реципрокной тахикардии антероградное проведение происходит по ДПП, а ретроградное – по структурам нормальной проводящей системы сердца или по другому дополнительному АВ-соединению (при множественном синдроме WPW). При антидромной АВРТ возбуждение миокарда желудочков происходит в области желудочкового вхождения ДПП (чаще париетально) и на ЭКГ регистрируется тахикардия с «широкими» комплексами QRS [34, 41, 73, 151].

На долю антидромной тахикардии приходится около 5-10% от всех АВРТ, в то время как ортодромная встречается в 90-95% случаев. У 1/3 больных синдромом WPW регистрируются пароксизмы ФП. В ряде случаев при возникновении ТП или ФП у больных с синдромом WPW появляется возможность развития желудочковой тахикардии и ФЖ, что служит основным механизмом ВСС пациентов с синдромом WPW [34, 46].

Вероятность развития внезапной смерти в течение 10 лет среди пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков превышает общепопуляционный риск и составляет от 0,15 до 0,39%. В ряде случаев ВСС может быть первым клиническим проявлением асимптомного предвозбуждения [34, 46].

Несмотря на то, что ДАВС является врожденной патологией, феномен и синдром WPW может проявиться в любом возрасте и периоде жизни. Проявлению синдрома WPW способствуют нейроциркуляторная дистония и гипертиреоз. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта может проявляться на фоне ИБС, инфаркта миокарда, миокардитах различной этиологии, ревматизме и ревматических пороках сердца. Но чаще всего синдром предэкситации желудочков манифестирует в молодом возрасте, у лиц без структурной патологии сердца [84, 183].

Значительную роль в диагностике феномена и синдрома WPW играет чреспищеводная ЭКГ (ЧПЭКГ). На ней регистрируются волны деполяризации предсердий, которые неразличимы в обычных отведениях стандартной ЭКГ, когда волна Р имеет низкую амплитуду и/или совпадает по времени с комплексом QRS или зубцом Т. Кроме того, ЧПЭКГ позволяет более точно, чем стандартная ЭКГ, измерять интервалы при сложных для диагностики аритмиях (RR, PQ(R), P'R, RP', продолжительность комплекса QRS и др.), имеющих у больного в момент исследования. Поэтому метод ЧПЭКГ в первую очередь важен в уточнении вида тахиаритмии [4, 12].

Однако ключевым моментом в диагностике синдромов предэкситации желудочков и прогнозирования НРС на сегодняшний день остается неинвазивное и эндокардиальное ЭФИ проводящей системы сердца. Цели ЭФИ у пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков весьма обширны: верификация диагноза, уточнение локализации ДАВС, определение их электрофизиологических и фармакологических свойств, особенно выявление больных с коротким антероградным ЭРП ДПП, индуцирование НРС, оценка эффективности антиаритмической терапии и определение дальнейшей тактики лечения [4, 12]. Однако даже неинвазивное ЭФИ имеет ряд противопоказаний и ограничений для использования, в частности, до сих пор обсуждается целесообразность его применения у асимптомных пациентов и в раннем детском возрасте [98, 150, 182, 186]. Так у 20% бессимптомных пациентов во время эндокардиального ЭФИ была спровоцирована ФП с дальнейшим развитием

жизнеугрожающих желудочковых НРС [4]. Тем более, не каждое лечебно-профилактическое учреждение обладает квалифицированными электрофизиологами и соответствующим оборудованием для проведения данной процедуры.

Таким образом, врожденные аритмологические синдромы, в том числе, синдром предвозбуждения желудочков, являются актуальной проблемой современной кардиологии и аритмологии. Практически половина тахиаритмий, развивающихся на фоне синдрома WPW, ухудшают качество жизни пациентов и в большинстве случаев являются жизнеугрожающими. Тем не менее, на сегодняшний день нет единых клинических рекомендаций, способных определить четкую стратегию ведения больных. Дискутабельным остается вопрос относительно клинической манифестации и течения синдрома предэкситации, факторов, влияющих на индукцию спонтанных пароксизмов НРС и тактики ведения асимптомных пациентов. Этот факт является основанием для расширения поиска новых методов раннего прогнозирования НРС у больных с синдромами преждевременного возбуждения желудочков.

## **1.2 Маркеры фиброза и их роль в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы**

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из основных причин снижения качества жизни, высокой летальности и инвалидности как в России, так и в мире. Поиск новых эффективных методов диагностики и лечения ССЗ остается актуальной проблемой современной медицины [24].

Исходом патогенетического воздействия этиологических факторов большинства ССЗ является морфо-функциональная перестройка миокарда. Кардиомиоциты и элементы стромы являются главной целью тканевой перестройки. Прогрессирующее нарушение функциональных свойств сердечной мышцы приводит к изменению архитектоники и геометрии миокарда,

увеличению содержания коллагена и соединительной ткани в интерстициальном пространстве, которые могут быть расценены как ремоделирование. Вплоть до сегодняшнего дня, большинство исследователей в своих работах ведущую роль в дисфункции сердца определяли изменению со стороны кардиомиоцитов, упуская из вида внеклеточный матрикс (ВКМ).

Гистологическая структура неизменной сердечной мышцы представлена двумя составляющими: кардиомиоцитами, которые занимают приблизительно 70-75% объема миокардиальной ткани и интерстициального матрикса, на долю которого приходится оставшиеся 25-30%. ВКМ содержит в своем составе интерстициальный коллаген, протеогликаны, цитокины, факторы роста, протеазы. В норме экстрацеллюлярный матрикс обеспечивает метаболизм интерстициального пространства, каркас для кардиомиоцитов, распределяет механические силы во всем сердце и быстро приспосабливается к изменениям степени нагрузки на миокард [13, 149].

Внеклеточный матрикс представляет собой сложную систему, включающую коллагеновую сеть, связывающую воедино фибробласты, кардиомиоциты, сосуды и нервные волокна. Коллагеновые волокна миокарда состоят из коллагена I, III, V и VI типов. Коллаген синтезируют и секретируют в межклеточную среду многие клетки, но в количественном соотношении главными продуцентами коллагена являются клетки фибробластного ряда соединительной ткани. Приблизительно 85% коллагенового белка экстрацеллюлярного матрикса представлено коллагеном I типа и только 11% III типом коллагена. Соотношение I и III типов коллагена является одной из основных характеристик ВКМ и достаточно стабильно в физиологических условиях. Интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. Существует два варианта отложения коллагена в экстрацеллюлярном матриксе предсердий и желудочков: перимизиальный фиброз (группы мышечных волокон, окруженные коллагеновым матриксом) и эндомизиальный (каждое мышечное волокно окружено коллагеновым матриксом), более выражен в предсердиях. Избыточный фиброз не только нарушает трофику и метаболизм кардиомиоцитов, но и затрудняет

электрический контакт между ними, что в свою очередь препятствует упорядоченному распространению электрического возбуждения по проводящей системе и создает условия для аритмогенеза [6, 70, 135, 168].

Коллаген I типа представляет собой трехспиральный белок, синтезирующийся в виде предшественника – проколлагена. В ходе образования последнего происходит ферментативное отщепление N- и C-терминальных пропептидов (PINP и PICP). Сформировавшаяся молекула коллагена I типа присоединяется к растущей коллагеновой фибрилле, а PICP и PINP остаются во внеклеточной жидкости. Соотношение между количеством коллагена, накапливающегося в ВМК и количеством PICP или PINP, поступающих в системный кровоток, теоретически равняется 1, поэтому по уровню пропептидов можно судить о способности фибробластов синтезировать коллаген I типа в норме и при патологии. Ни PICP, ни PINP не могут пройти через почечный фильтр в клубочках. PICP имеет слишком большую молекулярную массу, порядка 100 кДа. PINP, хотя и имеет массу меньшую, чем альбумин, однако у него слишком большая развернутая структура и отрицательный заряд, что препятствует его фильтрации в клубочках. Следовательно, уровень пропептидов в сыворотке крови не зависит от почечной фильтрации. Метаболизм продуктов синтеза коллагена происходит в печени: на клетках печеночных синусоидов имеются специфические рецепторы, с помощью которых осуществляется элиминация PICP и PINP из кровотока. Таким образом, концентрация PICP указывает на синтез коллагена «in vivo» [168].

Матриксные металлопротеиназы представляют собой семейство внеклеточных цинк-зависимых протеолитических ферментов (эндопептидаз), которые принимают участие в деградации различных компонентов ВМК. Эти белки экспрессируются эндотелиальными, гладкомышечными клетками и клетками фибробластического ряда практически во всех тканях и на всех стадиях онтогенеза. Они секретируются в межклеточное пространство в виде неактивного профермента, затем активируются под действием других протеаз и функционируют в физиологических условиях тканевой перестройки. Семейство

ММП на сегодняшний день включает более 28 представителей, объединенных в 6 подсемейств в зависимости от структуры и субстратной специфичности. Группы ММП включают коллагеназы (ММП-1, ММП-8, ММП-13 и ММП-18), стромелизины (ММП-3 и -10), матрилизины (ММП-7 и -26), мембранный тип ММП (ММП-1, -8, -14, -15, -16, -17, -24, -25), желатиназы (ММП-2 и ММП-9) и другие ММП (ММП-11, -12, -19, -20, -22, -23, и -28). Тем не менее, они обладают схожими характеристиками: синтезируются в виде неактивного профермента, нуждаются в цинке в роли ко-фактора и имеют схожие участки аминокислотной последовательности. ММП единственные протеолитические ферменты, способные денатурировать фибриллярные коллагены. В ремоделировании миокарда участвуют такие представители семейства эндопептидаз как ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-8, ММП-9, ММП-12, ММП-13 и ММП-23. Протеолитическая активность данных ферментов может регулироваться на уровне генной транскрипции, а также напрямую – их тканевыми ингибиторами [13, 119, 129, 139, 143].

Регуляция генов, координирующих активность ММП, осуществляется на уровне транскрипции основным фактором роста фибробластов. Так, обработка фибробластов миокарда человека основным фактором роста фибробластов способствовала повышению уровня мРНК коллагеназ и их секреции, а их обработка трансформирующим фактором роста (TGF- $\beta$ ) повышала уровни мРНК коллагена I и ТИМП, а также подавляла секрецию коллагеназ. Актуальность данной проблемы возрастает в связи с потребностью в новых современных методах генетической диагностики наследственных болезней сердца [139, 140].

Семейство ТИМП состоит из 4 ферментов, представляющих собой белки, которые ингибируют активность ММП, связываясь с ними в соотношениях 1:1. В структуре ТИМП выделяют N- и C-концевые домены. ТИМП ингибируют протеолитические ферменты путем взаимодействия с активным центром ММП, за это отвечает аминокислотная последовательность N-концевого домена ингибитора. Четко выраженной специфичности ТИМП для определенной ММП нет, однако ТИМП-2 выражает некоторую степень сродства к ММП-2, а ТИМП-1 для ММП-9 [13, 125, 139, 142, 149, 168].

Идентичная локализация и экспрессия ММП и ТИМП, дает основание предполагать, что регулирование протеолитической активности МПП их тканевыми ингибиторами осуществляется как на уровне гена, так и на уровне протеинов. Научных работ посвященных изучению роли ММП и ТИМП в патогенезе ССЗ не так много. Но роль дисбаланса плазменных факторов, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса в развитии кардиальной патологии не вызывает сомнений [13, 83, 136, 140].

Ряд авторов отмечают гиперэкспрессию ММП (ММП-2, ММП-9) их тканевых ингибиторов (ТИМП-1, ТИМП-2) у пациентов со смешанным типом дислипидемии. Предикторами повышения концентрации ММП-2 и ММП-9 являлись высокий уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности, адипонектина и высокочувствительного С-реактивного белка [113]. Повышение уровня ММП отмечено при семейной гиперхолестеринемии и семейной смешанной гиперлипидемии. Тем не менее, значения ферментов были еще выше у пациентов с метаболическим синдромом (МС) и приобретенной дислипидемией, а также при сочетании метаболического синдрома с семейной смешанной гиперлипидемией и ожирением [178]. Повышение уровня комплекса ММП-9/ТИМП-1 в плазме крови коррелировало со степенью поражения сосудистой стенки. У пациентов с гиперхолестеринемией без клинических проявлений ишемической болезни сердца (ИБС) увеличение концентрации ММП-9/ТИМП-1 обусловлено повышением атерогенных липидов. Причем повышение ММП-9/ТИМП-1 в крови происходит пропорционально тяжести ИБС, максимально высоких значений регистрировались у больных с инфарктом миокарда [17, 37].

Усиленная экспрессия ММП выявлена в самой атеросклеротической бляшке и по всей видимости, активация данных ферментов способствует развитию атеросклероза, нестабильности бляшки и агрегации тромбоцитов [90]. Источником образования этих цитокинов в атероме являются макрофаги. Толщина фиброзной капсулы сильно зависит от активности ММП, поскольку они способны расщеплять белки межклеточного матрикса при нейтральном рН.



В частности, установлена роль ММП-2 в нестабильности и разрыве атеросклеротической бляшки, а также прогрессировании атеросклеротического поражения артерий [149, 157]. Ряд авторов в своих работах подтвердили связь ММП-9 с прогрессированием ИБС путем молекулярно-генетических исследований с использованием полиморфизма 1562 С/Т гена ММП-9. У носителей Т аллеля была выявлена гиперэкспрессия ММП-9 и отмечена большая частота развития острого инфаркта миокарда (ОИМ) у пациентов с ИБС, а также увеличение сердечно-сосудистой смертности [78, 143, 158]. Некоторые клинические исследования подтверждают роль ММП в развитии острого коронарного синдрома (ОКС) [64, 131, 177]. Регистрируется повышенный уровень ММП в сыворотке крови больных с острым инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией. Причем у больных с нестабильной стенокардией чаще отмечается повышение концентрации ММП-9 по сравнению со стенокардией напряжения [62, 85, 122]. У пациентов с ИБС гиперэкспрессия ММП-9 и ММП-2 является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [78, 102]. Высокий уровень ТИМП-1 регистрировался в стабильной атеросклеротической бляшке, преимущественно с зонами кальцификации [103]. После ОКС отмечается активация и повышение многочисленных ММП в миокарде, особенно в его ишемизированных регионах и в меньшей степени неповрежденной части сердечной мышцы [152, 162]. Аналогичная картина наблюдалась в периферической крови на протяжении нескольких недель после перенесенного ОКС (для ММП-8, ММП-9) [52, 127, 164]. Причем степень повышения ММП-9 коррелировала с неблагоприятным исходом ОИМ с подъемом сегмента ST [52]. Два других исследования выявили увеличение ММП в коронарном, а не в периферическом кровотоке [93, 155]. Кроме того, коронарная баллонная ангиопластика приводила к немедленному высвобождению ММП-9 в кровотоки [165]. К тому же было отмечено, что гиперэкспрессия ТИМП-1 снижает вероятность развития рестеноза, а ММП-9 наоборот, повышает [74, 156]. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) ассоциировалось с повышением активности ММП. Так увеличение концентрации ММП-2 достигало

максимума к 21 дню после перенесенного ОИМ, а повышение ММП-1 прямо коррелировало с индексом конечно-диастолического объема (КДО). В другом экспериментальном исследовании на мышах, у которых ИМ был спровоцирован путем перевязки левой коронарной артерии, повышение ММП-2 ассоциировалось с неблагоприятным исходом – постинфарктным разрывом миокарда. В то время у группы мышей с низким уровнем ММП-2, пролеченной селективным ингибитором данного фермента (TISAM) выживаемость была значительно выше [31, 141].

Известно, что артериальная гипертензия (АГ) индуцирует ремоделирование сердечной мышцы, в частности изменение геометрии и гипертрофию ЛЖ. Данные структурно-функциональные изменения миокарда могут быть проявлениями интерстициального реактивного фиброза. Ряд проведенных исследований показывает, что стойкое повышение артериального давления ассоциируется с увеличением концентрации ММП (ММП-2, ММП-9) и ТИМП-1 в сыворотке крови [53, 138]. В свою очередь терапия гипотензивными препаратами (амлодипином) нормализовала уровень ММП-9, но не повлияла на ММП-2 [154]. Многие авторы в своих работах описывают роль дисбаланса профермента ММП-1 и ТИМП-1 в активации процессов ремоделирования миокарда [91, 180]. Такое нарушение гуморального гомеостаза выявлено у женщин с АГ и МС. Причем максимальная концентрация профермента ММП-1 установлена у пациенток с МС и 3 степенью ожирения, а также выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), ТИМП-1 в этом случае имел минимальное значение. Установлена взаимосвязь между индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и проферментом ММП-1, уровень ТИМП-1 и ИММЛЖ имели обратную корреляцию [23, 121]. ММП-9 и ТИМП-1 могут выступать в роли ранних предикторов развития диастолической дисфункции и сердечной недостаточности у пациентов с бессимптомной АГ [159]. Некоторые исследователи отмечают немаловажную роль P1CP как маркера увеличения экспрессии и активации коллагена, которое в свою очередь приводит к перестройке ЛЖ при АГ [132, 135]. Причем, данный фактор фиброза обладает

высокой чувствительностью и специфичностью в отношении диагностики тяжелого миокардиального фиброза у пациентов с АГ и ГМЛЖ [81]. Более того нарушения в метаболизме коллагена I типа, которые отражает P1CP, могут способствовать формированию диастолической дисфункции у данной категории больных [163].

Аневризма аорты (АА) является социально значимым заболеванием с высокой степенью фатальных осложнений, часто протекающее без ярко выраженных клинически симптомов, что крайне затрудняет своевременную диагностику заболевания. Распространенность АА в популяции составляет приблизительно 40 на 100 000 [43]. В последнее время появились сведения, касающиеся предикторной роли наследственной предрасположенности и генетических мутаций в развитии АА, заключающейся в перестройке архитектоники соединительной ткани [45]. Исследователи отмечают, что многие формы аневризм формируются в ответ на изменение метаболизма плазменных продуктов синтеза и деградации коллагена, что приводит к изменению целостности стенки артерий. Итогом протеолитического действия ММП является лизис эластина и усиление апоптоза гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что в конечном счете приводит к ее ремоделированию и надрыву меди [77]. В аневризматически расширенной аорте наблюдается дисбаланс протеолитических ферментов, по большей части желатиназ (ММП-2, ММП-8, ММП-9) и их ингибиторов [51, 140, 144, 167, 175]. На ранних стадиях заболевания отмечается снижение уровней ММП-2 и ТИМП-2 на фоне гиперэкспрессии провоспалительных цитокинов. На следующем этапе уровень ММП-2 приходит в норму, одновременно с этим повышается концентрация ММП-9 при неизменной ТИМП-1. На пике заболевания регистрируется резкое увеличение синтеза ММП-9 [114, 43]. Ряд авторов в своей работе определяли значение ММП-12 в плазме крови и ткани стенки аорты у пациентов с расслоением аневризмы аорты типа А по классификации Stanford Daily перенесших операцию по замене пораженного участка синтетическим сосудистым протезом, а также больных ИБС после аортокоронарного шунтирования. Концентрация ММП-12

была выше у лиц с расслоение аорты, чем при ИБС. В свою очередь уровень фермента сыворотки крови пациентов превышал таковой в ткани аорты [116].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наиболее распространенным наследственным ССЗ встречающимся с частотой 1:500 в общей популяции. ВСС у лиц молодого возраста, в том числе спортсменов, не редко обусловлена именно ГКМП [42]. В основе данного аутосомно-доминантного заболевания лежит мутация генов, кодирующих синтез сократительных, цитоскелетных и других белков миокарда [49, 174]. При ГКМП имеет место идиопатическая гипертрофия межжелудочковой перегородки (МЖП) и других отделов как левого, так и правого желудочков. Гистологическое исследование миокарда пациентов, страдающих ГКМП выявило ряд особенностей: микроангиопатию, хаотичное расположение миофибрилл и кардиомиоцитов, а также различные виды фиброза (периваскулярный, эндокардиальный и межмышечный) [1, 120, 160]. Причем, в большей степени соединительнотканному перерождению подвергались именно участки ассиметричной гипертрофии сердечной мышцы. Увеличение объема миокардиального фиброза, выявляемое по средствам гистологического исследования, является результатом нарушений метаболизма ВКМ. Изменения гомеостаза интерстициального матрикса, в свою очередь опосредовано изменениями на этапе экспрессии генов, кодирующих синтез ключевых компонентов экстрацеллюлярного пространства [99]. Сегодня обсуждается роль полиморфизма генов-модификаторов, регулирующих систему матриксных металлопротеиназ в прогрессировании и определении клинических исходов ГКМП. Группа исследователей выполняла молекулярно-генетический анализ образцов гипертрофированных участков миокарда МЖП у 33 пациентов с ГКМП полученных после миоэктомии МЖП или экспресс-аутопсии миокарда – у группы сравнения. Полученные результаты выявили обратную взаимосвязь показателей экспрессии генов MMP-1 и TIMP-1, в зоне ассиметричной гипертрофии МЖП зарегистрирован повышенный синтез коллагена III типа и TIMP-1 [72]. В ходе аналогичного исследования были получены данные, что неблагоприятный

аллельный вариант ММП-3-1171 сочетался именно с гипертрофией МЖП и оказывал влияние на уровень ТИМП-1. Концентрация ТИМП-1 у пациентов с ГКМП была ниже по сравнению с группой контроля, а ММП-3 повышена при сочетании ГКМП с пароксизмами ФП. Необходимо отметить, что уровень ММП-3 прямо коррелировал со степенью асимметрии и обратно с толщиной задней стенки ЛЖ [38]. В другом клиническом исследовании концентрация ММП (ММП-1,2,3 и 9), их антагонистов (ТИМП-1,2 и 4), а также РСР в сыворотке крови определялась молодым пациентам (средний возраст составил 17 [15-20]) с ГКМП. Группы были сформированы по принципу наличия у больных серьезных желудочковых НРС. Уровень ММП-3 был значительно повышен в группе с тахикардией и являлся предиктором желудочковых НРС. По остальным маркерам результаты не были представлены [95]. Последние исследования подтверждают влияние системы биохимических маркеров фиброза на ремоделирование сердечной мышцы при ГКМП [14].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) может являться исходом практически любого ССЗ. Не смотря на значительные успехи в диагностике и лечении данной группы заболеваний, распространенность ХСН в популяции не только не снижается, а неуклонно возрастает. Проведенные российские эпидемиологические исследования утверждают, что распространенность ХСН среди населения нашей страны составила 7%, а клинически выраженная – 4,5% [69]. Сердечная недостаточность представляет собой результат структурных и/или функциональных нарушений, которые приводят к дисфункции кардиомиоцитов и снижают эффективность желудочковых сокращений [36, 65]. В условиях ишемии, вторичной перегрузки давлением и других патофизиологических нарушениях происходит стимулирование фибробластов и гиперпродукция коллагена I и III типов. Данные изменения также сопровождаются перестройкой ВКМ, что приводит к фиброзу, изменению геометрии камер сердца и определяется термином «ремоделирование миокарда». Установлено, что фиброз является частой находкой как при систолической, так и диастолической ХСН. Фибробласты и депозиты коллагена постепенно замещают собой клетки рабочего

миокарда, оставляя все меньшее количество кардиомиоцитов способных обеспечивать нормальную систолическую функцию. Интерстициальный фиброз способствует истончению стенок желудочков, тем самым снижая их податливость, растяжимость и диастолическую функцию. Периваскулярный фиброз нарушает диффузию кислорода в кардиомиоциты, снижает уровень парциального давления кислорода артериальной крови удовлетворяющий потребностям рабочего миокарда. Наконец разрастание соединительной ткани препятствует нормальному распространению электрического импульса между кардиомиоцитами, создавая условия для развития НРС на фоне ХСН [172].

Ряд исследователей отмечает увеличение концентрации P1CP в сыворотке крови больных ХСН имеющих преимущественно систолическую дисфункцию. Причем уровень P1CP коррелировал с размерами ЛЖ, временем изоволемиического расслабления и толщиной стенок [82, 96]. Установлена роль дисбаланса MMP-9 и TIMP-1 в исходе ХСН с нарушением преимущественно систолической функции. Выявлено, что высокие значения MMP-9/TIMP-1 определяет клинический исход заболевания и является значимым предиктором основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией. Таким образом, металлопротеиназы также вносят вклад в развитие и прогрессирование СН [100, 145, 173]. Ряд авторов исследовали концентрацию MMP-2,3,9, TIMP-1 и у 88 пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности. Регистрировалось повышение уровня MMP-2,9, TIMP-1 и NT-ProBNP по сравнению с контрольной группой. Однако, только значения MMP-2 и NT-ProBNP достоверно коррелировали с классами New York Heart Association (NYHA), между данными ферментами взаимосвязи не выявлено. Причем, пациенты с концентрацией MMP-2 352 нг/мл и выше имели в 4,2 раза больше шансов летального исхода, или в 2,2 раза большую вероятность госпитализации по причине ХСН, и в 2,3 раза больше шансов столкнуться с одной из 2 конечных точек по сравнению с пациентами у которых уровень MMP-2 ниже этого порога. Таким образом, MMP-2 является независимым предиктором смертности от ХСН [94].

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания остаются актуальной проблемой современной медицины. Дисбаланс в гомеостазе и последующая перестройка интерстициального пространства миокарда лежит в основе патогенеза многих ССЗ. Определение продуктов, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса является перспективным направлением лабораторной диагностики заболеваний сердца.

### **1.3 Вклад маркеров фиброза в развитие наджелудочковых тахиаритмий**

Нарушения ритма сердца являются одним из самых частых проявлений и осложнений ССЗ. Необходимо отметить, что НРС часто встречаются у лиц молодого, трудоспособно возраста, без предшествующего поражения сердца. Широкое распространение данной патологии, связанное с ним снижение качества жизни, нередко неблагоприятный клинический исход, вплоть до развития сердечной недостаточности и ВСС определяют НРС как актуальную проблему современной кардиологии.

Фибрилляция предсердий является одной из наиболее распространенных тахиаритмий и встречается в общей популяции с частотой 1-2%. Причем на фоне постарения прогнозируют увеличение случаев ФП, по крайней мере, в два раза. Необходимо отметить, что мерцательная аритмия представляет значимую медико-социальную и экономическую проблему мирового масштаба. Данное НРС характеризуется выраженным нарушением качества жизни, высокой частотой госпитализации, большими затратами на лечение и развитием тяжелых осложнений [66]. Так ФП обуславливает развитие каждого пятого ишемического инсульта, причем нарушение мозгового кровообращения связанное с мерцательной аритмией чаще является фатальным (в 2 раза по сравнению с инсультом другой этиологией), приводит к стойкой инвалидизации и нередко рецидивирует [20]. Это определяет большое количество современных исследований направленных на поиск новых методов прогнозирования риска осложнений ФП и оптимизации методов терапии. Следует отметить, что вопрос первичной профилактики мерцательной аритмии остается открытым.

МА весьма неоднородна по своей этиологии и ассоциируется с различными ССЗ и другими состояниями. Существует множество причин, предрасполагающих к развитию данного НРС. Однако в 3-30% случаев ФП верифицируется у лиц молодого и среднего возраста, без каких-либо структурных изменений миокарда, сопутствующей патологии и предрасполагающего фона [124]. Данная форма МА определяется как «изолированная» ФП [27]. Ряд литературных источников определяют «изолированную» ФП как НРС, развивающееся на фоне нормальных размеров ЛП и связанное с нейро-вегетативными и алкогольно-токсическими факторами [33]. Вплоть до сегодняшнего дня остается дискуссионным вопрос отличия «изолированной» формы ФП от «идиопатической». Зарубежные авторы в своих работах нередко отождествляют это два понятия, т.к. в научных исследованиях все чаще констатируют структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда при «изолированной» ФП [97].

Проведенные научные исследования показывают, что ФП во многих клинических случаях может быть обусловлена генетической детерминацией. Существует множество описаний наследственной патологии сердца, сопровождающейся МА. ФП нередко встречаются при врожденных аритмологических синдромах [106], в том числе семейной форме синдрома WPW, ГКМП ассоциирующейся с мутациями гена PRKAG. Установлена роль полиморфизма гена кодирующего предсердный натрийуретический пептид [79], генов ADRB1 [75] и SCN5A, ответственных за работу ионных каналов сердца [171] и ряда других генетических нарушений в развитии ФП.

Более четко прослеживается наследственная предрасположенность у пациентов с первичной, в том числе «идиопатической» ФП (иФП). МА, возникающая в результате определенных генетических мутаций, и наследуемая по менделеевскому типу встречается достаточно редко. Намного чаще, ФП опосредуется сочетанием полиморфизма ряда генов - генов подверженности, в том числе гена b-3 субъединицы G протеина (GNB3) [15], который может быть вовлечен в процессы ремоделирования миокарда и стенки сосудов. [88, 107].



МА верифицируется у 10-32% больных манифестирующим синдромом предвозбуждения желудочков и намного реже (до 3%) при наличии скрытых ДАВС [104]. Появление аритмии порой значительно отягощает течение заболевания, т.к. создаются возможности для развития ФЖ. Следует отметить, что ФП при синдроме WPW входит в состав критериев (интервал R-R короче 250 мс во время пароксизма), позволяющих выявлять пациентов с высоким риском ВСС [4].

Аритмогенез МА у пациентов с предэкзитацией желудочков изучен не до конца [170]. Существует гипотеза, что аритмогенная уязвимость предсердий у больных синдромом WPW превышает таковую в общей популяции [110, 111]. Электрическая нестабильность миокарда в этом случае аргументируется укорочением ЭРП предсердий и нарушениями внутри- и межпредсердной проводимости, создающими условия для осуществления механизма micro-re-entry в предсердиях [60]. Ряд авторов отмечают, что у пациентов с синдромом предэкзитации, клинически проявляющимся пароксизмами МА, ДАВС могут формировать разветвления в нижних отделах предсердий, образуя зоны локального укорочения ЭРП. К тому же, сетчатая структура ветвления ДПП в миокарде сама по себе является анатомическим субстратом для возникновения re-entry [110, 170].

С целью оптимизации диагностики НРС многие авторы в своих работах уделяют большое внимание недостаточно изученным звеньям патогенеза аритмий. Так кроме анатомических особенностей строения проводящей системы сердца, значимый вклад в развитие аритмии вносит изменение ее функциональных свойств, где биомаркеры фиброза могут являться доминирующим фактором. Выступая в качестве непосредственного препятствия, интерстициальный фиброз может нарушать упорядоченное распространение электрического возбуждения по проводящей системе и архитектонику сердечной мышцы в целом, тем самым провоцируя структурное ремоделирование левого предсердия, которое является ключевым механизмом развития НРС.

Развитие НРС сопряжено с прогрессивным структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий. Точные механизмы

структурной перестройки сердечной мышцы при наджелудочковых тахикардиях до сих пор полностью не изучены. В предсердиях этот процесс сопровождается пролиферацией и дифференцировкой фибробластов и миофибробластов с последующей гиперпродукцией коллагеновых волокон с формированием соединительной ткани [117]. Коллаген I и III типов синтезируется из проколлагеновых предшественников - P1CP и P1NP. У пациентов с НРС, мерцательной аритмией в частности, увеличение селективного предсердного фиброза отмечается при биопсии и аутопсии [168]. Различают следующие виды стромального фиброза миокардиальной ткани: межмышечный, субэндокардиальный и периваскулярный. Существует два варианта отложения коллагена в экстрацеллюлярном матриксе предсердий и желудочков: перимизиальный фиброз (группы мышечных волокон, окруженные коллагеновым матриксом) и эндомизиальный (каждое мышечное волокно окружено коллагеновым матриксом). В свою очередь в предсердиях превалирует эндомизиальный интерстициальный фиброз [70]. Структурная перестройка предсердий модифицирует электрическую проводимость и возбудимость и создает условия для возникновения и поддержания НРС. Электрическая нестабильность миокарда в сочетании с анатомическим субстратом индуцирует появление множественных очагов циркуляции возбуждения (осуществляя механизм повторного входа импульса – «re-entry»), которые способствуют закреплению и хронизации НРС. При НРС, особенно ФП, наблюдается изменение ультраструктуры миокарда, его электрофизиологических функциональных характеристик. Данные нарушения обладают различными патофизиологическими последствиями и течением во времени. В первые сутки после дебюта пароксизмальной мерцательной аритмии отмечается укорочение эффективного рефрактерного периода (ЭРП) [108]. Электрическая нестабильность и дальнейшее ремоделирование способствует закреплению ФП в течение первых суток. Подавление входящего тока ионов кальция через каналы L-типа и повышение ректификационных входящих токов ионов калия являются ключевыми клеточными механизмами укорочения ЭРП. ЭРП предсердий стабилизируется в

течение первых суток после восстановления синусного ритма [86]. Модификации также подвергаются сократительные и электрические свойства предсердий, изменяется геометрия камер сердца и структура ВМК. Вместе взятые данные изменения обеспечивают субстрат для возникновения и поддержания НРС.

Детально механизмы структурного ремоделирования и прогрессирования селективного предсердного фиброза до сих пор не изучены. Отмечена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1, воспаления и окислительного стресса, а также влияние профибротических факторов на дисбаланс в системе ММП [22].

Следует отметить, что миокард предсердий в большей степени подвержен соединительнотканному ремоделированию. Verheule et al., например, показали, что у мышей на фоне гиперэкспрессии фактора роста - TGF- $\beta$ 1 сформировался изолированный предсердный, но не желудочковый фиброз [128]. Нормальный миокард предсердий не только содержит большее число фибробластов, чем миокард желудочков, но также демонстрирует более выраженный ответ на стимуляцию избыточного отложения коллагена факторами роста. Причем фибробласты предсердий отличаются от фибробластов желудочков не только большей реактивностью, но и большей склонностью к пролиферации и дифференцировке в культуре клеток, а также *in vivo* [86]. После дифференцировки образуется активированный фенотип фибробластов или миофибробласт. Данный тип клеток отличается от своих предшественников и является основным продуцентом факторов роста, цитокинов, ММП и белков экстрацеллюлярного матрикса [187]. Кроме того, они имеют более выраженную способность к миграции и пролиферации [179]. Таким образом, склонность к активной дифференцировке в миофибробласты является predisposing фактором для избыточного накопления коллагена. Помимо фибробластов, эпителиальные и эндотелиальные клетки сердца, как и циркулирующие предшественники способны к дифференцировке в миофибробласты [133]. Чаще всего дифференцировка клеток вызывается механическим воздействием, факторами роста, цитокинами, катехоламинами, ангиотензином II и др. [166].

Кроме участия в каскаде фиброза миофибробласты могут оказывать проаритмогенный эффект. При проведении исследования на культуре клеток и *in vivo*, миофибробласты проявляли определенные электрофизиологические свойства. С одной стороны, они могут выступать в качестве пассивного проводника электрических импульсов, но такое проведение будет отличаться низкой скоростью и прерывистостью, так как их электрофизиологические свойства отличаются от свойств кардиомиоцитов. С другой стороны миофибробласты могут стимулировать деполяризацию миоцитов и тем самым провоцировать эктопическую активность. Причем электротоническое взаимодействие миофибробластов и кардиомиоцитов через межклеточные щелевые контакты значительно отличается от такового с неактивированными фибробластами. [179, 187]. Это еще больше подчеркивает потенциальную проаритмогенную значимость миофибробластов.

Наиболее точным методом диагностики интерстициального фиброза миокарда является проведение биопсии и гистологического исследования. Однако, выполнение прижизненной предсердной биопсии требует высокой квалификации и сопряжены с высоким риском осложнений. Поэтому проведение данной манипуляции резко ограничено в условиях клинической практики. В связи с этим актуальным остается поиск новых легко выполнимых методов косвенной оценки степени перестройки ВКМ сердечной мышцы.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) остается ведущим методом визуальной оценки распространенности и локализации интерстициального фиброза, не сопровождающийся лучевой нагрузкой. Проведение МРТ с поздним накоплением галидония в состоянии идентифицировать очаговый или срединный фиброз стенки неинвазивно. В первые 30 сек. контрастное вещество проходит через миокардиальную ткань, далее молекула гадолиния диффундирует в интерстициальное пространство и накапливается там, затем постепенно выводится почками. Так как фиброзный миокард содержит повышенное количество внеклеточной жидкости, элиминация галидония замедляется из участков с высоким содержанием соединительной ткани, большим объемом ВМК

и высокой воспалительной активностью, таким образом, происходит визуализация очагов воспаления и фиброза [7]. Накопление данного контрастного вещества может наблюдаться в зоне микроциркулярной дисфункции, отека, некроза миокарда и рубцовых изменений. Различные режимы позволяют оценить объем морфологических изменений состоящих из фиброзной, жировой и амилоидной инфильтрации.

МРТ с поздним накоплением галидония в процессе проведения радиочастотной абляции (РЧА) позволяет визуализировать повреждения предсердной ткани, сформированные во время процедуры. Недавние одноцентровые исследования продемонстрировали, прогностическую значимость объема соединительнотканной перестройки в оценке эффективности и определения прогноза РЧА у пациентов с мерцательной аритмией [76, 101, 161]. Необходимо отметить, что данная процедура также улучшает отбор пациентов для успешной РЧА [115].

Следует отметить, что МРТ не всегда четко определяет элементы интерстициального пространства: отек, коллаген, инфильтрация жировой тканью или амилоидом. У ряда лиц имеются противопоказания к использованию галидония, как и любых других контрастных веществ. Технически не всегда удается визуализировать миокард предсердий одновременно с проведением процедуры РЧА.

В отличие от МРТ позиционно-эмиссионная томография позволяет оценить функциональные изменения на уровне клеточного метаболизма, которые можно верифицировать на ранних стадиях заболевания. Однако, возможность применения данного метода для диагностики интерстициального фиброза продолжает изучаться [92].

Все это послужило поводом для поиска новых биохимических методов косвенной оценки нарушений гуморального гомеостаза ВКМ и как следствие, ремоделирования миокарда. В качестве таких методов может выступать определение в плазме крови маркеров, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса.

В ряде проведенных исследований была установлена взаимосвязь между развитием ФП и дисбалансом плазменных продуктов синтеза и деградации коллагена экстрацеллюлярного матрикса: ММП-9, ТИМП-1, PICP и др. [10, 18, 21, 50, 53, 54, 56, 181]. Так у пациентов без предшествующего аритмического анамнеза выявлена зависимость концентраций продуктов синтеза коллагена I типа - PICP и PINP в сыворотке крови, гистологически подтвержденным фиброзом по данным интраоперационной биопсии левого предсердия и последующим риском развития ФП после оперативного лечения, [50, 112]. Установлено, что биомаркеры обмена коллагена, в частности ММП-2, могут использоваться для стратификации риска рецидива ФП в постоперационном периоде и определения пациентов являющихся кандидатами для более обширной РЧА [126].

Ряд авторов в своих работах изучают взаимосвязь активности ММП и МА. Так проводилось исследование по оценке риска развития ФП с активностью ММП-1,2,9, ТИМП-1,2 и уровнем PICP. Полученные результаты показали, что все биохимические маркеры фиброза были повышены при ФП. Показатель PICP являлся предиктором трансформации рецидивирующей формы МА в хроническую у больных с АГ [18, 50, 53, 56].

Дисбаланс продуктов синтеза и деградации коллагена может участвовать в перестройке миокарда предсердий на ультраструктурном уровне и таким образом способствовать развитию и хронизации МА. При исследовании синтеза ММП-3, ММП-7, ММП-9, а также ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-4 была выявлена их гиперэкспрессия в предсердиях пациентов с ФП в сравнении с группой синусного ритма [50, 53, 56, 181].

Накануне завершилось клиническое исследование, направленное на определение структурно-функциональных особенностей артериальной стенки у больных ХСН на фоне перманентной формы ФП. В качестве маркера интенсивности процессов фиброобразования был выбран ТИМП-1. Установлено, что реконструкция артерий, проявляющаяся увеличением истинной жесткости, уменьшением растяжимости и эластичности сосудов обусловлена гиперэкспрессией биомаркеров синтеза коллагена ВМК гладкомышечного слоя

артериальной стенки и высоким уровнем миокардиального стресса предсердий [28, 44]. Терапия препаратом омега-3-ПНЖК в составе комплексной терапии ХСН оказывала вазопротективный эффект за счет угнетения паталогического коллагенолиза в ВМК миокарда и сосудов. Было рекомендовано включить определение ТИМП-1 в комплекс клиничко-лабораторного обследования пациентов с ХСН и ФП в качестве фактора риска развития фиброза гладкомышечного слоя артерий [29, 134].

Также отмечено повышение уровня факторов фиброза при сочетании ФП с другими ССЗ и метаболическими нарушениями. Так повышение ММП-9 регистрировалось у больных пароксизмальной формой МА в сочетании с МС [5]. Было отмечено, что снижение концентрации ТИМП-1 в плазме крови являлось достоверным независимым фактором развития ФП при АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ. ММП-9 хоть и не влияла на идуцирование аритмии, но была достоверно повышена у больных перманентой ФП [146].

Таким образом, нарушения ритма сердца являются одной из актуальных проблем современной кардиологии, требующей дальнейшего детального изучения. Значимый вклад в развитие аритмии вносит изменение функциональных свойств проводящей системы сердца и реконструкция предсердий в целом, где изменение структуры ВМК может являться доминирующим фактором. Выступая в качестве непосредственного препятствия, интерстициальный фиброз может нарушать упорядоченное распространение электрического возбуждения по проводящей системе и архитектонику сердечной мышцы в целом, тем самым провоцируя структурное ремоделирование левого предсердия, которое является ключевым механизмом аритмогенеза. Определение биомаркеров фиброза уже активно изучается в свете новых методов прогнозирования НРС, в том числе ФП.

Все вышеизложенное определило цель и задачи нашего исследования.

## Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Объем наблюдений и дизайн исследования

Для реализации поставленных цели и задач проведено открытое выборочное клиническое исследование, в которое включено 73 пациента. Обследование больных осуществлялось в условиях специализированных кардиологических клиник, а именно отделения кардиологии, Пермской краевой клинической больницы и отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения НРС, Пермской краевой клинической больницы №2 «Институт сердца».

В состав основной группы вошли 43 больных с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (феномен WPW, синдром WPW), а группу сравнения – 30 человек, составили пациенты с «идиопатической» ФП и практически здоровые ровесники. Средний возраст обследуемых с синдромами предэкзитации –  $25,3 \pm 9,15$  года, среди них мужчин 29 (67%) человек, женщин – 14 (33%). В группе сравнения средний возраст составил  $28,4 \pm 6,25$  года, из них – 18 мужчин (60%) и 12 женщин (40). Все пациенты были сопоставимы по полу (F-критерий,  $p=0,44$ ) и возрасту (U-критерий,  $p=0,12$ ).

В исследование включались пациенты, которые дали добровольное информированное согласие, в соответствии с п. 4.6.1. Приказа №136 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Министерства Здравоохранения Российской Федерации, международным этическим требованием ВОЗ и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации по проведению биометрических исследований на людях (1993).

При отборе пациентов, в соответствии с поставленными задачами и для формирования однородных групп, были определены критерии включения и исключения.

Критерии включения в исследование, для пациентов основной группы:

1. Женщины и мужчины в возрасте от 17 до 45 лет. Синдромы предвозбуждения желудочков встречаются во всех возрастных группах, хотя



в большинстве случаев клиническая манифестация синдрома происходит в молодом возрасте и гораздо реже – у лиц старшей возрастной группы [3, 34].

2. Наличие у пациентов клинико-инструментальных данных, свидетельствующих в пользу синдрома или феномена WPW:

- Наличие НРС.
- ЭКГ-критерии [16, 35, 48, 67]:
  - ✓ укороченные интервала PQ < 120 мс,
  - ✓ наличие Δ-волны,
  - ✓ сливной характер и уширение комплекса QRS > 110-120 мс,
  - ✓ изменения сегмента ST и зубца T дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS.

• Признаки дополнительных путей проведения, выявленные в ходе электрофизиологического исследования.

Критерии исключения больных из исследования:

1. Пациенты, страдающие заболеваниями, способствующими увеличению маркеров фиброза в сыворотке крови:

- Заболевания органов гепато-билиарной зоны.
- СД 1 и 2 типов, нарушение толерантности к углеводам.
- Тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и другие заболевания, провоцирующие развитие пневмофиброза.
- Хроническая болезнь почек.
- Диффузные заболевания соединительной ткани.
- Злокачественные новообразования.
- Больные с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, искусственным водителем ритма.

2. Заболевания, которые могут служить самостоятельным этиологическим фактором наджелудочковых тахикардий:

- Гипертоническая болезнь и симптоматические артериальные гипертензии. АГ может являться как самостоятельным этиологическим фактором НРС, так и влиять на уровень маркеров фиброза в сыворотке крови [23, 121].

- Пациенты с хронической сердечной недостаточностью более II ФК NYHA (IIa стадии согласно классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, 1935).

- Различные формы ИБС, что верифицировалось данными опроса, тестом предсердной стимуляции, эхокардиографического исследования (Эхо-КГ), ДМ ЭКГ.

- Некоронарогенные заболевания миокарда (миокардиты, кардиомиопатии, перикардиты).

- Приобретенные поражения клапанного аппарата и врожденные пороки.

- Синдром слабости синусного узла.

- Нарушение функции и заболевания щитовидной железы.

В ходе исследования среди больных основной группы были сформированы две подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты с феноменом WPW (n=16), а вторую – пациенты с синдромом WPW (n=27). Подгруппы были сопоставимы по гендерному распределению (F-критерий, p=0,52) и возрасту (U-критерий, p=0,42).

Диагноз феномена WPW устанавливался в том случае, если у пациента признаки антероградного проведения по ДПП выявляли на фоне синусного ритма на поверхностной ЭКГ, ДМ ЭКГ и при проведении ЭФИ, но в анамнезе отсутствовал факт верификации тахикардии или указания на какие-либо клинические проявления. Синдром WPW диагностировали в случае сочетания признаков преждевременного возбуждения желудочков с НРС, зарегистрированными во время пароксизма либо индуцированными при проведении электрофизиологического исследования [2, 3, 46].

Пациенты группы сравнения также была разделены на две подгруппы, сопоставимые по полу (F-критерий, p=0,44) и возрасту (U-критерий, p=0,69). Третья подгруппа – пациенты с «идиопатической» ФП (n=15), четвертую составили практически здоровые ровесники (n=15).

Критериями диагноза «идиопатической» ФП считали отсутствие явного структурного поражения сердца, то есть отсутствие АГ, ИБС, клапанных пороков

сердца, перикардитов, кардиомиопатий, ХСН, патологии щитовидной железы. У пациентов диагноз ФП верифицировался на основании данных ЭКГ и ДМ ЭКГ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 2.1.1.



Рисунок 2.1.1 – Дизайн исследования.

## 2.2 Клиническая характеристика больных

Феномен предэкзитации желудочков диагностирован у 16 пациентов из всего контингента обследованных. Среди них было 11 мужчин (69%) и 5 женщин (31%), средний возраст составил  $24,7 \pm 7,9$  лет. Клинические проявления в данной группе пациентов отсутствовали. У трех человек имелись указания на семейный анамнез аритмии. На основании анализа медицинской документации у лиц первой линии родства доказано наличие феномена WPW, а в одном случае – синдрома.

Вторую группу составили 27 человек с синдромом WPW. У 13 человек (48%) имел место манифестирующий синдром предвозбуждения желудочков, у 12 (45%) интермиттирующий и латентный диагностирован у 2 пациентов (7%). Средний возраст пациентов составил  $26,9 \pm 9,3$  лет и варьировал от 18 до 45 лет. Из них было 18 мужчин (66,6%) и 9 женщин (33,3%) (таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Клиническая характеристика пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков и практически здоровых ровесников

Параметры	Феномен WPW	Синдром WPW	Практически здоровые	p
Количество, n	16	27	15	
Возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )	$24,7 \pm 7,9$	$26,9 \pm 9,3$	$27,9 \pm 7,9$	p1-2=0,43 p1-3=0,26 p2-3=0,73
Пол м/ж, (%)	69/31	67/33	60/40	p'1-2=0,51 p'1-3=0,40 p'2-3=0,44
Примечания 1 p – критерий Манна-Уитни. 2 p' – критерий Фишера.				

У всех обследуемых данной группы клиническая картина была представлена приступообразным ритмичным, либо аритмичным сердцебиением, чаще

имеющим внезапное начало и конец, а также ощущением «замирания» сердца. В большинстве случаев приступы сопровождались головокружением, кардиалгией, ощущением нехватки воздуха, гипергидрозом и только 3 человека (11%) отмечали синкопальное состояние. Ни у одного пациента в анамнезе не было эпизодов остановки кровообращения на фоне пароксизма тахикардии. Провоцирующими факторами выступали психоэмоциональный стресс, физическая нагрузка, употребление алкоголя, иногда эпизоды сердцебиения возникали в покое (таблица 2.2.2).

Таблица 2.2.2 – Клиническая характеристика пациентов с синдромом WPW (n=27)

Параметры	Абс. число	%
Факторы, провоцирующие НРС		
Психоэмоциональный стресс	10	37
Физическая нагрузка	9	33
Прием алкоголя	2	8
Не выявлены	6	22
Клинические проявления		
Пароксизмальное сердцебиение	27	100
Ощущение «замирания» сердца	23	85,2
Ощущение нехватки воздуха	4	15
Кардиалгия	2	7,4
Пресинкопальное состояние	7	44,4
Синкопальное состояние	3	11
Несколько симптомов	23	85,2
Характеристика пароксизмов		
Редкие (реже 1 раза в неделю)	16	59
Частые (1 раз в неделю и чаще)	11	41
Неустойчивые (от 10 сек. до 1 мин.)	9	33
Устойчивые (от 1 мин. до 30-60 мин.)	18	67

При анализе частоты приступов выявлено, что у 11 обследуемых (41%) сердцебиения возникали 1 раз в неделю и чаще, а у 16 (59%) – реже 1 раза в неделю. 18 больных (67%) отмечало, что по времени пароксизмы длились от 1 мин. до 30-60 мин, т.е. являлись устойчивыми. У 9 человек (33%) регистрировались короткие неустойчивые пароксизмы – от 10 сек. до 1 мин. Для купирования эпизодов тахикардии 13 пациентов (48%) принимали антиаритмические препараты (амиодарон, пропафенон по схеме «таблетка в кармане»). 10 человек получают амиодарон постоянно. Остальные 14 человек (52%) отмечали самопроизвольное прекращение сердцебиений. При анализе наследственной отягощенности только у одного пациента с синдромом WPW выявлены указания на семейную агрегацию (у матери синдром WPW проявлялся клинически значимыми пароксизмами антидромной тахикардии). Случаи ВСС в семейном анамнезе отсутствовали у всех обследуемых.

В ходе проведения исследования у пациентов группы синдрома WPW были выявлены следующие НРС: АВРТ у 8 человек (30%), трепетание предсердий (ТП) у 6 пациентов (22%), ФП и ФП-ТП у 13 больных (48%) (рисунок 2.2.1). Из всех обследованных пациентов у 26 (96%) диагностированы сопутствующие аритмии, в виде экстрасистолии и коротких пробежек НЖТ.

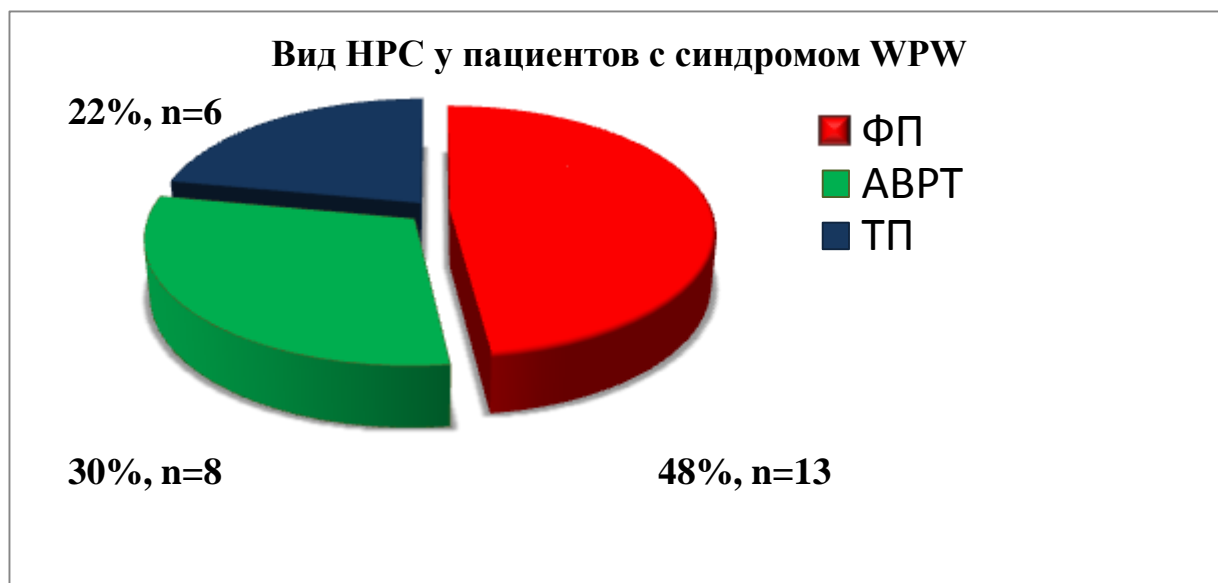


Рисунок 2.2.1 – Характеристика больных синдромом WPW в зависимости от вида НРС.

Для оценки метаболизма факторов, регулирующих накопление коллагена ВКМ и структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы в зависимости от вида НРС больные синдромом WPW были разделены на две подгруппы: синдром WPW без ФП и синдром, клинически проявляющийся пароксизмами МА. Обследуемые с иФП являлись для них группой сравнения (таблица 2.2.3).

Таблица 2.2.3 – Клиническая характеристика пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых

Параметры	Синдром WPW без ФП	Синдром WPW с ФП	иФП	Практически здоровые	p
Количество, n	14	13	15	15	
Возраст, лет (M±σ)	28,1±10,3	26,9 ±9,4	28,8±4,25	27,9±7,9	p1-2=0,57 p1-3=0,32 p1-4=0,81 p2-3=0,101 p2-4=0,39 p3-4=0,69
Пол м/ж, (%)	57/43	77/23	67/33	60/40	p'1-2=0,19 p'1-3=0,42 p'1-4=0,52 p'2-3=0,29 p'2-4=0,21 p'3-4=0,44
Длительность НРС	2,0 [0,5;3,0]	2,5 [1,5;3,5]	4,0 [1,5;6,0]	—	p 1-2=0,69 p 1-3=0,06 p 2-3=0,11
ФП пароксизмальная/персистирующая (%)	—	85/15	67/33	—	p' 2-3=0,07

## Продолжение таблицы 2.2.3

Параметры	Синдром WPW без ФП	Синдром WPW с ФП	иФП	Практически здоровые	p
<b>Класс EHRA</b>					
I, n	–	–	n2 (13%)	–	
II, n	–	n10 (77%)	n9 (60%)	–	
III, n	–	n 3 (23%)	n4 (27%)	–	
<b>Сопутствующие аритмии</b>					
НЖЭС частые/редкие (%)	21/79	23/77	40/60	0/100	p' 1-2=0,49 p' 1-3=0,16 <b>p' 1-4=0,00</b> p' 2-3=0,21 <b>p' 2-4=0,00</b> <b>p' 3-4=0,00</b>
Значимые желудочковые НРС	–	–	–	–	
Примечания 1 p – критерий Манна-Уитни. 2 p' – критерий Фишера.					

У 14 человек с диагностированным синдромом WPW выявлены различные наджелудочковые тахиаритмии, исключая ФП. Из них 8 мужчин (57%) и 6 женщин (43%), средний возраст подгруппы равнялся  $28,1 \pm 10,3$  годам. У всех обследуемых были верифицированы НРС: в 42,9% случаев (6 человек) – ТП, АВРТ с ортодромным проведением на желудочки в 35,7% (5 человек), в 21,4% (3 человека) – с антидромным. У 21,4% пациентов регистрировались оба вида АВРТ. «Стаж аритмии» в группе синдрома WPW без ФП составлял 2,0 [0,5;3,0] года. Купирование пароксизмов тахиаритмии у 11 (78,6%) человек происходило самопроизвольно, 3 (21,4%) пациента принимали пропафенон.

Пациенты с ФП (в том числе 4 с ФП-ТП) на фоне синдрома предвозбуждения желудочков сформировали подгруппу из 13 человек, в которую вошли



3 женщины (23%) и 10 мужчин (77%), средний возраст –  $26,9 \pm 9,4$  года. Все пациенты отрицали отягощенную наследственность по НРС. Продолжительность аритмического анамнеза составляла 2,5 [1,5;3,5] лет. Постоянную антиаритмическую терапию амиодароном получало 10 больных (77%). В данной группе ФП представлена рецидивирующей формой: у 11 больных (85%) диагностирована пароксизмальная, а у 2 пациентов (15%) персистирующая формы. Причем при сравнении с группой «идиопатической» ФП значимых отличий по данному параметру не получено (F-критерий,  $p=0,07$ ). У больных иФП, в большинстве случаев, диагностирована пароксизмальная форма ФП – 10 человек, у 4 человек персистирующая и лишь в одном случае перманентная. При градации выраженности клинических проявлений на функциональные классы индекса European Heart Rhythm Association (EHRA) выявлено, что в обеих группах доминируют пациенты, у которых симптомы, связанные с ФП не нарушали повседневную активность (EHRA II). Средний возраст пациентов с «идиопатической» ФП составил  $28,8 \pm 4,25$  лет, из данной группы мужчин было 10 человек (67%), женщин 5 человек (33%). 12 человек отрицали отягощенную наследственность по аритмии, у 3 человек удалось проследить семейную агрегацию. В целом длительность аритмического анамнеза в группе составляла 4,0 [1,5;6,0] года. Все пациенты с иФП принимали постоянную антиаритмическую терапию: 11 человек (73%) амиодарон, 4 человека (27%) соталол.

В группу практически здоровых ровесников вошли 15 человек (мужчин – 9 человек (60%) и 6 (40%) женщин), в возрасте от 18 до 45 лет, в среднем –  $27,9 \pm 7,9$  лет, без НРС и клинических проявлений ССЗ.

### **2.3 Методы исследования**

Пациентам, принимающим участие в исследовании проводились как рутинные - общеклинические исследования, так и комплекс инструментальных методов оценки структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

У всех обследуемых были изучены жалобы, анамнез жизни и заболевания, проведено физикальное обследование. При первичном осмотре особое внимание уделяли симптомам, указывающим на возможное наличие синдрома WPW: эпизодов учащенного ритмичного или аритмичного сердцебиения, синкопальных или пресинкопальных состояний, провоцирующихся физической нагрузкой, эмоциональным перенапряжением или возникающих в покое. Учитывалась и анализировалась информация о проводимой ранее терапии и ее эффективности. Также регистрировались семейные случаи заболевания.

В рамках дополнительных исследований выполнялось исследование общего и биохимического анализов крови, определение уровня гормонов щитовидной железы. В программу инструментального обследования входило проведение всем пациентам 12-канальной электрокардиографии, длительное мониторирование ЭКГ с определением вариабельности сердечного ритма (BPC), эхокардиографии, а также чреспищеводного электрофизиологического исследования проводящей системы сердца. Количественное определение уровня сывороточных биомаркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1, P1CP) составило специальный комплекс обследования.

**Длительное мониторирование ЭКГ** проводилось пациентам всех исследуемых групп. Использовались портативные кардиорегистраторы фирмы «Astrocard Holtersystem-2F» (ЗАО «Медитек», Россия), с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ. Дальнейший анализ выполнялся автоматически на совместимом компьютере. Артефакты записи и ложноположительные результаты корректировались вручную. В рамках исследования учитывались зарегистрированные нарушения ритма и проводимости сердца, с их количественной оценкой, динамические изменения сегмента ST и зубца T относительно изолинии (для исключения ишемии миокарда), среднесуточные показатели ЧСС (минимальной, максимальной, средней), также выполнен временной анализ вариабельности ритма сердца (Time Domain). Верифицированные аритмии классифицировались следующим образом: наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия (НЖЭС, ЖЭС), наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий [68].

По результатам ДМ ЭКГ проводилось исследование основных показателей ВРС: SDNN (standard deviation of the NN interval) – стандартное отклонение (SD) от средней длительности всех нормальных синусных интервалов R-R (NN), характеризующее ВРС в целом; SDNNi – средняя всех стандартных отклонений всех нормальных синусных интервалов R-R (NN) вычисленных по пятиминутным сегментам в течение всей записи, для оценки вариабельности с цикличностью менее 5 мин.; SDANN – стандартное отклонение усредненных нормальных синусных интервалов R-R (NN) всех пятиминутных сегментов в течение записи, для оценки низкочастотных компонентов вариабельности; rMSSD – среднеквадратичное отклонение различий между интервалами сцепления соседних интервалов R-R (NN), для оценки высокочастотных компонентов ВРС и pNN50 – доля NN50 от общего числа последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс, для оценки коротковолновых колебаний. Усредненные возрастные нормативы данных показателей приведены в таблице 2.3.1. С учетом контингента обследуемых за норму приняты показатели возрастной группы от 20 до 29 лет.

Таблица 2.3.1 – Параметры 24 часового Time Domain анализа у здоровых лиц 10-99 лет (Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике, принятые на пленарном заседании Российского Национального Конгресса Кардиологов 27 сентября 2013, в г. Санкт-Петербург) [47]

Возраст (лет)	ЧСС уд/мин	SDNN (мсек)	SDANNi (мсек)	SDNNi (мсек)	r MSSD (мсек)	PNN50 (%)
10-19	80 ±10	176±38	159±35	81±20	53±7	25±13
20-29	79 ±10	153±44	137±43	72±22	43±9	18±13
30-39	78±7	143±32	130±33	64±15	35±11	13±9
40-49	78±7	132±30	116±41	60±13	31±11	10±9
50-59	76± 9	121±27	106±27	52±15	25±9	6±6
60-69	77±9	121±32	111±31	42±13	22 ±6	4±5
70-79	72± 9	124±22	114±20	43±11	24±7	4±5
80-99	73±10	106±23	95±24	37±12	21 ±6	3±3

**Электрофизиологическое исследование** проводящей системы сердца осуществлялось методом чреспищеводной электрической стимуляции предсердий с использованием электрокардиостимулятора «Astrocard-Polysystem EP/L» (ЗАО «Медитек», Россия) и многополюсных электродов ПЭДСП-2 СКБ г. Каменец-Подольск. У ряда пациентов обследование проводилось методом трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляции. При этом использовались универсальный диагностический электрокардиостимулятор «Биоток-ЭКДС 01 МЛ» (ООО «Л.М.Э. «Биоток», Россия) и многополюсные электроды RF Marinr MC и CS Marinr MC (Medtronic, USA). Процедуры выполнялись по стандартным методикам [39, 25].

В ходе исследования регистрировались следующие электрофизиологические параметры (таблица 2.3.2):

1. ИHR, мс - исходная частота сердечных сокращений.
2. Исходный интервал R-R, мс.
3. ВВФСУ, мс – время восстановления функции синусного узла.
4. КВВФСУ, мс – скорректированное время восстановления функции синусного узла. КВВФСУ вычисляли по формуле

$$\text{КВВФСУ} = \text{ВВФСУ} - \text{ДСЦ},$$

где ДСЦ – длительность исходного синусного цикла (мс).

5. ТВ – точка Венкебаха АВ-соединения, имп/мин.
6. ЭРП АВС, мс – эффективный рефрактерный период АВ-соединения.
7. ЭРП ДПП, мс – эффективный рефрактерный период. Его продолжительность (короткий, средний, длинный) определяли при выявлении признаков дополнительных путей проведения.
8. АГМ, имп/мин – аритмогенная готовность миокарда, оценивалась методом программной ЧПЭС. Если в течение 5 сек после первых 3 залпов импульсов (200 имп/мин) был спровоцирован устойчивый пароксизм аритмии продолжительностью не менее 30 сек, констатировали наличие у пациента высокой АГМ. При средней АГМ устойчивый пароксизм возникал после 4 или 5 залпов, а при низкой пароксизмы НРС либо отсутствовали, либо

регистрировались после 6 и более залпов. Также оценивали устойчивость и легкость купирования индуцированных пароксизмов.

Таблица 2.3.2 – Значения электрофизиологических показателей

Показатель	Нормальные значения
ВВФСУ, мс	< 1500
КВВФСУ, мс	< 525
тВ, имп/мин	180-200
ЭРП АВС, мс	260-340
ЭРП ДПП, мс	Короткий менее 220 Средний 220-300 Длинный более 300

**Эхокардиографическое исследование сердца** проводилось в модальном и двухмерном режимах на аппарате «Hewlett–Packard, Sonos-4500» (США). При обследовании использовались стандартные эхокардиографические доступы и позиции. Изучение структурно-функциональных параметров миокарда проводилась в М- и В-модальных режимах. Оценка геометрии правых и левых камер сердца осуществлялась по стандартным показателям [55, 59] (таблица 2.3.3):

1. ПП, мм – размер правого предсердия.
2. КДР ПЖ, мм – конечный диастолический размер правого желудочка.
3. ЛП, мм – размер левого предсердия.
4. Объем ЛП, мл – рассчитывался по методу трехосного эллипсоида

$$a \cdot v \cdot c \cdot \frac{4}{3} \pi,$$

где а, в, с – длины полуосей ЛП.

5. ТЗСЛЖ, мм – толщина задней стенки левого желудочка.
6. ТМЖП, мм – толщина межжелудочковой перегородки.
7. КДР ЛЖ, мм – конечный диастолический размер.
8. КСР ЛЖ, мм – конечный систолический размер.

9. КСО ЛЖ, мл – конечный систолический объем.  
 10. КДО ЛЖ, мл – конечный диастолический объем  
 11. ФВ, % – фракция выброса или EF (ejection fraction)

$$EF = EDV - ESV / EVD,$$

где EDV – конечно диастолический объем;

ESV – конечный систолический объем

$$\%EF = EF \times 100\%.$$

12. УО, % – ударный объем левого желудочка или SV (stroke volume)

$$SV = EDV - ESV.$$

13. ММЛЖ, гр. – масса миокарда левого желудочка.

Расчет массы миокарда левого желудочка (LV mass – left ventricular mass) производился по формуле R.V. Devereux, 1986 г.

$$LV\ mass = 1,04 \times [(IVSTd + LVIDd + PWTd)^3 - LVIDd^3] - 13,6 \text{ (г)}$$

где IVSTd – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу;

LVIDd – диаметр левого желудочка в диастолу;

PWTd – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу.

Или

$$LV\ mass = (1,04 \times LVVm) - 13,6 \text{ (г)}$$

где LVVm – объем левого желудочка и миокарда.

14. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) или ILVmass, г/м<sup>2</sup>

$$\text{ИММЛЖ равен: } LV\ mass / BSA \text{ (г/м}^2\text{)}$$

где BSA – площадь поверхности тела обследуемого (body surface area)

В свою очередь BSA рассчитывается по формуле

$$BSA = 0,007184 \times (\text{рост в см})^{0,725} + (\text{вес в кг})^{0,425} \text{ (м}^2\text{)}.$$

Таблица 2.3.3 – Стандартные эхокардиографические измерения и нормативы [58]

Показатель	Парастернальная позиция (норматив)	Апикальная позиция (норматив)
ЛП, мм	Не более 40	Не более 40 x 48
ТЗСЛЖ, мм	Не более 12	–
ТМЖП, мм	Не более 12	Не более 12
КДР ЛЖ, мм	Не более 56	Не более 56
КСО, мл	–	Мужчины – 33-68 Женщины – 18-65
КДО, мл	–	Мужчины – 96-157 Женщины – 59-138
ФВ, %	–	Более 60% по Teichgolz Более 50% по Simpson
УО, мл	–	70-100
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	Мужчины – не более 125 Женщины – не более 110	
ПП, мм	–	Не более 38x46
КДР ПЖ, мм	Не более 30	Не более 36

**Оценка показателей факторов фиброза.** В качестве биомаркеров кардиального фиброза использовалось количественное определение концентраций ММП-9, ТИМП-1 и P1CP в сыворотке крови обследуемых. Забор крови осуществлялся по стандартной методике с помощью вакуумных систем для забора крови Vacuette, Greiner Bio-one (Австрия), в стерильных условиях. Проводилось немедленное центрифугирование крови и заморозка плазмы при температуре -20°C. Температурный режим хранения образцов плазмы составлял – 20-70°C, сроки хранения не превышали 6 месяцев. Гемолизированные, липемичные, мутные, содержащие осадок или взвесь эритроцитов образцы из анализа исключались.

Определение **ММП-9** проводилось с использованием диагностического набора «HumanMMP-9 ELISA» (BenderMedSystem, Австрия). На первом этапе

моноклональные антитела к человеческой ММП-9, адсорбированные в ячейках микропланшета, связываются с человеческой ММП-9, присутствующей в опытных образцах сыворотки. Далее «детектирующие» поликлональные антитела к ММП-9 связывают молекулы человеческой ММП-9, захваченные первыми антителами. После инкубации, несвязавшиеся вторые анти-ММП-9 антитела удаляются при промывке из ячеек. На следующем этапе в ячейки добавляется конъюгат моноклональных мышиных анти-антител и после инкубации и промывки несвязавшийся ферментный конъюгат также удаляется. Затем в ячейки добавляется субстратный раствор при взаимодействии с ферментным комплексом дающий окрашивание, реакция останавливается добавлением кислоты. Концентрация человеческой ММП-9 измеряется интенсивностью окраски. Предел чувствительности данного набора составляет 0,8 нг/мл. В образцах сывороток практически здоровых людей уровни ММП-9 находятся в диапазоне 20,3-77,2 нг/мл, средний уровень 43 нг/мл.

Уровень **РІСР** определяли с помощью набора реагентов «MetraCIPCEIAKit» (Quidel Corporation, USA) методом иммуноферментного анализа. Метод основан на «сэндвич» иммуноферментном анализе в микропланшетном формате, с использованием моноклональных анти-РІСР антител, иммобилизированных в лунках микропланшета, кроличьей анти-РІСР антисыворотки, конъюгата козих антикроличьих антител с щелочной фосфатазой и субстрата pNPP для количественного определения РІСР в человеческой сыворотке. Антитела к РІСР обладают 100% перекрестной реактивностью с РІСР сыворотки крови человека. Предел чувствительности для данного набора составляет 0,2 нг/мл. В образцах сывороток практически здоровых людей, выбранных случайным образом, уровни РІСР представляют диапазон 69-163 нг/мл.

Для оценки уровня **ТИМП-1** применяли набор реагентов «HumanTIMP-1ELISA» (BenderMedSystem, Австрия). Анализ проводят в несколько стадий. Первоначально ТИМП-1, присутствующая в образцах, связывается с антителами к ТИМ-1, адсорбированных в ячейках планшета. Добавленные на втором этапе биотилированные анти-ТИМП-1 антитела связываются с ТИМП-1, захваченным



сорбированными в лунках антителами. Затем после инкубации и промывки из ячеек удаляется несвязавшийся биотиновый конъюгат анти-ТИМП-1 и добавляется конъюгат стрептавидинпероксидаза. Далее удаляется несвязавшийся конъюгат и добавляется субстратный раствор, образующий при взаимодействии с ферментным комплексом окрашивание. Концентрация ТИМП-1 прямо пропорциональна интенсивности окрашивания. При анализе образцов сыворотки взрослых людей старше 25 лет с помощью данного набора полученные значения находятся в диапазоне 11-173 нг/мл, средний уровень 172 нг/мл. Минимально определяемый с помощью набора уровень составляет 10 пг/мл.

## 2.4 Статистическая обработка материала

Статистическая обработка данных была проведена с помощью статистического пакета Statistica 10.0. Проверка параметров на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Описательные данные для количественных признаков с нормальным распределением представлены как среднее и стандартное отклонение ( $M \pm \sigma$ ), с ненормальным распределением в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me [25;75]$ ). Для сравнения независимых выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, по качественным признакам – точный критерий Фишера [63]. Различия показателей считались статистически значимыми при его уровне  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. Связь между значениями оценивалась как сильная при  $R > |0,7|$ , средней силы при  $R$  от  $|0,3|$  до  $|0,7|$ , слабая при  $R < |0,3|$ .

Результаты иммуноферментного анализа для факторов фиброза у первых 20 обследуемых, а также предварительный множественный регрессионный анализ выявили предикторную ценность ММП-9 и ТИМП-1 в развитии НРС при синдромах предэкзитации. Необходимое количество наблюдений в группах, позволяющее достичь подходящего уровня мощности критерия, определяется

путем выявления связи между мощностью и объемом выборки. Поэтому следующим этапом был выполнен графический анализ статистической мощности множественной регрессионной модели для данных показателей (рисунок 2.4.1)

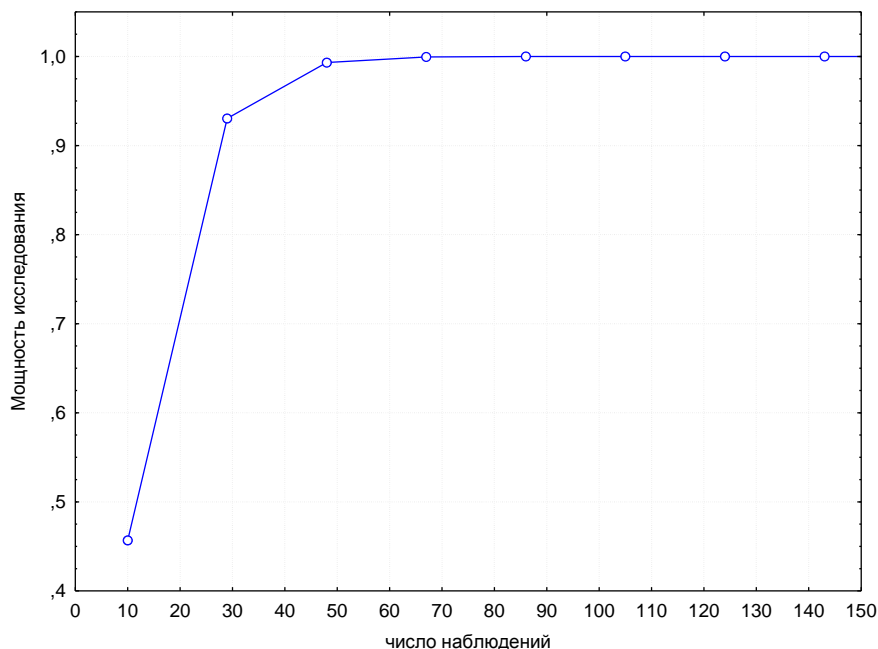


Рисунок 2.4.1 – Мощность множественной регрессионной модели.

Расчет мощности множественной регрессионной модели для ММП-9 и ТИМП-1 производился в программе Statistica 10.0. Итогом проведенного анализа являлось определение минимального объема выборки, необходимого для получения удовлетворительной мощности исследования – 23 человека. Таким образом, при 43 пациентах, входящих в состав основной группы, достигается максимальная мощность исследования – 0,98.

Вид зависимости одного признака от нескольких других независимых признаков проводился с помощью одного из видов статистического моделирования – множественного регрессионного анализа. Проверка адекватности полученной регрессионной модели осуществлялась при помощи коэффициента множественной детерминации  $R^2$ . Множественный коэффициент корреляции отражает совокупное влияние всех факторных переменных на результативную переменную в модели множественной регрессии и варьирует от нуля до единицы. Чем ближе значение коэффициента детерминации  $R^2$  к единице,

тем сильнее взаимосвязь между результативной и независимыми переменными, и наоборот, чем ближе значение множественного коэффициента корреляции к нулю, тем слабее взаимосвязь между ними. Проверка адекватности полученной модели также осуществлялась с помощью визуальной оценки графиков остатков.

После определения показателей, обладающих предикторной ценностью, для оценки их диагностической эффективности и расчета пороговых значений использовался ROC-анализ.

ROC-анализ и построенные ROC-кривые графически отображают соотношение между долей верных положительных результатов от общего числа положительных значений с долей ошибочных положительных результатов от общего числа отрицательных значений. Анализ классификаций с применением ROC-кривых позволяет дать визуальную и количественную оценку предикторной способности модели. Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 100% или 1,0, а доля ложно положительных примеров равна нулю. Эффективность модели снижается, при меньшем изгибе кривой и более близкой ее локализации к диагональной прямой. Диагональная линия соответствует полной неразличимости двух изучаемых классов.

Количественную оценку ROC даёт показатель AUC (area under ROC curve) – площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор (таблица 2.4.1).

Таблица 2.4.1 – Экспертная шкала для значений AUC

Интервал AUC	Качество модели
0,9-1,0	отличное
0,8-0,9	очень хорошее
0,7-0,8	хорошее
0,6-0,7	среднее
0,5-0,6	неудовлетворительное

Так как референтная оценка носила альтернативный характер, а изучаемые тесты давали количественный результат, использовался такой параметр, как индекс Юдена или точка разделения. Индекс Юдена – величина оптимального сочетания чувствительности (Se) и специфичности (Sp) метода. Превышение этой величины считалось достаточным основанием для качественной оценки.

Для значимых предикторов были рассчитаны отношения шансов Odds ratio (OR), которые представляют собой отношение числа случаев появления события в выборке к числу случаев отсутствия события. ROC-анализ и линейная регрессия проводились с помощью статистического модуля MedCalc Software, версия 12.7.4.0.

### Резюме

В исследовании принимало участие 73 пациента. Основная группа представлена 43 больными с синдромами преждевременного возбуждения желудочков (16 с феноменом WPW и 27 с синдромом WPW), средний возраст обследуемых  $25,3 \pm 9,15$  года, среди них мужчин 29 (67%) человек, женщин – 14 (33%). Группу сравнения – 30 человек, составили пациенты с «идиопатической» ФП (средний возраст –  $28,8 \pm 4,25$  лет, 67% мужчин и 33% женщин) и практически здоровые ровесники. Все пациенты были сопоставимы по полу и гендерному признаку.

Обследуемые с синдромом WPW были разделены на две подгруппы: 13 человек с пароксизмами ФП (средний возраст равнялся  $26,9 \pm 9,4$  годам, из них 3 женщины (23%) и 10 мужчин (77%), и 14 пациентов с другими НЖТ (8 мужчин (57,1%) и 6 женщин (42,9%), средний возраст –  $28,1 \pm 10,3$  лет). При сопоставлении больных с ФП на фоне синдрома WPW и «идиопатической» ФП значимых отличий по форме ФП, длительности «аритмического стажа» и клинической выраженности симптомов не получено ( $p > 0,05$ , U-критерий).

В программу обследования входили общеклинические и инструментальные методы (ЭКГ, Эхо-КГ, ДМ ЭКГ с оценкой ВРС, ЭФИ). Количественная оценка уровня биомаркеров фиброза (ММП-9, ТИМП-1, P1CP) в сыворотке крови

пациентов осуществлялась методом иммуноферментного анализа с использованием диагностических тест-систем.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью статистического пакета Statistica 10.0 и статистического модуля MedCalc Software, версия 12.7.4.0.

**Глава 3 ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ  
СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА,  
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ  
ПАРАМЕТРЫ СЕРДЦА, ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ У ПАЦИЕНТОВ  
С ФЕНОМЕНОМ И СИНДРОМОМ WPW**

**3.1 Показатели фиброза у пациентов  
с синдромами предэкситации желудочков**

В рамках исследования, у пациентов с синдромами предэкситации желудочков определялись маркеры фиброза и проводилась их сравнительная оценка (таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Биомаркеры фиброза у пациентов с синдромами предэкситации желудочков и практически здоровых ровесников ( $M \pm \sigma$ ,  $Me [25;75]$ )

Показатель	Синдромы преждевременного возбуждения желудочков (n=43)	Практически здоровые ровесники (n=15)	p
ММП-9, нг/мл	80,5±35,6 89,9 [46,0;116,6]	27,4±10,9 23,53 [21,4;28,6]	<b>0,000001</b>
ТИМП-1, нг/мл	369,9±90,5 384,3 [291,0;428,0]	461,7±72,2 438,8 [407,9;542,5]	<b>0,002</b>
PCP, нг/мл	149,4±74,6 145,2 [84,8;190,8]	69,4±23,9 54,0 [51,6;91,2]	<b>0,00004</b>
p'(R)	<b>p 1-2=0,042 R=-0,31</b> <b>p 1-3 =0,000001 R=0,66</b> <b>p 2-3=0,02 R= - 0,36</b>	<b>p 1-2=0,002 R= - 0,72</b> p 1-3 =0,49 R=-0,19 p 2-3=0,50 R=0,18	
Примечания 1 p – критерий Манна-Уитни. 2 p' – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.			

Анализ полученных данных показал, что при синдромах преждевременного возбуждения желудочков уровень ММП-9 ( $80,5 \pm 35,6$  нг/мл) и P13P ( $149,4 \pm 74,6$  нг/мл) достоверно выше, по сравнению с практически здоровыми лицами ( $27,4 \pm 10,9$  нг/мл,  $p=0,000001$  и  $69,4 \pm 23,9$  нг/мл,  $p=0,00004$ , соответственно). Концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови наоборот выше у практически здоровых ровесников –  $461,7 \pm 72,2$  нг/мл ( $p=0,002$ ).

Согласно литературным данным, биомаркеры фиброза находятся в жесткой взаимосвязи. Так протеолитическая активность матриксных металлопротеиназ, в том числе ММП-9, контролируется их тканевыми ингибиторами, такими как ТИМП-1 [13, 125, 142, 149]. Проведенный корреляционный анализ подтвердил данное утверждение. При синдромах предэкзитации характерно увеличение концентрации ММП-9 параллельно с P13P ( $R=0,66$ ;  $p=0,000001$ ). В этой же группе обследуемых уровень ТИМП-1 находится в обратной зависимости от P13P ( $R=-0,36$ ;  $p=0,002$ ) и ММП-9 ( $R=-0,31$ ;  $p=0,042$ ). У практически здоровых ровесников обращает на себя внимание сильная отрицательная корреляция между ММП-9 и ТИМП-1 ( $R=-0,72$ ;  $p=0,002$ ), также подтверждающая особенности метаболизма данных ферментов.

Большинство исследователей в своих публикациях обозначают четкие гендерные различия среди больных синдромами WPW, отмечая, что на долю мужчин приходится до 60-70% наблюдений. Причем известно, что клиническая манифестация синдрома в большинстве случаев происходит в молодом возрасте [3, 85, 89, 104, 186]. Однако при анализе полученных данных, достоверных различий по факторам фиброза между мужчинами и женщинами выявлено не было (таблица 3.1.2). От возраста концентрация показателей фиброза у пациентов с предэкзитацией также не зависела ( $p>0,05$ ).

Таблица 3.1.2 – Маркеры фиброза у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков в зависимости от гендерной принадлежности ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Параметр	Мужчины (n=29)	Женщины (n=14)	p
ММП-9, нг/мл	77,7 $\pm$ 35,7 81,4 [46,0;116,4]	86,3 $\pm$ 36,1 92,0 [49,8;117,7]	0,57
ТИМП-1, нг/мл	383,6 $\pm$ 90,2 406,7 [332,0;441,0]	341,3 $\pm$ 87,5 331,3 [262,0;398,1]	0,08
PCP, нг/мл	145,7 $\pm$ 77,6 118,8 [84,0;190,8]	157,1 $\pm$ 70,3 153,7 [109,2;172,6]	0,54
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.			

Пациенты основной группы была разделены на феномен и синдром WPW, в каждой подгруппе оценивались маркеры фиброза в сравнении с практически здоровыми ровесниками (таблица 3.1.3) .

Таблица 3.1.3 – Показатели фиброза у пациентов с синдромами WPW и практически здоровых ровесников ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Показатель	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
ММП-9, нг/мл	54,3 $\pm$ 21,8 46,5 [39,9;70,9]	96,1 $\pm$ 33,2 115,0 [81,4;120,0]	27,4 $\pm$ 10,9 23,5 [21,4;28,6]	<b>p 1-2=0,0003</b> <b>p 1-3=0,00014</b> <b>p 2-3=0,000002</b>
ТИМП-1, нг/мл	418,5 $\pm$ 69,8 424,8 [402,4;447,0]	341,1 $\pm$ 90,1 332,0 [261,1;400,4]	461,7 $\pm$ 72,2 438,8 [407,9;542,5]	<b>p 1-2=0,002</b> p 1-3=0,27 <b>p 2-3=0,00012</b>
PCP, нг/мл	97,8 $\pm$ 31,7 87,6 [74,2;119,8]	179,9 $\pm$ 76,2 172,6 [118,8;226,0]	69,4 $\pm$ 23,9 54,0 [51,6;91,2]	<b>p 1-2= 0,00014</b> <b>p 1-3=0,014</b> <b>p 2-3=0,000007</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.				



Достоверные отличия по исследуемым параметрам выявлены во всех группах наблюдения. Максимальная концентрация ММП-9 определялась в сыворотке крови пациентов с синдромом WPW –  $96,1 \pm 33,2$  нг/мл. На втором месте по уровню данного фермента находится группа феномена WPW ( $54,3 \pm 21,8$  нг/мл;  $p=0,0003$ ). Практически здоровые лица имели более низкий показатель ММП-9, всего  $27,4 \pm 10,9$  нг/мл и значительно отличались от двух предыдущих групп ( $p=0,00014$ ;  $p=0,000002$ ).

Прямо противоположная ситуация обстояла с ТИМП-1. Наиболее высокий уровень маркера определялся в группе феномена WPW и практически здоровых лиц ( $418,5 \pm 69,8$  нг/мл и  $461,7 \pm 72,2$  нг/мл, соответственно;  $p=0,27$ ). У пациентов с синдромом WPW ТИМП-1 был достоверно ниже –  $341,1 \pm 90,1$  нг/мл ( $p=0,002$ ;  $p=0,00012$ ).

Уровень P1СP у пациентов с синдромом WPW составил  $179,9 \pm 76,2$  нг/мл, при феномене WPW –  $97,8 \pm 31,7$  нг/мл, у практически здоровых –  $69,4 \pm 23,9$  нг/мл (рисунок 3.1.1). Все группы достоверно отличались между собой ( $p < 0,05$ , U-критерий).

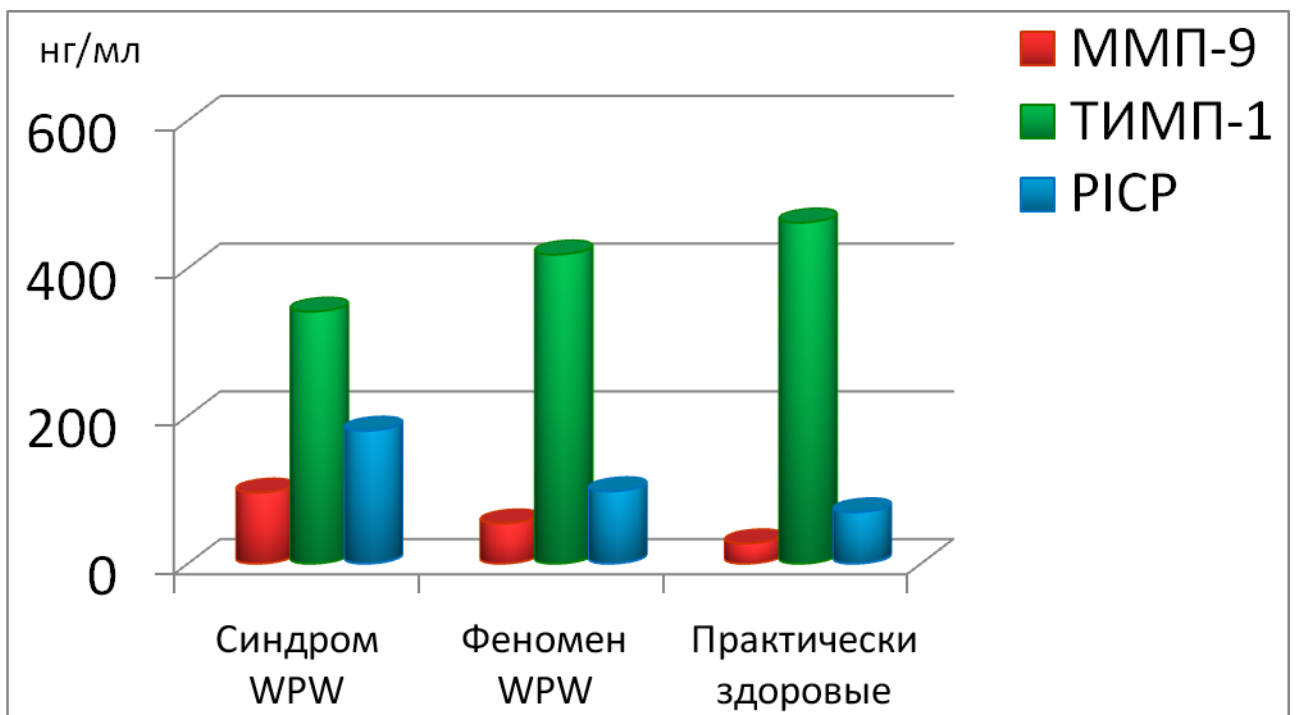


Рисунок 3.1.1 – Показатели ММП-9, ТИМП-1 и P1СP у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков и практически здоровых.

Таким образом, максимальные показатели биомаркеров фиброза - ММП-9 и P1СР, определялись у больных синдромом WPW. Уровень ТИМП-1 в группах пациентов с феноменом WPW и практически здоровых лиц был сопоставим и достоверно превышал таковой в группе синдрома WPW. Концентрация факторов фиброза в плазме крови не зависела от возраста и гендерной принадлежности обследуемых. Выявлены особенности метаболизма сывороточных маркеров фиброза, а именно связь средней силы между повышением уровня ММП-9 и P1СР, а также одновременным снижением значения ТИМП-1 у пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков. Аналогичная корреляция наблюдалась у практически здоровых лиц – концентрация ММП-9 находится в сильной обратной зависимости от ТИМП-1.

### **3.2 Параметры электрокардиографических исследований (ЭКГ и ДМ ЭКГ) у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза**

Одними из основных диагностических критериев, позволяющими верифицировать наличие ДАВС еще на раннем этапе обследования пациента, являются электрокардиографические. К ним относятся: укороченные интервала PQ (<120 мс), наличие Δ-волны, сливной характер и уширение комплекса QRS (>110-120 мс).

На момент снятия стандартной ЭКГ у всех обследуемых пациентов регистрировался синусный ритм. Пациенты двух групп достоверно различались между собой по средней ЧСС в покое ( $p=0,037$ ). У пациентов с синдромом WPW ЧСС составляла  $73,4\pm 8,5$  уд/мин и превышала ЧСС в группе феномена WPW –  $68,4\pm 7,2$  уд/мин. При сопоставлении амплитуды и продолжительности компонентов ЭКГ обследуемых лиц выявлены достоверные различия (таблица 3.2.1).

Таблица 3.2.1 – Электрокардиографические параметры пациентов с синдромами предэкзитации желудочков ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Параметр	Синдром WPW (n=27)	Феномен WPW (n=16)	p
ЧСС, уд/мин	73,4±8,5 76 [68;79]	68,4±7,2 67,5 [64;72]	<b>0,037</b>
Зубец P, с	0,10±0,02 0,1 [0,09;0,11]	0,09±0,015 0,09 [0,09;0,1]	0,06
PQ, с	0,086±0,015 0,09 [0,07;0,1]	0,096±0,018 0,11 [0,09;0,12]	<b>0,0009</b>
QRS, с	0,12±0,07 0,11 [0,09;0,14]	0,09±0,01 0,09 [0,085;0,1]	<b>0,007</b>
QT, с	0,38±0,02 0,38 [0,37;0,4]	0,35±0,02 0,35 [0,34;0,38]	<b>0,001</b>
Дельта-волна, %	70,4%	37,5%	
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.			

Необходимо отметить, что у всех больных диагностированы ЭКГ-критерии подтверждающие диагноз предвозбуждения желудочков. В группе синдрома WPW Δ-волна на поверхностной ЭКГ была обнаружена в 70,4% случаев (19 человек), в группе феномена WPW в 37,5% (6 человек). Также у больных синдромом WPW зафиксировано более значимое укорочение интервала PQ (0,086±0,015 с), по сравнению с феноменом WPW (0,096±0,018 с, p=0,0009). В следствие наличия антероградного проведения по ДПП, в группе синдрома WPW регистрировался так называемый сливной комплекс QRS (0,12±0,07 с, p=0,007) и несколько удлиненный по продолжительности интервал QT (0,38±0,02 с, p=0,001). У пациентов с феноменом WPW значимых изменений со стороны QRS комплекса (0,09±0,01 с) и интервала QT (0,35±0,02 с) выявлено не было.

При проведении длительного мониторинга ЭКГ оценивались такие параметры как среднесуточные показатели ЧСС и ВРС, а также наличие нарушений ритма сердца (таблица 3.2.2).

Таблица 3.2.2 – Параметры длительного мониторинга ЭКГ пациентов с феноменом WPW, синдромом WPW и практически здоровыми ровесниками (M±σ, Me [25;75])

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
Мин. ЧСС, уд/мин	44,9±5,57 43,5 [41,5;47,0]	48,44±9,6 48,0 [42,0;54,0]	53,5±3,99 53,0 [51,0;56,0]	p1-2=0,17 <b>p1-3=0,0004</b> <b>p2-3=0,004</b>
Макс. ЧСС, уд/мин	138,56±17,8 139,0 [126,0;147,5]	147,85±32,3 149,0 [135,0;162,0]	120,3±11,8 124,0 [115,0;130,0]	p1-2=0,122 <b>p1-3=0,003</b> <b>p2-3=0,00002</b>
Ср. ЧСС, уд/мин	66,4±6,08 66,5 [62,0;71,5]	73,7±9,59 74,0 [66,0;80,0]	63,9±5,6 63,0 [60,0;69,0]	<b>p1-2=0,007</b> p1-3=0,2 <b>p2-3=0,0007</b>
SDNN, мс	137,8±46,15 130,05 [100,05;181,1]	108,48±37,41 100,0 [72,1;138,0]	140,74±26,04 145,5 [120,1;160,6]	<b>p1-2=0,04</b> p1-3=0,74 <b>p2-3=0,006</b>
SDNNi, мс	59,31±17,04 54,0 [46,0;73,0]	48,7±13,6 45,0 [37,0;57,0]	60,0±11,4 61,0 [55,0;70,0]	<b>p 1-2=0,043</b> p 1-3=0,62 <b>p 2-3=0,006</b>
SDANN, мс	125,35±31,6 129,5 [95,5;152,8]	101,2±28,3 102,0 [80,0;124,0]	127,3±30,5 125,0 [102,0;151,0]	<b>p 1-2=0,02</b> p 1-3=0,97 <b>p 2-3=0,013</b>
RMSSD, мс	57,61±18,2 57,9 [43,0;74,5]	46,6±12,4 48,8 [40,1;53,1]	59,53±15,8 58,2 [46,6;74,0]	<b>p1-2=0,04</b> p1-3=0,93 <b>p2-3=0,016</b>
PNN50, %	27,4±5,9 26,5 [22,7;34,05]	17,8±6,5 19,3 [13,5;22,1]	29,42±6,1 30,1 [25,5;35,2]	<b>p1-2=0,00004</b> p1-3=0,304 <b>p2-3=0,00001</b>
НЖЭС/сут	253,69±423,67 28,5 [0,00;424,0]	922,8±1861,5 79,0 [14,0;640,0]	141,2±373,7 0,00 [0,00;0,00]	p1-2= 0,09 p1-3=0,096 <b>p2-3=0,0001</b>

## Продолжение таблицы 3.2.2

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
ЖЭС/сут	0,0	17,7±32,13 0,00 [0,00;21,0]	0,0	
НЖТ/сут	0,0	2,51±3,5 1,0 [0,00;4,0]	0,0	
ФП, пароксизмов в сутки	0,0	2,33±4,29 0,00 [0,00;3,0]	0,0	
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.				

В группе пациентов с феноменом WPW минимальная ЧСС составила  $44,9 \pm 5,57$  уд/мин, средняя ЧСС  $66,4 \pm 6,08$  уд/мин и максимальная ЧСС  $138,56 \pm 17,8$  уд/мин. Показатели временного анализа ВРС значимо не отличались от практически здоровых ровесников ( $p > 0,05$ , U-критерий) и составляли:  $SDNN = 137,8 \pm 46,15$  мс,  $SDNNi = 59,31 \pm 17,04$  мс,  $SDANN = 125,35 \pm 31,6$  мс,  $RMSSD = 57,61 \pm 18,2$  мс,  $PNN50 = 27,4 \pm 5,9\%$ . За время проведения ДМ ЭКГ у 9 пациентов (56,3%) с феноменом WPW были зафиксированы одиночные НЖЭС, в среднем  $253,69 \pm 423,67$  ( $28,5 [0,00;424,0]$ ) за сутки. ЖЭС в данной группе зарегистрировано не было.

Среди больных с синдромом WPW также были определены среднесуточные показатели ЧСС: минимальная ЧСС –  $48,44 \pm 9,6$  уд/мин, средняя ЧСС –  $73,7 \pm 9,59$  уд/мин, максимальная ЧСС –  $147,85 \pm 32,3$  уд/мин. Выявлено достоверное снижение показателей суммарной ВРС ( $SDNN = 108,48 \pm 37,41$  мс,  $SDNNi = 48,7 \pm 13,6$  мс,  $SDANN = 101,2 \pm 28,3$  мс  $p < 0,05$ , U-критерий) при синдроме преждевременного возбуждения желудочков. При анализе парасимпатических влияний вегетативной нервной системы на проводящую систему сердца наблюдались значимые отличия от пациентов с феноменом WPW и практически здоровых лиц. Так  $RMSSD$  в группе синдрома WPW составил  $46,6 \pm 12,4$  мс

( $p=0,04$ ,  $p=0,016$ ), а PNN50  $17,8\pm 6,5\%$  ( $p=0,00004$ ,  $p=0,00001$ ). У 26 больных синдромом WPW выявлены НРС по типу НЖЭС, всего  $922,8\pm 1861,5$  ( $79,0 [14,0;640,0]$ ) за сутки, в том числе у 6 человек по типу бигеминии, в одном случае – тригеминии, у 5 человек диагностирована парная НЖЭС и у одного пациента триплет. Короткие пробежки НТЖ были зафиксированы у 13 человек (48%), в среднем до  $2,51\pm 3,5$  за сутки. Неустойчивые пароксизмы ФП диагностированы у 12 человек (44%) с частотой до  $2,33\pm 4,29$  в сутки. ЖЭС были зарегистрированы с частотой до  $17,7\pm 32,13$  ( $0,00 [0,00;21,0]$ ) в сутки.

Практически здоровые ровесники достоверно отличались от пациентов первой и второй группы по параметрам среднесуточной ЧСС ( $p<0,05$ , U-критерий). Минимальная ЧСС у практически здоровых лиц составляла  $53,5\pm 3,99$  уд/мин ( $p=0,0004$ ;  $p=0,004$ ), средняя  $63,9\pm 5,6$  уд/мин ( $p=0,0007$ ) и максимальная ЧСС равнялась  $120,3\pm 11,8$  уд/мин ( $p=0,003$ ,  $p=0,00002$ ). Показатели отражающие как общую ВРС ( $SDNN=140,74\pm 26,04$  мс,  $SDNNi=60,0\pm 11,4$  мс,  $SDANN=127,3\pm 30,5$  мс), так и коррелирующие с коротковолновыми составляющими спектра ( $RMSSD =59,53\pm 15,8$  мс,  $PNN50=29,42\pm 6,1\%$ ) не выходили за границы общепринятых норм. За время ДМ ЭКГ у практически здоровых ровесников зарегистрированы редкие НЖЭС с частотой до  $141,2\pm 373,7$  ( $0,00 [0,0;0,0]$ ) в сутки. Желудочковые нарушения ритма не выявлены.

В группе синдрома WPW выявлены значимые корреляции параметров ДМ ЭКГ с уровнем сывороточных маркеров фиброза (таблица 3.2.3).

Концентрация P1CP в плазме крови обратно коррелировала с показателями минимальной ЧСС ( $R=-0,41$ ;  $p=0,04$ ) и показателями общей ВРС –  $SDNN$  ( $R=-0,57$ ;  $p=0,002$ ),  $SDNNi$  ( $R=-0,51$ ;  $p=0,006$ ). Выявлена прямая взаимосвязь между уровнем ТИМП-1 и параметрами отражающими парасимпатическое влияние на сердце:  $RMSSD$  ( $R=0,63$ ;  $p=0,0004$ ) и  $PNN50$  ( $R=0,59$ ;  $p=0,0012$ ). Прямая зависимость средней силы установлена между P1CP и средней частотой регистрации НЖЭС за сутки ( $R=0,38$ ;  $p=0,048$ ), а также обратная между ТИМП-1 и ЖЭС ( $R=-0,42$ ;  $p=0,03$ ). ММП-9 прямо коррелировала с частотой пароксизмов ФП за сутки ( $R=0,59$ ;  $p=0,001$ ) у пациентов с синдромом WPW.

Таблица 3.2.3 – Корреляционный анализ уровня показателей фиброза и параметров ДМ ЭКГ при синдроме WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
Мин. ЧСС, уд/мин	-0,02	0,92	-0,033	0,87	<b>-0,41</b>	<b>0,04</b>
Средняя ЧСС, уд/мин	-0,033	0,86	-0,31	0,111	-0,09	0,64
Макс. ЧСС, уд/мин	-0,16	0,42	-0,11	0,57	-0,009	0,96
SDNN, мс	-0,21	0,29	0,17	0,39	<b>-0,57</b>	<b>0,002</b>
SDNNi, мс	0,04	0,82	0,04	0,84	<b>-0,51</b>	<b>0,006</b>
SDANN, мс	0,18	0,38	0,08	0,71	-0,32	0,09
RMSSD, мс	-0,19	0,32	<b>0,63</b>	<b>0,0004</b>	-0,05	0,81
PNN50, %	-0,04	0,83	<b>0,59</b>	<b>0,0012</b>	-0,19	0,34
ЖЭС/сут	0,16	0,42	<b>-0,42</b>	<b>0,03</b>	0,02	0,91
НЖЭС/сут	0,31	0,11	-0,37	0,057	<b>0,38</b>	<b>0,048</b>
НЖТ, пароксизмов в сутки	0,11	0,57	-0,22	0,26	0,22	0,27
ФП, пароксизмов в сутки	<b>0,59</b>	<b>0,001</b>	0,03	0,87	0,22	0,26
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

При феномене WPW среднесуточные показатели ЧСС не зависели от уровня сывороточных биомаркеров фиброза (таблица 3.2.4).

Установлена обратная связь между концентрацией P1CP и параметрами ВРС: SDNN (R=-0,57; p=0,021) и RMSSD (R=-0,76; p=0,0006). Среднесуточная частота НЖЭС обратно коррелировала со средней силой с уровнем ТИМП-1 в плазме крови пациентов с феноменом WPW (R=-0,52; p=0,04).

Таблица 3.2.4 – Корреляционный анализ уровня показателей фиброза и параметров ДМ ЭКГ при феномене WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
Мин. ЧСС, уд/мин	0,06	0,83	0,13	0,63	0,05	0,84
Средняя ЧСС, уд/мин	-0,29	0,27	-0,24	0,37	0,38	0,14
Макс. ЧСС, уд/мин	0,19	0,48	0,17	0,52	0,25	0,35
SDNN, мс	-0,05	0,84	0,01	0,96	<b>-0,57</b>	<b>0,021</b>
SDNNi, мс	-0,39	0,14	0,09	0,75	-0,22	0,40
SDANN, мс	0,17	0,53	-0,37	0,15	-0,46	0,07
RMSSD, мс	-0,31	0,28	0,48	0,06	<b>-0,76</b>	<b>0,0006</b>
PNN50, %	-0,10	0,71	0,45	0,081	-0,49	0,052
НЖЭС/сут	0,09	0,71	<b>-0,52</b>	<b>0,04</b>	0,43	0,09
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Таким образом, в группах пациентов с синдромами преэкситации желудочков зарегистрированы электрокардиографические признаки, характерные для данной нозологии. При синдромах WPW выявлено достоверные изменения показателей среднесуточной ЧСС по сравнению с практически здоровыми лицами. Причем синдром WPW характеризовался взаимосвязью минимальной ЧСС с уровнем P1CP. У пациентов с синдромом WPW отмечается вегетативная дисфункция в виде преобладания симпатических механизмов. Обращает на себя внимание обратная связь SDNN, SDNNi и P1CP, а также прямая корреляция уровня ТИМП-1 и RMSSD, PNN50. В группе феномена WPW по показателям ВРС значимой разницы с практически здоровыми ровесниками не получено, установлено доминирование влияния парасимпатической нервной системы. Тем не менее, выявлена обратная взаимосвязь между показателем P1CP и SDNN, RMSSD. У пациентов с синдромом WPW были зарегистрированы НРС пор типу НЖЭС, в том числе коротких пробежек НЖТ, ЖЭС, пароксизмов ФП и их комбинаций. Данная группа обследуемых характеризовалась прямой связью уровня P1CP со среднесуточной частотой НЖЭС и обратной ТИМП-1 с ЖЭС. Концентрация



ММП-9 в плазме крови прямо коррелировала с частотой возникновения пароксизмов ФП. При анализе НРС в группе феномена WPW выявлены редкие НЖЭС, которые обратно зависели от показателя ТИМП-1 крови обследуемых.

### 3.3 Параметры эхокардиографии у пациентов с синдромами предэкзитации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза

Оценка анатомического и гемодинамического состояния миокарда осуществлялось методом эхокардиографии, при котором измерялись основные параметры и линейные размеры сердца. Обследование проводилось пациентам всех групп наблюдения (таблица 3.3.1). Полученные результаты не превышали общепринятых эхокардиографических нормативов. Однако при проведении сравнительного анализа выявлены достоверные различия между обследуемыми группами.

Таблица 3.3.1 – Эхокардиографические параметры пациентов с феноменом WPW, синдромом WPW, и ФП и практически здоровых, (M±σ, Me [25;75])

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
ЛП, мм	34,45±4,45 34,5 [31,0;38,0]	35,97±5,31 37,0 [33,0;39,0]	33,4±3,83 33,0 [31,0;36,0]	p1-2=0,37 p1-3=0,65 p2-3=0,06
ЛП, мл	31,48±3,97 31,5 [28,5;34,7]	32,43±4,76 33,3 [29,7;35,1]	29,7±4,14 29,4 [26,0;34,0]	p1-2= 0,51 p1-3=0,24 <b>p2-3=0,046</b>
КДР, мм	49,3±2,7 48,5 [48,0;50,0]	46,0±4,3 46,0 [44,0;51,0]	48,2±4,6 48,6 [45,0;52,0]	<b>p1-2=0,008</b> p1-3=0,64 p2-3=0,13
КСР, мм	33,8±2,3 33,0 [32,0;35,0]	32,7±3,5 33,0 [30,0;35,0]	31,2±2,9 32,0 [30,0;33,0]	p1-2=0,28 <b>p1-3=0,01</b> p2-3=0,13

Продолжение таблицы 3.3.1

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
КДО, мл	119,06±13,48 116,0 [112,5;124,0]	105,89±19,72 110,0 [94,0;121,0]	112,2±25,34 114,0 [94,0;135,0]	<b>p1-2=0,04</b> p1-3=0,34 p2-3=0,45
КСО, мл	47,5±6,32 46,5 [43,0;49,0]	43,59±10,5 45,0 [35,0;51,0]	38,21±8,4 39,0 [37,0;42,0]	p1-2=0,31 <b>p1-3=0,001</b> p2-3=0,13
УО, мл	72,38±3,9 72,0 [69,0;73,0]	70,66±3,76 70,0 [68,0;72,0]	79,27±4,33 80,0 [76,0;82,0]	p1-2=0,06 <b>p1-3=0,0004</b> <b>p2-3=0,000008</b>
ФВ, %	60,08±2,91 59,9 [58,5;61,7]	59,0±4,96 57,9 [54,8;63,8]	65,4±6,26 65,6 [59,7;69,6]	p1-2=0,22 <b>p1-3=0,015</b> <b>p2-3=0,002</b>
МЖП, мм	10,5±0,9 10,5 [10,0;11,0]	11,1±1,4 11,0 [10,0;12,0]	10,7±1,3 11,0 [10,0;12,0]	p1-2=0,65 p1-3=0,502 p2-3=0,3
ЗСЛЖ, мм	10,4±0,9 10,1 [10,0;10,8]	10,9±1,3 11,0 [10,0;12,0]	10,7±0,9 10,8,0 [10,0;11,0]	p1-2=0,16 p1-3=0,38 p2-3=0,47
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	82,5±12,5 78,0 [72,5;89,5]	87,03±14,5 85,0 [76,0;92,0]	81,8±12,3 81,0 [70,0;83,0]	p1-2=0,3 p1-3=0,94 p2-3=0,22
ПП, мм	40,43±5,81 39,5 [36,0;45,5]	42,09±5,21 44,0 [38,0;46,0]	40,0±5,1 39,0 [36,0;43,0]	p1-2= 0,34 p1-3=0,94 p2-3=0,19
ПЖ парастернально, мм	22,06±1,7 22,0 [20,5;23,5]	23,26±2,35 23,0 [22,0;24,0]	21,8±1,74 21,0 [20,0;23,0]	p1-2=0,13 p1-3=0,65 p2-3=0,06
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.				

Показатели линейного размера и объема ЛП у обследуемых с синдромами предэкзитации были примерно на одном уровне и статистически значимо не различались. Так при синдроме WPW линейный размер ЛП составлял  $35,97 \pm 5,31$  мм, а объем ЛП –  $32,43 \pm 4,76$  мл, при феномене WPW данные показатели равнялись  $34,45 \pm 4,45$  мм и  $31,48 \pm 3,97$  мл, соответственно ( $p=0,37$ ;  $p=0,51$ ). Практически здоровые лица достоверно отличались по объему ЛП ( $29,7 \pm 4,14$  мл) лишь от группы синдрома WPW ( $p=0,046$ ). Аналогичная ситуация сложилась при оценке ПП. У пациентов с феноменом WPW линейный размер ПП составлял  $40,43 \pm 5,81$  мм, с синдромом WPW –  $42,09 \pm 5,21$  мм, у практически здоровых ровесников –  $40,0 \pm 5,1$  мм ( $p > 0,05$ , U-критерий).

Анализ функции, размеров и толщины стенок ЛЖ выявил некоторые различия между исследуемыми группами. КСР пациентов с феноменом WPW  $33,8 \pm 2,3$  мм достоверно превышал таковой у здоровых лиц –  $31,2 \pm 2,9$  мм ( $p=0,01$ ). У пациентов с синдромом WPW данный показатель составил  $32,7 \pm 3,5$  мм и достоверно не отличался от других групп. КСО у практически здоровых ровесников ( $38,21 \pm 8,4$  мм) также был несколько ниже по сравнению с больными феноменом WPW ( $47,5 \pm 6,32$  мм,  $p=0,001$ ). У пациентов с синдромом WPW КДР составил  $46,0 \pm 4,3$  мм, что несколько меньше по сравнению с группой феномена WPW –  $49,3 \pm 2,7$  мм ( $p=0,008$ ). КДО при синдроме WPW был также достоверно ниже –  $105,89 \pm 19,72$  мл ( $p=0,04$ ).

При оценке систолической функции ЛЖ ФВ была несколько снижена при синдромах предэкзитации желудочков (при синдроме –  $59,0 \pm 4,96\%$  и  $60,08 \pm 2,91\%$  при феномене) в сравнении с практически здоровыми лицами ( $65,4 \pm 6,26\%$ ;  $p=0,002$  и  $p=0,015$ , соответственно). УО при феномене WPW составил  $72,38 \pm 3,9$  мл, при синдроме –  $70,66 \pm 3,76$  мл. Разница со здоровыми ровесниками ( $79,27 \pm 4,33$  мл) также была достоверна ( $p=0,0004$ ;  $p=0,000008$ ).

При анализе толщины стенок ЛЖ данных за гипертрофию получено не было ни в одной из групп. Достоверных отличий по таким показателям как МЖП, ЗСЛЖ и ИММЛЖ у пациентов с патологией и здоровыми лицами не выявлено.

При исследовании геометрии ПЖ в группе пациентов с синдромом WPW регистрировались максимальные цифры КДР –  $23,26 \pm 2,35$  мм. Однако значимой статистической разницы при сравнении с другими группами по данному параметру получено не было ( $p > 0,05$ , U-критерий). При феномене WPW КДР ПЖ составлял  $22,06 \pm 1,7$  мм, у практически здоровых ровесников –  $21,8 \pm 1,74$  мм, также без достоверных различий ( $p = 0,65$ ).

Выявлены значимые корреляции между биомаркерами фиброза и структурно-функциональными параметрами миокарда пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков (таблица 3.3.2)

Таблица 3.3.2 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами Эхо-КГ у пациентов с синдромом WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
ЛП, мм	0,09	0,67	<b>-0,65</b>	<b>0,0002</b>	0,25	0,22
ЛП, мл	0,26	0,2	<b>-0,64</b>	<b>0,0003</b>	0,23	0,24
КДР, мм	<b>0,53</b>	<b>0,004</b>	0,14	0,48	0,10	0,62
КСР, мм	<b>0,72</b>	<b>0,00002</b>	0,22	0,26	0,31	0,11
КДО, мл	<b>0,46</b>	<b>0,02</b>	0,07	0,73	0,07	0,74
КСО, мл	<b>0,72</b>	<b>0,00002</b>	0,17	0,37	0,35	0,07
УО, мл	<b>-0,64</b>	<b>0,0003</b>	-0,26	0,19	<b>-0,53</b>	<b>0,004</b>
ФВ, %	<b>-0,74</b>	<b>0,000009</b>	-0,21	0,29	<b>-0,59</b>	<b>0,0013</b>
МЖП, мм	<b>0,43</b>	<b>0,03</b>	-0,32	0,102	0,2	0,41
ЗСЛЖ, мм	0,27	0,18	-0,19	0,33	0,28	0,16
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,064	0,75	0,19	0,34	-0,13	0,53
ПП, мм	0,26	0,2	<b>-0,71</b>	<b>0,00004</b>	0,19	0,34
ПЖ, мм	0,32	0,1	<b>-0,51</b>	<b>0,007</b>	<b>0,39</b>	<b>0,047</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

В группе больных с синдромом WPW установлена отрицательная связь средней силы между концентрацией ТИМП-1 в плазме крови и параметрами ЛП: линейным размером ( $R=-0,65$ ;  $p=0,0002$ ) и объемом ЛП ( $R=-0,64$ ;  $p=0,0003$ ). Уровень ММП-9 прямо коррелирует с такими показателями как КДР ( $R=0,53$ ;  $p=0,004$ ), КДО ( $R=0,46$ ;  $p=0,02$ ), КСР ( $R=0,72$ ;  $p=0,00002$ ) и КСО ( $R=0,72$ ;  $p=0,00002$ ). Обращает на себя внимание, что увеличение маркеров сывороточного фиброза у пациентов с синдромом WPW сопровождается изменением систолической функцией ЛЖ. PICP обратно коррелирует со средней силой с УО ( $R=-0,53$ ;  $p=0,004$ ) и ФВ ( $R=-0,59$ ;  $p=0,0013$ ). Нарастание концентрации ММП-9, в свою очередь, ассоциируется со снижением ФВ ( $R=-0,74$ ;  $p=0,000009$ ) и УО ( $R=-0,64$ ;  $p=0,0003$ ). При синдроме WPW установлена прямая зависимость средней силы между уровнем ММП-9 и толщиной МЖП ( $R=0,43$ ;  $p=0,03$ ). По концентрации ТИМП-1 выявлена обратная взаимосвязь между данным ферментом и геометрией правых отделов сердца, а именно линейным размером ПП ( $R=-0,71$ ;  $p=0,00004$ ) и КДР ПЖ ( $R=-0,51$ ;  $p=0,007$ ). Размер правого желудочка также прямо коррелировал с PICP ( $R=0,39$ ;  $p=0,047$ ).

В группе пациентов с феноменом WPW также установлена взаимосвязь между биомаркерами фиброза и структурно-функциональными характеристиками миокарда (таблица 3.3.3). Так концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови обследуемых обратно коррелирует с размерами левого (ЛП, мм; объем ЛП, мл) ( $R=-0,50$ ;  $p=0,04$  и  $R=-0,52$ ;  $p=0,04$ , соответственно) и правого предсердий (ПП, мм) ( $R=-0,51$ ;  $p=0,04$ ).

Увеличение уровня ММП-9 у пациентов с феноменом WPW ассоциируется с изменением геометрии ЛЖ. ММП-9 прямо коррелирует с КСО ( $R=0,77$ ;  $p=0,0004$ ) и КСР ( $R=0,59$ ;  $p=0,02$ ) ЛЖ. Нарастание концентрации ММП-9 сопровождалось снижением УО ( $R=-0,71$ ;  $p=0,002$ ) и ФВ ( $R=-0,65$ ;  $p=0,006$ ). Аналогичная связь выявлена между УО и PICP ( $R=-0,63$ ;  $p=0,008$ ).

Таблица 3.3.3 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами Эхо-КГ у пациентов с феноменом WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
ЛП, мм	0,36	0,18	<b>-0,50</b>	<b>0,04</b>	0,11	0,67
ЛП, мл	0,35	0,19	<b>-0,52</b>	<b>0,04</b>	0,11	0,68
КДР, мм	0,204	0,45	0,39	0,14	0,13	0,62
КСР, мм	<b>0,59</b>	<b>0,02</b>	0,29	0,28	0,28	0,29
КДО, мл	0,44	0,09	0,17	0,54	0,16	0,56
КСО, мл	<b>0,77</b>	<b>0,0004</b>	0,09	0,74	0,33	0,21
УО, мл	<b>-0,71</b>	<b>0,002</b>	0,11	0,68	<b>-0,63</b>	<b>0,008</b>
ФВ, %	<b>-0,65</b>	<b>0,006</b>	0,05	0,84	-0,41	0,11
МЖП, мм	0,33	0,21	-0,48	0,06	0,42	0,11
ЗСЛЖ, мм	0,29	0,28	-0,44	0,09	0,24	0,37
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,49	0,06	-0,04	0,89	0,46	0,074
ПП, мм	0,29	0,27	<b>-0,51</b>	<b>0,04</b>	-0,04	0,9
ПЖ, мм	0,33	0,22	-0,31	0,25	0,109	0,69
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Таким образом, по результатам эхокардиографического исследования были определены структурно-функциональные особенности миокарда при различных нозологиях и установлены значимые взаимосвязи с маркерами фиброза. Статистически значимая разница по объему ЛП выявлена между больными синдромом и практически здоровыми лицами. Не смотря на то, что по другим параметрам ЛП и ПП отличий между группами не получено, была установлена отрицательная связь между ними и уровнем ТИМП-1. Такие параметры, как КДР и КДО при синдроме WPW были меньше, чем при феномене. Однако прямые корреляции между концентрацией ММП-9 и размерами левого желудочка установлены как в группе синдрома (КДР, КСР, КДО, КСО), так и феномена WPW (КСР, КСО). При синдромах предвозбуждения желудочков, были снижены показатели, характеризующие систолическую функцию ЛЖ - УО и ФВ

в сравнении с практически здоровыми ровесниками. И ассоциировались с повышением уровня ММП-9 и P1СР в сыворотке крови. У пациентов с синдромом WPW установлена взаимосвязь между ММП-9 и МЖП, хотя достоверной разницы по данному показателю между группами не выявлено. КДР ПЖ у больных синдромом WPW не превышал общепринятых норм и значимо не отличался от практически здоровых лиц, однако между ним и концентрацией факторов фиброза (ТИМП-1, P1СР) отмечена взаимосвязь.

### 3.4 Параметры электрофизиологического исследования пациентов с синдромами предэкситации желудочков, взаимосвязь с маркерами фиброза

Проведение электрофизиологического исследования позволило выявить особенности проводящей системы сердца при различных нозологиях. Полученные результаты представлены в таблице 3.4.1.

Таблица 3.4.1 – Электрофизиологические показатели у пациентов с синдромом и феноменом WPW и практически здоровых лиц ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
R-R, мс	654,19±76,49 644,0 [597,5;706,5]	588,88±67,96 585,0 [565,0;620,0]	746,53±101,95 761,0 [643,0;786,0]	<b>p1-2= 0,008</b> <b>p1-3=0,02</b> <b>p2-3=0,000009</b>
PQ, мс	115,25±19,54 112,0 [105,5;119,5]	106,18±16,5 104,0 [97,0;111,0]		<b>p1-2= 0,04</b>
ВВФСУ, мс	1090,0±162,06 1081,0 [957,5;1227,0]	1034,93±210,1 981,0 [893,0;1185,0]	1168,93±198,6 1200,0 [998,0;1382,0]	p1-2=0,22 p1-3=0,21 <b>p2-3=0,04</b>
КВВФСУ, мс	301,38±152,8 266,0 [195,0;430,5]	291,63±83,95 299,0 [281,0;332,0]	315,0±80,59 310,0 [271,0;362,0]	p1-2=0,58 p1-3=0,44 p2-3=0,55

## Продолжение таблицы 3.4.1

Параметр	Феномен WPW (n=16)	Синдром WPW (n=27)	Практически здоровые (n=15)	p
ТВ, имп/мин	164,9±22,5 164,5 [150,0;180,0]	219,63±30,57 230,0 [190,0;250,0]	151,33±25,60 150,0 [130,0;170,0]	<b>p1-2=0,000006</b> p1-3=0,15 <b>p2-3=0,000002</b>
ЭРП АВ, мс	312,5±48,92 305,0 [280,0;330,0]	278,15±27,7 280,0 [260,0;290,0]	302,66±25,76 300,0 [290,0;330,0]	<b>p1-2=0,012</b> p1-3=0,79 <b>p2-3=0,0083</b>
ЭРП ДПП, мс	241,25±30,84 245,0 [220,0;260,0]	240,0±47,9 230,0 [200,0;270,0]		<b>p1-2=0,049</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.				

Данные ЭФИ не противоречат результатам, полученным в ходе проведения электрокардиографических исследований (ЭКГ, ДМ ЭКГ). Среди пациентов основной группы выявлено укорочение интервала PQ, причем у пациентов с синдромом WPW (106,18±16,5 мс) более значимое по сравнению с феноменом (115,25±19,54 мс, p=0,04). На исходном фоне интервал R-R при синдроме WPW (588,88±67,96 мс) достоверно короче, чем при феномене WPW (654,19±76,49 мс; p=0,008) Практически здоровые лица по данному параметру (746,53±101,95 мс) превышали больных с синдромами предвозбуждения желудочков (p=0,02, p=0,000009).

Функция автоматизма синусного узла оценивалась с помощью таких параметров как ВВФСУ и КВВФСУ. У обследуемых лиц данные показатели не выходили за границы установленных нормативов. Обращало на себя внимание, что в группах синдромов предвозбуждения желудочков ВВФСУ было несколько укорочено (1090,0±162,06 мс при феномене WPW и 1034,93±210,1 мс при синдроме; p=0,22). При сопоставлении с практически здоровыми ровесниками (1168,93±198,6 мс) значимая разница выявлена лишь у пациентов с синдромом WPW (p=0,04). Аналогично КВВФСУ было короче у больных с синдромом WPW



–  $291,63 \pm 83,95$  мс, чем при феномене WPW –  $301,38 \pm 152,8$  мс и у практически здоровых  $315,0 \pm 80,59$  мс, хотя достоверных различий получено не было ( $p > 0,02$ , U-критерий).

При исследовании функции АВ-узла наблюдалось ускорение проведения у больных с синдромом WPW. Точка Венкебаха в данной группе составляла  $219,63 \pm 30,57$  имп/мин и значимо отличалась от всех остальных групп, принимавших участие в исследовании ( $p < 0,05$ , U-критерий). У пациентов с феноменом WPW ( $164,9 \pm 22,5$  имп/мин) и практически здоровых ровесников ( $151,33 \pm 25,60$  имп/мин) АВ-блокада II степени возникала приблизительно на одной частоте электрокардиостимуляции ( $p = 0,15$ ). Подобная ситуация обстоит и с эффективным рефрактерным периодом АВ-узла. В группе с НРС продолжительность ЭРП АВ-соединения составляла  $278,15 \pm 27,7$  мс и значимо отличалась от пациентов с феноменом WPW –  $312,5 \pm 48,92$  мс и здоровых ровесников –  $302,66 \pm 25,76$  мс ( $p = 0,012$  и  $p = 0,0083$ , соответственно). Стоит заметить, что величина ЭРП АВ-соединения у всех обследуемых не выходила за границы общепринятых норм.

Одним из основных критериев включения, для пациентов основной группы, являлось выявление признаков дополнительных путей атриовентрикулярного проведения. По результатам электрофизиологического исследования у всех пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков данные признаки были зарегистрированы.

Главным показателем, характеризующим электрофизиологические свойства ДАВС является ЭРП ДПП. Данный параметр используется для оценки риска развития тахиаритмий и как следствие, определения дальнейшей тактики ведения пациентов. В обеих группах пациентов с синдромами предэкзитации определялся средний по продолжительности ЭРП ДПП (т.е. от 220 до 300 мс): при синдроме WPW –  $240,0 \pm 47,9$  мс и  $241,25 \pm 30,84$  мс при феномене. Хотя у больных синдромом WPW ЭРП был достоверно ниже ( $p = 0,049$ ). Также в данной группе преобладали пациенты с коротким ЭРП ДПП – 48% (13 человек), у 41% (11 человек) определялся средний по продолжительности ЭРП ДАВС и у 11% (3 человека) – длинный.

С помощью программированной ЧПЭС оценивалась аритмогенная уязвимость миокарда. В противоположность феномену WPW при котором НРС не были спровоцированы, у всех пациентов группы синдрома регистрировалась высокая аритмогенная готовность миокарда. По средствам нанесения пачек импульсов были индуцированы следующие НРС: ФП у 48% пациентов, ТП – 22%, ортодромная тахикардия в 20% случаев, антидромная тахикардия – 10%. Желудочковые нарушения ритма спровоцированы не были. Купирование индуцированных при электрофизиологическом исследовании пароксизмов тахиаритмии у 40,5% больных происходило самопроизвольно. Восстановление синусного ритма путем программированной ЧПЭС осуществлялось у 47,6% больных, в 11,9% случаев требовалась медикаментозная кардиоверсия амиодароном.

При проведении корреляционного анализа была выявлена зависимость между факторами маркерами и некоторыми параметрами ЭФИ в группах синдромов предвозбуждения желудочков (таблица 3.4.2).

Таблица 3.4.2 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами ЭФИ при синдроме WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
R-R, мс	0,32	0,1	-0,34	0,08	0,35	0,07
PQ, мс	-0,25	0,201	-0,05	0,81	0,043	0,83
ВВФСУ, мс	-0,19	0,34	-0,26	0,19	-0,31	0,12
КВВФС, мс	0,35	0,08	-0,31	0,11	<b>0,42</b>	<b>0,03</b>
ТВ, имп/мин	-0,21	0,29	-0,08	0,7	-0,25	0,22
ЭРП АВ-соединения, мс	<b>-0,57</b>	<b>0,002</b>	-0,23	0,24	-0,19	0,33
ЭРП ДПП, мс	<b>-0,73</b>	<b>0,00002</b>	0,24	0,23	<b>-0,64</b>	<b>0,0003</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

В группе пациентов с синдромом WPW уровень P1СP прямо коррелирует со средней силой с КВВФСУ ( $R=0,42$ ;  $p=0,03$ ). У пациентов с синдромом предэкзитации желудочков установлена обратная зависимость средней силы продолжительности ЭРП АВ-соединения от концентрации ММП-9 в сыворотке крови обследуемых ( $R=-0,57$ ;  $p=0,002$ ). Обращает на себя внимание сильная отрицательная связь ММП-9 ( $R=-0,73$ ;  $p=0,00002$ ) и средней силы P1СP ( $R=-0,64$ ;  $p=0,0003$ ) с продолжительностью ЭПР-ДПП.

В группе пациентов с феноменом WPW также выявлены значимые корреляции (таблица 3.4.3).

Таблица 3.4.3 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами ЭФИ при феномене WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1СP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
R-R, мс	0,05	0,85	-0,13	0,62	0,08	0,76
PQ, мс	-0,08	0,78	-0,02	0,93	0,17	0,52
ВВФСУ, мс	-0,06	0,82	0,24	0,36	0,12	0,64
КВВФС, мс	0,06	0,84	-0,12	0,67	0,24	0,37
ТВ, имп/мин	-0,11	0,68	0,33	0,22	0,32	0,23
ЭРП АВ-соединения, мс	-0,302	0,25	-0,15	0,57	0,15	0,57
ЭРП ДПП, мс	<b>-0,51</b>	<b>0,045</b>	-0,05	0,84	<b>-0,59</b>	<b>0,014</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Аналогично синдрому предвозбуждения желудочков, в группе феномена WPW установлена взаимосвязь средней силы между маркерами фиброза и ЭРП ДПП. ЭРП ДАВС обратно коррелирует с уровнем P1СP ( $R=-0,59$ ;  $p=0,014$ ) и ММП-9 ( $R=-0,51$ ;  $p=0,045$ ).

Таким образом, у пациентов с синдромом WPW выявлено более значимое укорочение интервала PQ и интервала R-R по сравнению с феноменом WPW и практически здоровыми лицами, корреляция с маркерами фиброза не выявлена.

ВВФСУ у больных с синдромом предвозбуждения желудочков достоверно короче по сравнению с практически здоровыми, но без связи с показателями фиброза. Корреляция средней силы выявлена между P1СР и КВВФСУ в группе синдрома WPW, но значимой разницы по данному показателю между обследуемыми группами установлено не было. Наблюдалось ускорение АВ-проведения и достоверное укорочение ЭРП АВ-узла у пациентов с синдромом WPW. Продолжительность ЭРП АВ-соединения коррелировала с концентрацией ММП-9 в сыворотке крови пациентов с синдромом WPW. У больных синдромами предвозбуждения желудочков выявлены электрофизиологические признаки ДАВС. Продолжительность ЭРП ДПП в обеих группах характеризовалась как средняя, но при синдроме WPW была достоверно короче. Как у пациентов с феноменом WPW, так и с синдромом установлена отрицательная взаимосвязь в ММП-9 и P1СР. В группе синдрома WPW регистрировалась высокая аритмогенная готовность миокарда. Путем программированной предсердной стимуляции были индуцированы такие НРС как: ТП, ФП, антидромные и ортодромные АВРТ. У пациентов с феноменом WPW аритмогенная уязвимость миокарда была низкой, НРС спровоцированы не были.

### Резюме

Пациентам всех групп наблюдения определялись факторы фиброза, а именно ММП-9, ТИМП-1 и P1СР. Выявлена гиперэкспрессия сывороточных маркеров фиброза, таких как ММП-9 и P1СР у пациентов с ДАВС, причем максимальные цифры определялись у больных синдромом WPW. Уровень ТИМП-1 в группах пациентов с феноменом WPW и практически здоровых лиц был сопоставим и достоверно превышал таковой в группе синдрома WPW. Изменение соотношения плазменных продуктов синтеза и деградации коллагена указывает на присутствие интерстициального фиброза. Данный факт позволяет предположить, что у пациентов с синдромом WPW риск сердечно-сосудистых событий, таких как развитие жизнеугрожающих НРС и как следствие - ВСС, превышает таковой при феномене WPW. Достоверных различий по маркерам фиброза между мужчинами

и женщинами не получено. Установлены особенности метаболизма серологических биомаркеров, а именно связь между повышением уровня ММП-9 и P1CP, а также одновременным снижением концентрации ТИМП-1 у пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков. Аналогичная зависимость наблюдалась у практически здоровых лиц – обратная корреляция ММП-9 с ТИМП-1. Полученные результаты подтверждают литературные данные о взаимосвязи изучаемых ферментов.

Структурно-функциональные характеристики состояния миокарда у пациентов с синдромами предэкситации желудочков отличаются от показателей здоровых ровесников. В группе больных синдромом и феноменом WPW зарегистрированы электрокардиографические признаки, характерные для данной нозологии. При синдромах WPW установлена склонность к тахикардии по результатам ДМ ЭКГ. Синдром WPW характеризовался зависимостью минимальной ЧСС от P1CP. У пациентов с синдромом WPW отмечается вегетативная дисфункция в виде преобладания симпатических механизмов, что может являться провоцирующим фактором для активного функционирования путей проведения. Напротив, у пациентов с феноменом WPW доминирует парасимпатическое влияние, что, возможно, препятствует возникновению аритмий. Обращает на себя внимание связь показателей временного анализа ВРС с факторами фиброза: SDNN, SDNNi, RMSSD и P1CP, а также ТИМП-1 и RMSSD, PNN50. У пациентов с синдромом WPW были зарегистрированы НРС пор типу НЖЭС, ЖЭС, пароксизмов ФП и их комбинаций, а также установлена обратная связь уровня P1CP со среднесуточной частотой НЖЭС и ТИМП-1 с ЖЭС. Концентрация ММП-9 прямо коррелировала с частотой пароксизмов ФП. В группе феномена WPW выявлены редкие НЖЭС, которые обратно зависели от показателя ТИМП-1.

У всех пациентов, принимавших участие в исследовании эхокардиографические параметры находились в пределах нормы. Выявлена статистически значимая разница по объему ЛП между больными синдромом WPW и практически здоровыми лицами. Установлена отрицательная связь между

параметрами ЛП и ПП и уровнем ТИМП-1. Такие параметры, как КДР и КДО при синдроме WPW были меньше, чем при феномене. Однако прямые корреляции между концентрацией ММП-9 и размерами левого желудочка установлены как в группе синдрома (КДР, КСР, КДО, КСО), так и феномена WPW (КСР, КСО). Функция ЛЖ по показателям УО и ФВ при синдромах предвозбуждения желудочков была достоверно ниже и ассоциировалась с повышением уровня ММП-9 и P1СР в сыворотке крови.

Результаты ЭФИ показывают, что ЧСС у пациентов с синдромом WPW выше, чем при феномене и у практически здоровых лиц. Продолжительность интервала PQ при синдроме меньше по сравнению с феноменом WPW. Функция синусного узла у больных с синдромом предэкзитации желудочков в норме. Наблюдалось ускорение АВ-проведения и достоверное укорочение ЭРП АВ-узла у пациентов с синдромом WPW, значение последнего показателя обратно коррелировало с концентрацией ММП-9. У больных синдромами предвозбуждения желудочков выявлены электрофизиологические признаки ДАВС. Продолжительность ЭРП ДПП в обеих группах характеризовалась как средняя и зависела от уровня ММП-9 и P1СР. При синдроме WPW ЭРП ДАВС был достоверно короче. Больные синдромом WPW обладают высокой аритмогенной уязвимостью миокарда, в отличие от пациентов с феноменом. Путем программированной предсердной стимуляции были индуцированы такие НРС как: ТП, ФП, антидромные и ортодромные АВРТ. У пациентов с феноменом WPW НРС спровоцированы не были. Желудочковые НРС не диагностированы ни в одной из групп.

**Глава 4 ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ  
СЫВОРОТОЧНЫХ МАРКЕРОВ ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ  
С РАЗЛИЧНЫМИ НЖТ ПРИ СИНДРОМЕ WPW,  
ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ  
И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ СЕРДЦА**

**4.1 Показатели уровня сывороточных маркеров фиброза у пациентов  
с различными НЖТ при синдроме WPW**

Выявленная гиперэкспрессия биохимических маркеров фиброза в группе синдромов предэкзитации желудочков не исключает возможный вклад исследуемых ферментов в аритмогенез данного заболевания. Поэтому, следующим этапом анализа была оценка сывороточного уровня ММП-9, ТИМП-1 и P1CP при различных НРС. У всех обследуемых лиц получены достоверные отличия по показателям, отражающим гомеостаз коллагена (таблица 4.1.1).

Согласно литературным данным многие авторы отмечают предикторное значение ММП-9 в развитии ФП, а также и других ССЗ [18, 50, 53, 56, 64, 83, 135, 136, 168]. Так как при синдроме WPW ФП является фактором риска ВСС, в рамках исследования проведен сравнительный анализ концентрации ММП-9 в плазме крови пациентов с различными НРС.

По уровню ММП-9 в сыворотке крови больные синдромом WPW, проявляющимся фибрилляцией предсердий ( $113,9 \pm 10,8$  нг/мл) значительно превышали все остальные группы ( $p < 0,05$ , U-критерий). При «идиопатической» ФП ( $74,7 \pm 15,8$  нг/мл) и синдроме WPW с различными НЖТ, но без МА ( $79,5 \pm 38,5$  нг/мл) концентрация ММП-9 была примерно одинаковой ( $p = 0,68$ ). Все исследуемые группы достоверно отличались от здоровых ровесников, у которых уровень ММП-9 составлял  $27,4 \pm 10,9$  нг/мл ( $p = 0,0002$ ;  $p = 0,000007$ ;  $p = 0,000005$ , соответственно) (рисунок 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Маркеры фиброза у пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Показатели	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
ММП-9, нг/мл	79,5±38,5 86,5 [49,2;116,4]	113,9±10,8 117,7 [115,0;120,4]	74,7±15,8 72,9 [60,4;90,6]	27,4±10,9 23,5 [21,4;28,6]	<b>p 1-2=0,017</b> p 1-3=0,68 <b>p 1-4=0,0002</b> <b>p 2-3=0,00003</b> <b>p 2-4=0,000007</b> <b>p 3-4=0,000005</b>
ТИМП-1, нг/мл	346,91±87,09 337,0 [274,8;409,3]	334,7±96,4 331,0 [261,1;394,8]	351,6±91,3 347,0 [317,0;423,0]	461,7±72,2 438,8 [407,9;542,5]	p 1-2=0,77 p 1-3=0,9 <b>p 1-4=0,0012</b> p 2-3=0,63 <b>p 2-4=0,0008</b> <b>p 3-4=0,003</b>
PCP, нг/мл	166,5±81,7 155,5 [110,4;198,8]	194,6±70,0 189,2 [159,6;226,0]	132,6±57,4 140,4 [89,0;162,0]	69,4±23,9 54,0 [51,6;91,2]	p 1-2=0,24 p 1-3=0,21 <b>p 1-4=0,0006</b> <b>p 2-3=0,009</b> <b>p 2-4=0,00002</b> <b>p 3-4=0,0008</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.					



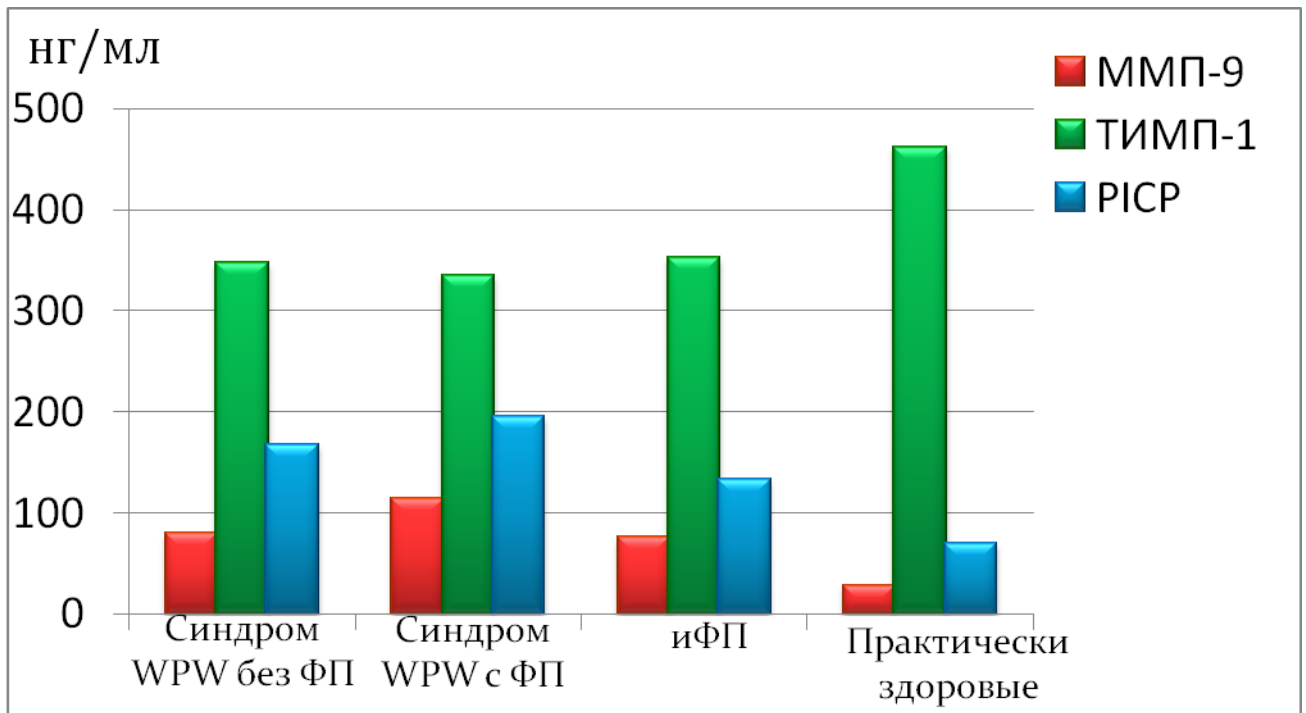


Рисунок 4.1.1 – Показатели ММП-9, ТИМП-1 и РІСР у пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW и группы сравнения.

Концентрация РІСР была максимальной у больных синдромом WPW, клинически проявляющимся пароксизмами ФП и составляла  $194,6 \pm 70,0$  нг/мл. Данная группа была сопоставима с группой синдрома WPW с различными НЖТ, но без ФП ( $166,5 \pm 81,7$  нг/мл;  $p=0,24$ ) и значимо отличалась от пациентов с иФП ( $132,6 \pm 57,4$  нг/мл;  $p=0,009$ ). Все больные, включенные в исследование, достоверно отличались от практически здоровых ровесников ( $69,4 \pm 23,9$  нг/мл;  $p < 0,05$ , U-критерий). При сравнительной оценке ингибитора ММП у пациентов с НРС значимой разницы не выявлено. При иФП уровень ТИМП-1 составил  $351,6 \pm 91,3$  нг/мл, при синдроме WPW с мерцательной аритмией –  $334,7 \pm 96,4$  нг/мл, а при синдроме WPW с различными НЖТ, исключая ФП –  $346,91 \pm 87,09$  нг/мл ( $p > 0,05$ , U-критерий). Но проведенный анализ демонстрирует, что у здоровых лиц ( $461,7 \pm 72,2$  нг/мл) данный показатель достоверно выше, чем при синдроме WPW не зависимо от вида НРС и иФП ( $p=0,0012$ ;  $p=0,0008$  и  $p=0,003$ , соответственно).

Таким образом, максимальные значения сывороточных биомаркеров фиброза – ММП-9 и РІСР, определялись у больных синдромом WPW с ФП.

По концентрации продуктов обмена коллагена группы «идиопатической» ФП и синдрома WPW без ФП были сопоставимы. Сывороточный уровень ТИМП-1 у пациентов с НРС был одинаково низким, все группы по данному показателю значительно отличались от практически здоровых лиц.

#### 4.2 Параметры длительного мониторинга ЭКГ у пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза

Результаты сравнительного анализа параметров длительного мониторинга ЭКГ у больных с различными НЖТ при синдроме WPW, «идиопатической» ФП, а также практически здоровых лиц представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1 – Параметры длительного мониторинга ЭКГ пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Параметр	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
Мин. ЧСС, уд/мин	44,2±5,8 45,0 [39,0; 48,0]	53,0±10,9 49,0 [44,0;58,0]	48,5±7,78 46,0 [42,0;56,0]	53,5±3,9 53,0 [51,0;56,0]	<b>p1-2= 0,04</b> p 1-3=0,19 <b>p 1-4=0,00007</b> p 2-3=0,23 p 2-4=0,45 <b>p 3-4=0,08</b>
Макс. ЧСС, уд/мин	132,0±26,9 137,5 [133,0;149,0]	164,9±29,6 162,0 [153,0;169,0]	148,8±11,44 148,0 [138,0;163,0]	120,3±11,8 124,0 [115,0;130,0]	<b>p1-2=0,003</b> <b>p 1-3=0,049</b> <b>p 1-4=0,002</b> p 2-3=0,106 <b>p 2-4=0,00004</b> <b>p 3-4=0,000004</b>

Продолжение таблицы 4.2.1

Параметр	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
Ср. ЧСС, уд/мин	71,92±9,64 73,0 [65,0;79,0]	75,6±9,54 75,0 [70,0;80,0]	70,0±8,21 70,0 [64,0;76,0]	63,9±5,60 63,0 [60,0;69,0]	p1-2=0,45 p 1-3=0,43 <b>p 1-4=0,010</b> p 2-3=0,15 <b>p 2-4=0,0012</b> <b>p 3-4=0,022</b>
SDNN, мс	109,65±34,02 116,1 [72,1;133,1]	107,21±42,1 85,0 [72,2;138,0]	110,38±46,59 97,0 [74,0;151,0]	140,74±26,04 145,5 [120,1;160,6]	p1-2=0,85 p 1-3=0,83 <b>p 1-4=0,02</b> p 2-3=0,94 <b>p 2-4=0,023</b> <b>p 3-4=0,044</b>
SDNNi, мс	46,92±12,86 42,5 [39,0;56,0]	50,6±14,54 51,0 [37,0;60,0]	46,5±7,8 47,0 [39,0;54,0]	60,0±11,4 61,0 [55,0;70,0]	p 1-2=0,49 p 1-3=0,69 <b>p 1-4=0,009</b> p 2-3=0,56 <b>p 2-4=0,04</b> <b>p 3-4=0,0007</b>
SDANN, мс	101,3±31,8 96,5 [80,0;119,0]	101,0±25,2 108,0 [80,0;124,0]	95,4±29,4 92,0 [68,0;124,0]	127,33±30,5 125,0 [102,0;151,0]	p 1-2=0,77 p 1-3=0,66 <b>p 1-4=0,034</b> p 2-3=0,53 <b>p 2-4=0,032</b> <b>p 3-4=0,014</b>
RMSSD, мс	46,6±13,1 47,15 [42,0;52,5]	46,52±12,08 49,0 [40,1;53,1]	51,01±36,01 39,1 [26,1; 67,0]	59,53±15,8 58,2 [46,6;74,0]	p1-2=0,90 p 1-3=0,48 <b>p 1-4=0,04</b> p 2-3=0,58 <b>p 2-4=0,040</b> <b>p 3-4=0,051</b>

## Продолжение таблицы 4.2.1

Параметр	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
PNN50, %	18,64±6,10 19,3 [14,9;22,1]	16,82±6,98 19,4 [11,3;21,4]	14,43±6,05 15,0 [10,0;18,0]	29,42±6,1 30,1 [25,5;35,2]	p1-2=0,64 p 1-3=0,12 <b>p 1-4=0,00024</b> p 2-3=0,33 <b>p 2-4=0,00017</b> <b>p 3-4=0,00002</b>
НЖЭС/сут	613,2±1203,7 127,0 [21,0;600,0]	1256,2±2388,8 45,0 [10,0;640,0]	3365,3±5338,8 206,0 [7,0;7534,0]	141,2±373,7 0,0 [0,0;0,0]	p1-2=0,68 p 1-3=0,62 <b>p 1-4=0,0005</b> p 2-3=0,50 <b>p 2-4=0,002</b> <b>p 3-4=0,001</b>
ЖЭС/сут	4,86±10,5 0,00 [0,00;3,0]	31,46±41,5 16,0 [0,00;60,0]	44,2±57,35 0,00 [0,00;102,0]	0,0	p1-2=0,058 p 1-3=0,16 p 2-3=0,91
НЖТ/сут	3,86±4,2 2,5 [1,0;5,0]	1,1±1,8 0,00 [0,00;2,0]	1,5±1,9 0,0 [0,00;3,0]	0,0	<b>p1-2=0,012</b> <b>p 1-3=0,045</b> p 2-3=0,53
ФП, пароксизмов в сутки	0,0	4,85±5,18 3,0 [2,0;7,0]	1,93±2,3 1,0 [0,00;3,0]	0,0	<b>p 2-3=0,04</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.					

В группе пациентов с синдромом WPW, проявляющимся наджелудочковыми аритмиями (исключая ФП) минимальная ЧСС составила 44,2±5,8 уд/мин, средняя ЧСС 71,92±9,64 уд/мин и максимальная ЧСС 132,0±26,9 уд/мин. При оценке ВРС выявлены значимые различия с практически здоровыми ровесниками (p<0,05, U-критерий): SDNN=109,65±34,02 мс, SDNNi=46,92±12,86 мс, SDANN=101,3±31,8 мс, RMSSD=46,6±13,1 мс, PNN50=18,64±6,10%. За время

проведения ДМ ЭКГ у всех обследуемых данной группы были зафиксированы редкие НЖЭС, в среднем  $613,2 \pm 1203,7$  ( $127,0$  [ $21,0; 600,0$ ]) за сутки, в том числе у троих (21,4%) по типу бигеминии, у одного пациента (7%) по типу тригеминии, в 14% случаев (2 человека) – в виде парных НЖЭС. Короткие пробежки НЖТ регистрировались с частотой  $3,86 \pm 4,2$  в сутки у 13 пациентов (93%). Желудочковые НРС представлены единичными ЖЭС –  $4,85 \pm 10,5$  ( $0,00$  [ $0,00; 3,0$ ]) за сутки. Пароксизмы ФП выявлены не были.

У больных синдромом WPW, клинически проявляющимся пароксизмами ФП, как и у пациентов с синдромом и другими НЖТ, выявлено увеличение среднесуточных показателей ЧСС. Минимальная ЧСС составляла  $53,0 \pm 10,9$  уд/мин. Средняя ЧСС –  $75,6 \pm 9,54$  уд/мин. Максимальная ЧСС равнялась  $164,9 \pm 29,6$  уд/мин. По значениям минимальной и максимальной ЧСС пациенты с ФП на фоне синдрома WPW достоверно превышали обследуемых с синдромом предэкзитации без ФП ( $p=0,04$ ;  $p=0,003$ ). Максимальная и среднесуточная ЧСС значимо превышала таковую у практически здоровых ( $p=0,00004$ ;  $p=0,0012$ ). Показатели характеризующие суммарную ВРС ( $SDNN=107,21 \pm 42,1$  мс,  $p=0,023$ ;  $SDNNi=50,6 \pm 14,54$  мс,  $p=0,04$ ;  $SDANN=101,0 \pm 25,2$  мс,  $p=0,032$ ) и влияние парасимпатической нервной системы на сердце ( $RMSSD=46,52 \pm 12,08$  мс,  $p=0,040$ ;  $pNN50=16,82 \pm 6,98\%$ ,  $p=0,00017$ ) в группе синдрома WPW с ФП при сопоставлении со здоровыми лицами были значимо снижены. За сутки, в течение которых проводилось исследование были зафиксированы следующие НРС: НЖЭС в среднем  $1256,2 \pm 2388,8$  ( $45,0$  [ $10,0; 640,0$ ]) за сутки (23%-бигеминия, 23%-пары, 7,6%-триплеты), в том числе  $1,1 \pm 1,8$  эпизодов пробежек НЖТ (в 31% случаев – 4 пациента), ЖЭС до  $31,46 \pm 41,5$  ( $16,0$  [ $0,00; 60,0$ ]) в сутки, неустойчивые пароксизмы ФП регистрировались у 12 пациентов (в 92% случаев) с частотой  $4,84 \pm 5,18$ .

Группа «идиопатической» ФП по среднесуточным показателям ЧСС (минимальная ЧСС= $48,5 \pm 7,78$  уд/мин; максимальная ЧСС= $148,8 \pm 11,44$  уд/мин; средняя ЧСС= $70,0 \pm 8,21$  уд/мин) значимо превышала практически здоровых ровесников ( $p=0,08$ ;  $p=0,000004$  и  $p=0,022$ , соответственно). Показатели

временного анализа ВРС у больных иФП были снижены: SDNN  $110,38 \pm 46,59$  мс ( $p=0,044$ ), SDNNi  $46,5 \pm 7,8$  мс ( $p=0,0007$ ), SDANN  $95,4 \pm 29,4$  мс ( $p=0,014$ ), RMSSD  $51,01 \pm 36,01$  мс ( $p=0,051$ ), PNN50  $14,43 \pm 6,05\%$  ( $p=0,00002$ ). При проведении ДМ ЭКГ были зафиксированы редкие ЖЭС до  $44,2 \pm 57,35$  (0,00 [0,00;102,0]) за сутки, НЖЭС до  $3365,3 \pm 5338,8$  (206,0 [7,0;7534,0]), преимущественно одиночные, без эпизодов аллоритмии. Пробежки НЖТ установлены у 7 пациентов (47%) в среднем  $1,5 \pm 1,9$  за время записи. Пароксизмы ФП регистрировались в 67% случаев (10 человек) с частотой до  $1,93 \pm 2,3$  в сутки.

У пациентов с синдромом WPW, проявляющимся пароксизмами НЖТ (без ФП) выявлена обратная зависимость минимальной ЧСС от концентрации P1CP ( $R=-0,65$ ;  $p=0,011$ ), средней ЧСС от ТИМП-1 ( $R=-0,71$ ;  $p=0,004$ ) и максимальной от ММП-9 ( $R=-0,66$ ;  $p=0,009$ ) (таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2 – Корреляционный анализ показателей фиброза и параметров ДМ ЭКГ у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ (без ФП)

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
Мин. ЧСС, уд/мин	-0,43	0,12	-0,07	0,82	<b>-0,65</b>	<b>0,011</b>
Средняя ЧСС, уд/мин	0,06	0,84	<b>-0,71</b>	<b>0,004</b>	-0,11	0,7
Макс. ЧСС, уд/мин	<b>-0,66</b>	<b>0,009</b>	0,17	0,57	0,38	0,17
SDNN, мс	-0,20	0,49	0,29	0,31	<b>-0,65</b>	<b>0,011</b>
SDNNi, мс	-0,23	0,42	-0,49	0,07	<b>-0,69</b>	<b>0,005</b>
SDANN, мс	0,06	0,84	0,015	0,96	-0,19	0,5
RMSSD, мс	-0,04	0,87	<b>0,74</b>	<b>0,0022</b>	0,14	0,62
PNN50, %	-0,017	0,95	0,38	0,18	-0,09	0,76
ЖЭС/сут	-0,14	0,63	-0,52	0,06	-0,107	0,71
НЖЭС/сут	<b>0,59</b>	<b>0,03</b>	-0,002	0,99	0,22	0,45
НЖТ/сут	<b>0,67</b>	<b>0,009</b>	0,024	0,93	0,38	0,2
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Снижение общей ВРС (SDNN, SDNNi) ассоциировалось с повышением уровня P1СР в сыворотке крови (R=-0,65, p=0,011; R=-0,69, p=0,005). Значение RMSSD у обследуемых с синдромом WPW без ФП прямо коррелировало с показателем ТИМП-1 (R=0,74; p=0,0022). Аналогичные взаимосвязи выявлены в группе синдрома предвозбуждения желудочков с ФП: SDNN с P1СР (R=-0,63; p=0,02), RMSSD с ТИМП-1 (R=0,56; p=0,042). Кроме того установлена зависимость pNN50 от уровня ТИМП-1 (R=0,71; p=0,006) (таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 – Корреляционный анализ показателей фиброза и параметров ДМ ЭКГ у пациентов с синдромом WPW и ФП

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1СР, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
Мин. ЧСС, уд/мин	-0,14	0,64	-0,011	0,97	-0,52	0,07
Средняя ЧСС, уд/мин	-0,42	0,16	0,08	0,79	-0,15	0,60
Макс. ЧСС, уд/мин	<b>-0,59</b>	<b>0,034</b>	-0,22	0,47	-0,14	0,63
SDNN, мс	-0,37	0,204	0,06	0,84	<b>-0,63</b>	<b>0,02</b>
SDNNi, мс	-0,13	0,67	0,49	0,09	-0,41	0,17
SDANN, мс	0,19	0,51	-0,06	0,84	-0,52	0,07
RMSSD, мс	-0,34	0,25	<b>0,56</b>	<b>0,042</b>	-0,28	0,33
PNN50, %	0,09	0,78	<b>0,71</b>	<b>0,006</b>	-0,27	0,36
ЖЭС/сут	0,13	0,67	-0,33	0,26	-0,09	0,76
НЖЭС/сут	0,06	0,84	<b>-0,67</b>	<b>0,01</b>	<b>0,65</b>	<b>0,02</b>
НЖТ/сут	0,13	0,66	-0,53	0,06	0,45	0,12
ФП, пароксизмов в сутки	<b>0,79</b>	<b>0,0012</b>	0,41	0,16	-0,13	0,67
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

У больных ФП на фоне синдрома WPW концентрация ММП-9 обратно коррелировала с показателями максимальной ЧСС (R=-0,59; p=0,034). Установлена обратная зависимость средней силы количества НЖЭС за сутки от показателя ТИМП-1 (R=-0,67; p=0,01) и P1СР (R=0,65; p=0,02). Повышение

уровня ММП-9 в сыворотке крови обследуемых ассоциировалось с увеличением количества пароксизмов ФП ( $R=0,79$ ;  $p=0,0012$ ).

В группе пациентов с «идиопатической» ФП количество зарегистрированных за сутки НРС зависело от концентрации маркеров фиброза: НЖЭС и НЖТ от ТИМП-1 ( $R=-0,58$ ,  $p=0,022$  и  $R=-0,57$ ,  $p=0,03$ ), пароксизмов ФП от РСР ( $R=0,69$ ;  $p=0,003$ ). Изменения со стороны ВРС сопровождалось изменением метаболизма маркеров фиброза. Так SDNN ( $R=-0,71$ ;  $p=0,003$ ) и SDNNi ( $R=-0,53$ ;  $p=0,04$ ) обратно коррелировали с уровнем РСР, а показатель pNN50 с ММП-9 ( $R=0,53$ ;  $p=0,04$ ) (таблица 4.2.4).

Таблица 4.2.4 – Корреляционный анализ показателей фиброза и параметров ДМ ЭКГ у пациентов с иФП

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		РСР, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
Мин. ЧСС, уд/мин	-0,47	0,08	-0,33	0,22	0,30	0,27
Средняя ЧСС, уд/мин	0,13	0,63	0,3	0,28	-0,02	0,93
Макс. ЧСС, уд/мин	0,03	0,92	-0,22	0,41	0,09	0,76
SDNN, мс	-0,014	0,96	0,26	0,35	<b>-0,71</b>	<b>0,003</b>
SDNNi, мс	0,25	0,38	0,32	0,24	<b>-0,53</b>	<b>0,04</b>
SDANN, мс	-0,03	0,91	0,12	0,67	-0,47	0,08
RMSSD, мс	0,47	0,07	0,20	0,46	0,17	0,53
PNN50, %	<b>0,53</b>	<b>0,04</b>	0,25	0,37	-0,14	0,62
ЖЭС/сут	0,42	0,11	0,042	0,88	-0,019	0,95
НЖЭС/сут	0,11	0,71	<b>-0,58</b>	<b>0,022</b>	0,04	0,9
НЖТ/сут	0,11	0,69	<b>-0,57</b>	<b>0,03</b>	0,36	0,19
ФП, пароксизмов в сутки	0,33	0,22	0,08	0,76	<b>0,69</b>	<b>0,003</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Таким образом, в группах с НРС выявлена склонность к тахикардии. В группе синдрома WPW с различными НЖТ (исключая ФП) установлена взаимосвязь минимальной ЧСС и РСР, средней ЧСС с ТИМП-1 и максимальной с



ММП-9. При синдроме WPW, проявляющимся пароксизмами ФП максимальная ЧСС коррелировала с уровнем ММП-9. У пациентов страдающих НРС, вне зависимости от этиологии, отмечается снижение показателей суммарной ВРС и преобладание симпатического влияния на сердечно-сосудистую систему. Снижение показателей SDNN, SDNNi ассоциировалось с повышением концентрации P1СP, RMSSD с ТИМП-1, а pNN50 с уровнем ММП-9 и ТИМП-1. У всех обследуемых диагностированы единичные ЖЭС. По сравнению с практически здоровыми лицами в группах синдрома WPW и иФП регистрировались короткие пробежки НЖТ и наибольшее количество НЖЭС в сутки. Установлена взаимосвязь между количеством НЖЭС и всеми сывороточными факторами фиброза (ММП-9, P1СP, ТИМП-1). Максимальное количество эпизодов НЖТ зафиксировано у больных синдромом WPW с различными НРС без ФП, которое зависело от уровня ММП-9. По количеству пробежек НЖТ пациенты, страдающие ФП были сопоставимы. Однако, взаимосвязь с сывороточными биомаркерами (ТИМП-1) выявлена только при иФП. Наиболее часто пароксизмы мерцательной аритмии возникали у пациентов с синдромом WPW, чем при иФП. При синдроме предвозбуждения желудочков пароксизмы ФП прямо коррелировали с концентрацией ММП-9, а в группе «идиопатической» ФП – с P1СP.

#### **4.3 Параметры эхокардиографии у пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза**

Результаты, полученные в ходе Эхо-КГ находились в пределах возрастных норм у всех обследованных. При сопоставлении эхокардиографических параметров у пациентов с синдромом WPW, проявляющимся различными НРС, больных иФП, а также практически здоровых ровесников были выявлены значимые различия. Так у больных страдающих ФП, вне зависимости от ее этиологии, выявлены достоверные изменения геометрии предсердий (рисунок 4.3.1).

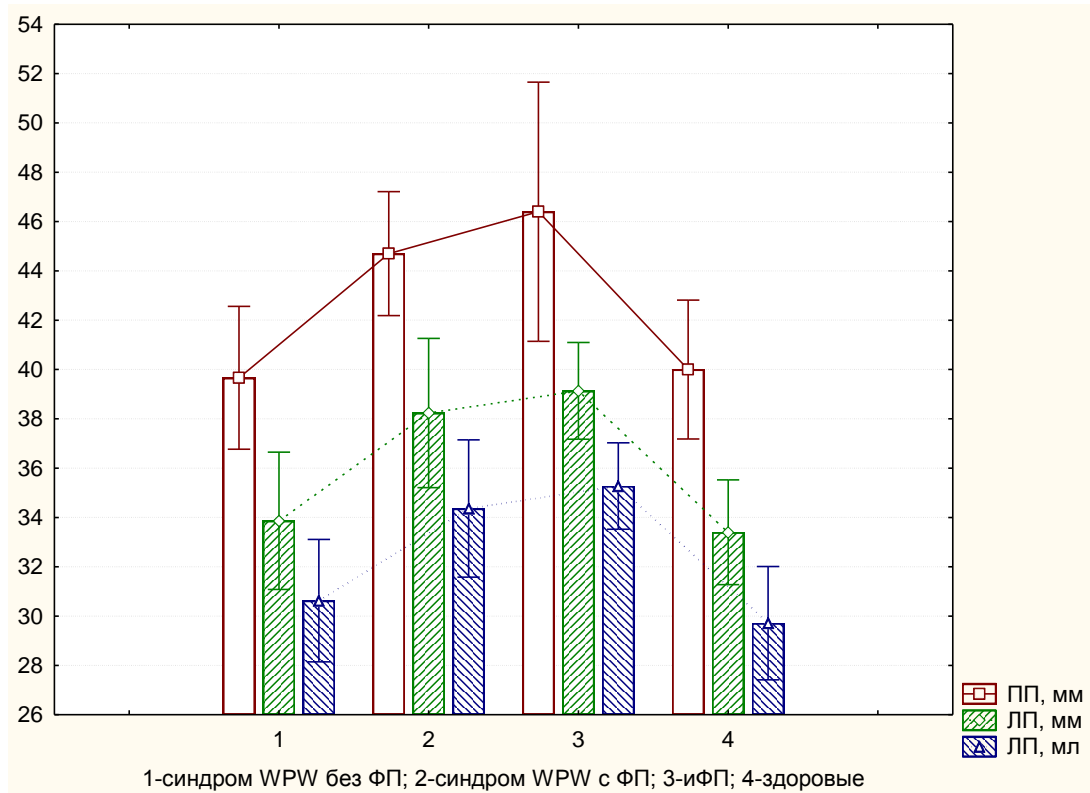


Рисунок 4.3.1 – Эхокардиографические параметры ЛП и ПП у пациентов с различными НРС и практически здоровых лиц.

При сравнительном анализе линейных размеров ЛП максимальные значения выявлены в группах синдрома WPW с МА ( $38,2 \pm 5,0$  мм) и «идиопатической» ФП ( $39,13 \pm 3,54$  мм,  $p=0,46$ ). У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков и различными НЖТ, но без ФП ( $33,86 \pm 4,82$  мм) и у практически здоровых лиц ( $33,4 \pm 3,83$  мм) различий по данному параметру не получено ( $p=0,54$ ). Обе группы достоверно отличались от исследуемых с ФП ( $p < 0,05$ , U-критерий) (таблица 4.3.1).

Объем ЛП у пациентов с синдромом WPW, клинически проявляющимся ФП составлял  $34,3 \pm 4,6$  мл и был сопоставим с иФП –  $35,27 \pm 3,17$  мл ( $p=0,38$ ). Обе группы значительно отличались от больных синдромом WPW с НЖТ, но без ФП ( $30,62 \pm 4,29$  мл,  $p=0,051$ ;  $p=0,009$ ) и практически здоровых ( $29,7 \pm 4,14$  мл,  $p=0,005$  и  $p=0,0009$ , соответственно). Аналогичная ситуация обстоит с линейным размером ПП: у пациентов с «идиопатической» ФП он равнялся  $46,4 \pm 9,49$  мм, при синдроме WPW с МА –  $44,7 \pm 4,2$  мм ( $p=0,3$ ), при синдроме предэкзитации

желудочков без ФП –  $39,7 \pm 5,01$  мм ( $p=0,012$ ;  $p=0,005$ ) и у практически здоровых ровесников –  $40,0 \pm 5,1$  мм ( $p=0,006$ ;  $p=0,017$  и  $p=0,93$ , соответственно).

Таблица 4.3.1 – Эхокардиографические параметры пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых ( $M \pm \sigma$ , Me [25;75])

Параметры	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
ЛП, мм	$33,86 \pm 4,82$ 35,5 [29,0;38,0]	$38,2 \pm 5,0$ 38,0 [34,8;40,0]	$39,13 \pm 3,54$ 39,0 [36,0;41,0]	$33,4 \pm 3,83$ 33,0 [31,0;36,0]	<b>p 1-2=0,049</b> <b>p 1-3=0,009</b> p 1-4=0,54 p 2-3= 0,46 <b>p 2-4=0,008</b> <b>p 3-4=0,0006</b>
ЛП, мл	$30,62 \pm 4,29$ 32,2 [26,1;34,2]	$34,3 \pm 4,6$ 35,1 [30,6;36,0]	$35,27 \pm 3,17$ 35,1 [33,0;36,9]	$29,7 \pm 4,14$ 29,4 [26,0;34,0]	<b>p 1-2=0,051</b> <b>p 1-3=0,009</b> p 1-4=0,51 p 2-3=0,38 <b>p 2-4=0,005</b> <b>p 3-4=0,0009</b>
КДР, мм	$44,4 \pm 4,56$ 45,5 [43,0;47,0]	$47,8 \pm 3,24$ 46,0 [45,0;51,0]	$51,5 \pm 4,2$ 52,0 [48,0;53,0]	$48,2 \pm 4,6$ 48,6 [45,0;52,0]	p 1-2=0,07 <b>p 1-3=0,0003</b> <b>p 1-4=0,032</b> <b>p 2-3=0,02</b> p 2-4=0,7 p 3-4=0,07
КСР, мм	$31,1 \pm 3,46$ 30,5 [30,0;34,0]	$34,3 \pm 2,63$ 34,0 [33,0;35,0]	$34,1 \pm 3,8$ 34,0 [32,0;37,0]	$31,2 \pm 2,9$ 32,0 [30,0;33,0]	<b>p 1-2=0,021</b> p 1-3=0,07 p 1-4=0,97 p 2-3= 0,8 <b>p 2-4=0,009</b> <b>p 3-4=0,04</b>

Продолжение таблицы 4.3.1

Параметры	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
КДО, мл	98,4±20,74 104,5 [83,0;114,0]	114,0±15,4 111,0 [107,0;127,0]	128,20±18,28 124,0 [117,0;136,0]	112,2±25,34 114,0 [94,0;135,0]	p 1-2=0,058 <b>p 1-3=0,0004</b> p 1-4=0,16 <b>p 2-3=0,047</b> p 2-4=0,87 <b>p 3-4=0,04</b>
КСО, мл	38,92±10,08 38,0 [32,0;48,0]	48,6±8,7 49,0 [45,0;53,0]	50,1±8,23 49,0 [45,0;55,5]	38,21±8,4 39,0 [37,0;42,0]	<b>p 1-2=0,03</b> <b>p 1-3=0,008</b> p 1-4=0,97 p 2-3=0,68 <b>p 2-4=0,007</b> <b>p 3-4=0,002</b>
УО, мл	71,85±4,82 70,0 [68,0;75,0]	69,4±1,45 69,0 [68,0;70,0]	71,2±3,69 70,0 [69,0;74,0]	79,27±4,33 80,0 [76,0;82,0]	p 1-2=0,4 p 1-3=0,95 <b>p 1-4=0,0007</b> p 2-3=0,29 <b>p 2-4=0,00002</b> <b>p 3-4=0,00008</b>
ФВ, %	60,44±5,63 60,7 [56,06;66,32]	57,5±3,74 56,7 [54,8;58,3]	60,74±5,19 60,7 [55,1;63,7]	65,4±6,26 65,6 [59,7;69,6]	p 1-2=0,16 p 1-3=0,93 <b>p 1-4=0,049</b> p 2-3=0,08 <b>p 2-4=0,0008</b> <b>p 3-4=0,048</b>
МЖП, мм	10,8±1,3 11,0 [10,0;12,0]	11,3±1,4 12,0 [10,0;12,0]	10,8±1,4 11,0 [10,0;12,0]	10,7±1,3 11,0 [10,0;12,0]	p 1-2=0,3 p 1-3=0,87 p 1-4=0,58 p 2-3=0,23 p 2-4=0,21 p 3-4=0,62

Продолжение таблицы 4.3.1

Параметры	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
ЗСЛЖ, мм	10,6±1,3 11,0 [10,0;11,0]	11,3±1,21 11,0 [10,0;12,0]	10,9±1,2 11 [10,0;12,0]	10,7±0,9 10,8,0 [10,0;11,0]	p 1-2=0,17 p 1-3=0,48 p 1-4=0,94 p 2-3=0,5 p 2-4=0,18 p 3-4=0,4
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	85,71±14,81 83,5 [76,0;91,0]	88,46±14,58 89,0 [80,0;95,0]	89,7±13,8 87,0 [80,0;99,0]	81,8±12,3 81,0 [70,0;83,0]	p 1-2=0,48 p 1-3=0,36 p 1-4=0,46 p 2-3=0,8 p 2-4=0,17 p 3-4=0,071
ПП, мм	39,7±5,01 40,7 [34,0;44,0]	44,7±4,2 46,0 [43,0;47,0]	46,4±9,49 49,0 [42,0;53,0]	40,0±5,1 39,0 [36,0;43,0]	<b>p 1-2=0,005</b> <b>p 1-3=0,012</b> p 1-4=0,93 p 2-3=0,3 <b>p 2-4=0,017</b> <b>p 3-4=0,006</b>
ПЖ парастернально, мм	22,07±1,26 22,0 [21,0;23,0]	24,53±2,6 24,0 [23,0;27,0]	24, 73±2,46 25,0 [23,0;27,0]	21,8±1,74 21,0 [20,0;23,0]	<b>p 1-2=0,007</b> <b>p 1-3=0,003</b> p 1-4=0,54 p 2-3=0,78 <b>p 2-4=0,007</b> <b>p 3-4=0,002</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.					

КДР ЛЖ при синдроме WPW с различными НЖТ был достоверно меньше (без ФП – 44,4±4,56 мм, с ФП – 47,8±3,24 мм; p=0,07), чем при иФП (51,5±4,2 мм; p=0,0003 и p=0,02, соответственно). При сравнении с группой практически здоровых лиц (48,2±4,6 мм) значимые отличия выявлены лишь у пациентов

с синдромом WPW и различными НЖТ, исключая ФП ( $p=0,032$ ). У больных иФП КДО ЛЖ составлял  $128,2\pm 18,28$  мл и достоверно превышал остальные группы, включенные в исследование ( $p<0,05$ , U-критерий). При оценке КСР ЛЖ у больных с НРС значимые различия получены только у обследуемых с синдромом предвозбуждения желудочков: синдром WPW без ФП –  $31,1\pm 3,46$  мм, синдром WPW с МА –  $34,3\pm 2,63$  мм ( $p=0,021$ ). КСР у пациентов с синдромом предэкзитации, проявляющимся пароксизмами ФП был сопоставим с КСР ЛЖ при иФП ( $34,1\pm 3,8$  мм,  $p=0,8$ ), обе группы достоверно отличались от практически здоровых ( $31,2\pm 2,9$  мм;  $p=0,009$  и  $p=0,04$ ). КСО при иФП ( $50,1\pm 8,23$  мл) несколько превышал данный показатель при ФП на фоне синдрома WPW ( $48,6\pm 8,7$  мл), но без значимых различий ( $p=0,68$ ). Обе группы достоверно отличались от здоровых лиц ( $38,21\pm 8,4$  мл;  $p=0,002$ ,  $p=0,007$ ) и пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ, но без ФП ( $38,92\pm 10,08$  мл;  $p=0,008$ ,  $p=0,03$ ).

Систолическая функция ЛЖ была достоверно снижена у всех больных с НРС. Так УО при синдроме WPW с различными НЖТ без ФП составлял  $71,85\pm 4,82$  мл, с мерцательной аритмией –  $69,4\pm 1,45$  мл и при «идиопатической» ФП –  $71,2\pm 3,69$  мл ( $p>0,05$ , U-критерий). В группе практически здоровых показатель УО ЛЖ был значимо выше –  $79,27\pm 4,33$  мл ( $p=0,0007$ ,  $p=0,00002$  и  $p=0,00008$ , соответственно). Схожая ситуация складывалась с ФВ ЛЖ, которая у здоровых лиц равнялась  $65,4\pm 6,26\%$  и превышала данный параметр в группах синдрома WPW (с различными НЖТ без ФП –  $60,44\pm 5,63\%$ ,  $p=0,049$ ; с ФП –  $57,5\pm 3,74\%$ ,  $p=0,0008$ ) и «идиопатической» ФП ( $60,74\pm 5,19\%$ ,  $p=0,048$ ).

При оценке толщины стенок ЛЖ достоверной разницы по таким показателям как МЖП, ЗСЛЖ и ИММЛЖ среди обследуемых групп получено не было ( $p>0,05$ , U-критерий).

Значение линейного размера ПЖ было примерно одинаковым у больных с ФП, как при неуточненном генезе НРС ( $24,73\pm 2,46$  мм), так при синдроме WPW ( $24,53\pm 2,6$  мм;  $p=0,78$ ). Причем пациенты с ФП значимо отличались как от больных синдромом WPW с другими НЖТ ( $22,07\pm 1,26$  мм;  $p=0,003$ ,  $p=0,007$ ), так и от практически здоровых, у которых ПЖ составлял  $21,8\pm 1,74$  мм ( $p=0,002$ ;  $p=0,007$ ).

Результаты корреляционного анализа между параметрами Эхо-КГ и сывороточными биомаркерами у пациентов синдромом WPW, клинически проявляющимся НЖТ, исключая МА представлены в таблице 4.3.2.

Таблица 4.3.2 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами Эхо-КГ у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ (без ФП)

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		PICP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
ЛП, мм	0,061	0,84	<b>-0,55</b>	<b>0,040</b>	-0,04	0,87
ЛП, мл	0,05	0,87	-0,52	0,055	-0,06	0,83
КДР, мм	0,31	0,27	0,052	0,86	0,03	0,92
КСР, мм	<b>0,65</b>	<b>0,012</b>	0,17	0,57	0,34	0,23
КДО, мл	0,21	0,48	-0,08	0,78	0,041	0,89
КСО, мл	<b>0,64</b>	<b>0,014</b>	0,12	0,67	0,41	0,14
УО, мл	<b>-0,84</b>	<b>0,00014</b>	-0,21	0,46	<b>-0,71</b>	<b>0,0045</b>
ФВ, %	<b>-0,88</b>	<b>0,00004</b>	-0,31	0,27	<b>-0,74</b>	<b>0,003</b>
МЖП, мм	0,41	0,15	-0,26	0,38	0,19	0,5
ЗСЛЖ, мм	0,12	0,69	-0,22	0,45	0,03	0,92
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,15	0,62	0,33	0,24	-0,32	0,26
ПП, мм	-0,086	0,77	<b>-0,76</b>	<b>0,0016</b>	-0,26	0,35
ПЖ, мм	0,26	0,37	-0,37	0,18	0,16	0,58
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Не смотря на то, что при проведении сравнительного анализа значимых различий по параметрам левого и правого предсердий в группе синдрома WPW без пароксизмов МА не получено, были выявлены корреляции с маркерами фиброза. Так наблюдалась сильная обратная взаимосвязь между ТИМП-1 и линейными размерами ЛП ( $R=-0,55$ ;  $p=0,04$ ) и ПП ( $R=-0,76$ ;  $p=0,0016$ ).

ММП-9 прямо коррелировала со средней силой с КСР ( $R=0,65$ ;  $p=0,012$ ) и КСО ( $R=0,64$ ;  $p=0,014$ ). Параметры отражающие систолическую функцию ЛЖ находились в обратной сильной взаимосвязи с сывороточными биомаркерами

фиброза – ММП-9 (УО R=-0,84, p=0,00014; ФВ ЛЖ R=-0,88, p=0,00004) и P1CP (УО R=-0,71, p=0,0045; ФВ ЛЖ R=-0,74, p=0,003).

В группе синдрома WPW, клинически проявляющимся ФП структурно-функциональные изменения миокарда сопровождались изменением уровня плазменных маркеров обмена коллагена. Аналогично пациентам с синдромом WPW и другими НЖТ, у больных синдромом предэкзитации с пароксизмами ФП выявлена обратная корреляция ТИМП-1 с размерами предсердий: линейным размером ЛП (R=-0,79; p=0,0014), объемом ЛП (R=-0,78; p=0,002) и линейным размером ПП (R=-0,92; p=0,000009). Изменения геометрии ЛЖ ассоциировались с повышением концентрации ММП-9 (таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами Эхо-КГ у пациентов с ФП при синдроме WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
ЛП, мм	0,09	0,78	<b>-0,79</b>	<b>0,0014</b>	0,51	0,07
ЛП, мл	0,10	0,74	<b>-0,78</b>	<b>0,002</b>	0,41	0,16
КДР, мм	<b>0,69</b>	<b>0,008</b>	0,14	0,64	-0,13	0,68
КСР, мм	<b>0,77</b>	<b>0,002</b>	0,24	0,42	0,05	0,87
КДО, мл	<b>0,61</b>	<b>0,026</b>	0,22	0,46	-0,17	0,57
КСО, мл	<b>0,79</b>	<b>0,0013</b>	0,24	0,43	0,02	0,92
УО, мл	-0,09	0,78	-0,47	0,10	-0,86	0,78
ФВ, %	-0,51	0,078	-0,39	0,19	-0,15	0,62
МЖП, мм	0,37	0,22	-0,4	0,17	-0,09	0,75
ЗСЛЖ, мм	<b>0,25</b>	<b>0,42</b>	-0,12	0,69	0,47	0,11
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	-0,13	0,68	0,05	0,87	-0,03	0,93
ПП, мм	0,061	0,84	<b>-0,92</b>	<b>0,000009</b>	0,47	0,11
ПЖ, мм	-0,14	0,64	<b>-0,68</b>	<b>0,009</b>	0,41	0,16

Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.



Так сильная взаимосвязь выявлена между уровнем ММП-9 и показателями КСР ( $R=0,77$ ;  $p=0,002$ ) и КСО ( $R=0,79$ ;  $p=0,0013$ ). КДР ( $R=0,69$ ;  $p=0,008$ ) и КДО ( $R=0,61$ ;  $p=0,026$ ) коррелировали с ММП-9 со средней силой. При сопоставлении изменений систолической функции ЛЖ и ферментами, регулирующими отложение коллагена значимые корреляции не выявлены. Изменение КДР ПЖ ( $R=-0,68$ ;  $p=0,009$ ) ассоциировалось со снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови пациентов с синдромом WPW и МА.

В группе больных «идиопатической» ФП выявлена взаимосвязь эхокардиографических показателей с биохимическими маркерами фиброза (таблица 4.3.4).

Таблица 4.3.4 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами Эхо-КГ у пациентов иФП

Параметр	ММП-9 нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		PCP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
ЛП, мм	0,016	0,95	<b>-0,68</b>	<b>0,005</b>	<b>0,57</b>	<b>0,02</b>
ЛП, мл	0,04	0,89	<b>-0,67</b>	<b>0,005</b>	<b>0,58</b>	<b>0,02</b>
КДР, мм	0,26	0,34	0,09	0,73	0,17	0,53
КСР, мм	0,07	0,81	-0,25	0,37	<b>0,70</b>	<b>0,003</b>
КДО, мл	0,38	0,16	0,11	0,71	0,32	0,23
КСО, мл	0,25	0,35	-0,16	0,57	<b>0,72</b>	<b>0,002</b>
УО, мл	-0,06	0,81	0,26	0,35	<b>-0,78</b>	<b>0,0005</b>
ФВ, %	-0,010	0,96	0,38	0,16	<b>-0,79</b>	<b>0,0004</b>
МЖП, мм	0,15	0,59	0,13	0,64	0,11	0,67
ЗСЛЖ, мм	0,17	0,54	-0,21	0,46	<b>0,53</b>	<b>0,041</b>
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	0,25	0,37	-0,29	0,29	0,18	0,51
ПП, мм	0,18	0,51	<b>-0,58</b>	<b>0,02</b>	<b>0,69</b>	<b>0,004</b>
ПЖ, мм	0,15	0,6	-0,45	0,09	<b>0,67</b>	<b>0,0064</b>

Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.

В данной группе обследуемых изменение геометрии предсердий сопровождался не только снижением уровня ТИМП-1 в сыворотке крови, но и повышением P1CP. Взаимосвязь средней силы выявлена между вышеупомянутыми ферментами и такими параметрами как объем ЛП (ТИМП-1  $R=-0,67$ ,  $p=0,005$ ; P1CP  $R=0,58$ ,  $p=0,002$ ), линейный размер ЛП (ТИМП-1  $R=-0,68$ ,  $p=0,005$ ; P1CP  $R=0,57$ ,  $p=0,02$ ) и ПП (ТИМП-1  $R=-0,58$ ,  $p=0,02$ ; P1CP  $R=0,69$ ,  $p=0,004$ ).

У пациентов с «идиопатической» ФП статистически значимые изменения эхокардиографических показателей ЛЖ также ассоциировались с изменением концентрации P1CP. Так значения КСР ( $R=0,70$ ;  $p=0,003$ ) и КСО ( $R=0,72$ ;  $p=0,002$ ) со средней силой коррелировали с уровнем P1CP. Выявлена сильная обратная связь между P1CP и систолической функцией ЛЖ (УО  $R=-0,78$ ,  $p=0,0005$  и ФВ ЛЖ  $R=-0,79$ ,  $p=0,0004$ ) и прямая связь средней силы с толщиной ЗСЛЖ ( $R=0,53$ ;  $p=0,041$ ). С увеличением концентрации P1CP в сыворотке крови возрастает КДР ПЖ ( $R=0,67$ ;  $p=0,0064$ ), но не превышает нормальных значений.

Таким образом, НРС по типу ФП сопровождалось структурными изменениями со стороны предсердий. Линейный размер ЛП и ПП, объем ЛП больных синдромом WPW с МА и «идиопатической» ФП был больше, чем у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ без ФП и практически здоровых ровесников. Тем не менее, в группе синдрома предэкзитации без ФП выявлена связь показателей размеров предсердий с уровнем ТИМП-1. Аналогичная ситуация обстояла у пациентов с ФП на фоне синдрома WPW. В свою очередь группа больных иФП характеризовалась взаимосвязью геометрии предсердий не только с ТИМП-1, но и с концентрацией P1CP. Максимальные значения КСР и КСО выявлены в группах с ФП. Корреляции данных параметров с ММП-9 установлены при синдроме WPW, с P1CP – при иФП. КДР у пациентов с синдромом WPW, вне зависимости от вида НРС, был наименьшим. Значения КДО обследуемых с «идиопатической» ФП достоверно превышали остальные группы. Однако корреляции с маркерами фиброза (ММП-9) зарегистрированы только у больных синдромом WPW с пароксизмами мерцательной аритмии. Во всех

исследуемых группах выявлено достоверное снижение систолической функции ЛЖ по сравнению с практически здоровыми лицами. Причем у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ, исключая ФП снижение УО и ФВ ЛЖ ассоциировалось с повышением ММП-9 и P1СР. При иФП наблюдалось снижение систолической функции ЛЖ с параллельным увеличением концентрации P1СР в крови обследуемых. По показателям толщины стенок ЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ) все группы, включенные в исследование, были сопоставимы и не отличались от практически здоровых. Максимальные размеры ПЖ наблюдались у пациентов с ФП, вне зависимости от ее этиологии. При синдроме WPW КДР ПЖ обратно коррелировал с ТИМП-1, а при иФП установлена прямая связь средней силы с P1СР.

#### 4.4 Параметры электрофизиологического исследования пациентов с различными НЖТ при синдроме WPW, взаимосвязь с маркерами фиброза

Результаты, полученные в ходе электрофизиологического исследования проводящей системы сердца пациентов представлены в таблице 4.4.1.

Таблица 4.4.1 – Электрофизиологические показатели пациентов с различными НЖТ на фоне синдрома WPW, иФП и практически здоровых (M±σ, Me [25;75])

Параметр	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
R-R, мс	590,6±51,5 603,0 [565,0;616,0]	587,0±84,4 585,0 [570,0;625,0]	582,53±46,77 588,0 [563,0;603,0]	746,53±101,95 761,0 [643,0;786,0]	p 1-2=0,87 p 1-3=0,51 <b>p 1-4=0,0001</b> p 2-3=0,89 <b>p 2-4=0,0002</b> <b>p 3-4=0,00003</b>

Продолжение таблицы 4.4.1

Параметр	Синдром WPW без ФП (n=14)	Синдром WPW с ФП (n=13)	иФП (n=15)	Практически здоровые (n=15)	p
PQ, мс	110,4±19,13 106,5 [102,0;114,0]	101,69±12,27 103,0 [92,0;110,0]			p 1-2=0,23
ВВФСУ, мс	1066,7±213,2 1044,0 [908,0;1247,0]	1000,7±209,6 911,0 [893,0;1098,0]	1175,20±129,22 1206,0 [1090,0;1280,0]	1168,93±198,6 1200,0 [998,0;1382,0]	p 1-2=0,33 p 1-3=0,13 p 1-4=0,18 <b>p 2-3=0,005</b> <b>p 2-4=0,03</b> p 3-4=0,82
КВВФСУ, мс	280,0±102,4 288,0 [256,0;326,0]	304,15±59,9 306,0 [292,0;332,0]	352,33±121,27 420,0 [220,0;450,0]	315,00±80,59 310,0 [271,0;362,0]	p 1-2=0,34 p 1-3=0,18 p 1-4=0,5 p 2-3=0,24 p 2-4=0,78 p 3-4=0,31
ТВ, имп/мин	220,0±28,6 220,0 [190,0;250,0]	219,2±33,78 240,0 [200,0;240,0]	192,66±23,44 190,0 [170,0;210,0]	151,33±25,60 150,0 [130,0;170,0]	p 1-2=0,96 <b>p 1-3=0,02</b> <b>p 1-4=0,00002</b> <b>p 2-3=0,02</b> <b>p 2-4=0,00009</b> <b>p 3-4=0,0003</b>
ЭРП АВ, мс	287,9±31,9 285,0 [270,0;320,0]	267,7±18,32 270,0 [250,0;280,0]	283,00±22,99 270,0 [260,0;300,0]	302,66±25,76 300,0 [290,0;330,0]	p 1-2=0,07 p 1-3=0,37 p 1-4=0,2 p 2-3=0,16 <b>p 2-4=0,0009</b> <b>p 3-4 =0,034</b>
ЭРП ДПП, мс	260,0±53,3 255,0 [220,0;280,0]	218,5±30,2 210,0 [200,0;230,0]			<b>p 1-2=0,03</b>
Примечание – p – критерий Манна-Уитни.					

У пациентов с синдромом преждевременного возбуждения желудочков выявлено укорочение интервала PQ –  $110,4 \pm 19,13$  мс и  $101,69 \pm 12,27$  мс ( $p=0,23$ ), подтверждающее установленный диагноз. Также группы пациентов с НРС характеризовались большей склонностью к тахикардии: исходный интервал R-R при синдроме WPW с различными НЖТ без ФП составлял  $590,6 \pm 51,5$  мс, при наличии пароксизмов ФП –  $587,0 \pm 84,4$  мс, а при иФП –  $582,53 \pm 46,77$  мс ( $p>0,05$ ). У практически здоровых лиц интервал R-R ( $746,53 \pm 101,95$  мс) значительно отличался от больных с НРС ( $p=0,0001$ ,  $p=0,0002$  и  $p=0,00003$ , соответственно).

Оценка функции СУ не выявила патологических изменений ни в одной из обследуемых групп. У пациентов с ФП на фоне синдрома WPW ВВФСУ достоверно меньше –  $1000,7 \pm 209,6$  мс, чем при иФП –  $1175,20 \pm 129,22$  мс ( $p=0,005$ ) и у практически здоровых ровесников –  $1168,93 \pm 198,6$  мс ( $p=0,03$ ). ВВФСУ при синдроме WPW и различными НЖТ, исключая ФП составляло  $1066,7 \pm 213,2$  мс, без подтверждения достоверности отличия от остальных пациентов. По значению КВВФСУ исследуемые группы не различались между собой ( $p>0,05$ , U-критерий).

Проведение по АВ-соединению в группах с НЖТ было ускорено. В пользу данного утверждения свидетельствовало достоверно более высокое значение ТВ у пациентов с синдромом WPW, клинически проявляющимся ФП ( $219,3 \pm 33,78$  имп/мин), другими видами НРС ( $220,0 \pm 28,6$  имп/мин) и «идиопатической» ФП ( $192,6 \pm 23,44$  имп/мин). Хотя при синдроме предэкзитации показатель ТВ значимо превышал таковой при иФП ( $p=0,02$  и  $p=0,02$ ). У практически здоровых лиц данный показатель был достоверно ниже –  $151,33 \pm 25,60$  имп/мин ( $p=0,00009$ ,  $p=0,00002$  и  $p=0,0003$ ). По значению ЭРП АВ-соединения группы обследуемых с синдромом WPW, проявляющимся пароксизмами ФП ( $267,7 \pm 18,32$  мс) и иФП ( $283,00 \pm 22,99$  мс) были сопоставимы ( $p=0,16$ ) и значимо отличались от практически здоровых ( $302,66 \pm 25,76$  мс;  $p=0,0009$  и  $p=0,034$ , соответственно). У пациентов с синдромом предвозбуждения желудочков и различными НЖТ, но без мерцательной аритмии ЭРП АВ-узла

составлял  $287,9 \pm 31,9$  мс, без достоверных различий с другими группами ( $p > 0,05$ , U-критерий).

Больным синдромом WPW дополнительно оценивалась продолжительность ЭРП ДПП. У пациентов, страдающих пароксизмами ФП в среднем определялся короткий ЭРП ДАВС –  $218,5 \pm 30,2$  мс, в 69% случаев (9 человек). Необходимо отметить, что в данной группе отсутствовали пациенты с длинным ЭРП ДПП, а в 31% случаев (4 человека) регистрировался средний по продолжительности эффективный рефрактерный период. При синдроме предвозбуждения желудочков, проявляющимся другими видами НРС ЭРП ДАВС составлял  $260,0 \pm 53,3$  мс и значимо превышал таковой при ФП ( $p = 0,03$ ). Так 50% случаев (7 пациентов) определялся средний по продолжительности ЭРП ДПП, в 29% (4 пациента) короткий, длинный ЭРП ДАВС регистрировался также в 21% случаев (3 пациента).

Аритмогенная готовность миокарда была высокой во всех группах с тахиаритмией, вне зависимости от вида НРС. При программированной стимуляции предсердий желудочковые нарушения ритма не были спровоцированы ни в одной из групп. Индуцированные пароксизмы МА, как в группе с синдромом WPW, так и у пациентов с неуточненным генезом ФП в 75-80% случаев купировались методом программированной ЧПЭС. Остальным 15-20% пациентов проводилась медикаментозная кардиоверсия. У пациентов с синдромом WPW без ФП были спровоцированы следующие НРС: в 42,9% случаев (6 человек) ТП, АВРТ с ортодромным проведением на желудочки в 35,7% (5 человек), в 21,4% (3 человека) – с антидромным, у 21,4% пациентов регистрировались оба вида АВРТ.

При сопоставлении показателей электрофизиологического исследования сердца с уровнем маркеров фиброза в сыворотке крови обследуемых выявлены значимые корреляции (таблица 4.4.2).

Таблица 4.4.2 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами ЭФИ у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ (без ФП)

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
R-R, мс	0,5	0,06	-0,17	0,56	0,31	0,3
PQ, мс	-0,06	0,83	-0,03	0,9	0,13	0,64
ВВФСУ, мс	-0,05	0,9	-0,05	0,9	0,14	0,62
КВВФС, мс	0,21	0,46	-0,47	0,08	0,3	0,4
ТВ, имп/мин	0,07	0,8	-0,27	0,36	0,09	0,8
ЭРП АВ, мс	-0,41	0,14	-0,34	0,23	-0,05	0,87
ЭРП ДПП, мс	<b>-0,55</b>	<b>0,04</b>	0,19	0,5	<b>-0,58</b>	<b>0,03</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

В группе синдрома WPW и различными НЖТ, исключая ФП установлена обратная зависимость средней силы продолжительности ЭРП ДПП от концентрации ММП-9 ( $R=-0,55$ ;  $p=0,04$ ) и P1CP ( $R=-0,58$ ;  $p=0,03$ ). Схожая ситуация наблюдалась у больных синдромом WPW, проявляющимся пароксизмами ФП (таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.3 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами ЭФИ у пациентов с ФП при синдроме WPW

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
R-R, мс	0,05	0,87	-0,5	0,08	0,46	0,112
PQ, мс	-0,35	0,24	-0,08	0,79	0,14	0,65
ВВФСУ, мс	0,005	0,98	-0,18	0,54	0,25	0,4
КВВФС, мс	0,3	0,31	-0,07	0,81	0,42	0,14
ТВ, имп/мин	-0,45	0,12	-0,09	0,75	0,12	0,69
ЭРП АВ, мс	-0,37	0,21	-0,49	0,09	-0,08	0,78
ЭРП ДПП, мс	<b>-0,67</b>	<b>0,012</b>	0,13	0,7	<b>-0,61</b>	<b>0,03</b>
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Продолжительность ЭРП ДАВС обратно коррелировала с сывороточными маркерами фиброза: со средней силой с показателем P1CP ( $R=-0,61$ ;  $p=0,03$ ) и ММП-9 ( $R=-0,67$ ;  $p=0,012$ ). Т.е. повышение уровня ММП-9 и P1CP в крови ассоциируется с уменьшением продолжительности ЭРП ДПП.

При проведении сравнительного анализа достоверных различий между практически здоровыми лицами и больными иФП по показателю ВВФСУ получено не было ( $p=0,82$ ). Однако в данной группе установлена зависимость средней силы между значением P1CP и ВВФСУ ( $R=0,53$ ;  $p=0,04$ ). По другим параметрам достоверных корреляций при данной нозологии не выявлено (таблица 4.4.4).

Таблица 4.4.4 – Корреляционный анализ показателей фиброза с параметрами ЭФИ у пациентов с иФП

Параметр	ММП-9, нг/мл		ТИМП-1, нг/мл		P1CP, нг/мл	
	R	p	R	p	R	p
R-R, мс	-0,3	0,28	-0,03	0,89	0,01	0,95
ВВФСУ, мс	0,014	0,96	-0,32	0,25	<b>0,53</b>	<b>0,04</b>
КВВФС, мс	-0,36	0,18	0,17	0,54	0,15	0,59
ТВ, имп/мин	-0,26	0,33	-0,17	0,55	0,42	0,11
ЭРП АВ, мс	-0,42	0,12	0,43	0,11	-0,2	0,48
Примечание – p – критерий и коэффициент корреляции Спирмена.						

Таким образом, у всех пациентов с синдромом WPW выявлены электрофизиологические признаки ДАВС. По продолжительности интервала PQ обе группы были сопоставимы. В группах с синдромом предвозбуждения желудочков произведена оценка ЭРП ДПП по его продолжительности. У пациентов с ФП регистрировался короткий ЭРП ДАВС, а при синдроме WPW с различными НЖТ, но без пароксизмов ФП – средний. В обеих группах установлена обратная корреляция с биомаркерами фиброза – ММП-9 и P1CP.



У всех обследуемых с тахикардиями выявлено увеличение ЧСС вне зависимости от их этиологии, но без значимых корреляций с маркерами фиброза.

Наименьшее ВВФСУ зарегистрировано при синдроме WPW с ФП. У пациентов с иФП выявлено максимальное по продолжительности ВВФСУ. Значимой разницы с практически здоровыми не получено, но тем не менее взаимосвязь с уровнем маркеров фиброза (P1CP) была установлена. Во всех группах с НРС проведение по АВ-соединению было ускорено. Пациенты с синдромом WPW по значению ТВ значительно превышали больных с иФП и практически здоровых ровесников. При «идиопатической» ФП АВ-блокада II степени также возникала на большей частоте электрокардиостимуляции, чем у здоровых лиц. Более короткий по продолжительности ЭРП АВ-узла регистрировался в группах с ФП и достоверно отличался от практически здоровых.

Аритмогенная уязвимость миокарда была высокой у всех пациентов с наджелудочковыми тахикардиями, вне зависимости от этиологии. При проведении программируемой стимуляции в группах с ФП данное НРС индуцировано в 100% случаев. У пациентов с синдромом WPW без ФП спровоцированы НРС по типу ТП, АВРТ с ортодромным и антидромным проведением на желудочки, а также их комбинации.

### Резюме

В сыворотке крови пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ, «идиопатической» ФП и практически здоровых лиц определяли сывороточные маркеры фиброза – ММП-9, ТИМП-1, P1CP. Максимальные значения плазменных продуктов обмена коллагена (ММП-9, P1CP) выявлены у больных синдромом WPW, проявляющимся пароксизмами ФП. По концентрации ММП-9 и P1CP группы «идиопатической» ФП и синдрома WPW с различными НЖТ (исключая ФП) были сопоставимы. Сывороточный уровень ТИМП-1 у пациентов с НРС был одинаково низким. Исходя из полученных результатов можно предположить, что дисбаланс факторов, регулирующих гомеостаз внеклеточного матрикса, играет

определенную роль в индукции предсердных аритмий при синдроме преждевременного возбуждения желудочков. Причем вероятность возникновения определенных НРС зависит от степени нарушений в метаболизме биохимических маркеров фиброза.

В группах с НРС выявлена склонность к тахикардии. У больных синдромом WPW среднесуточные показатели ЧСС коррелировали с маркерами фиброза (минимальная ЧСС с P1CP, средняя ЧСС с ТИМП-1, максимальная с ММП-9 и P1CP). У пациентов страдающих НРС, вне зависимости от этиологии, отмечается снижение суммарной ВРС с преобладанием симпатических влияний на проводящую систему сердца, что может способствовать развитию аритмий. Снижение показателей SDNN, SDNNi ассоциировалось с повышением концентрации P1CP, RMSSD с ТИМП-1, а pNN50 с уровнем ММП-9 и ТИМП-1. В группах синдрома WPW и иФП регистрировались редкая ЖЭС, НЖЭС (в том числе с эпизодами аллоритмии при синдроме), короткие пробежки НЖТ. Установлена взаимосвязь между количеством НЖЭС и ММП-9, P1CP, ТИМП-1. Максимальное количество эпизодов НЖТ зафиксировано у больных синдромом WPW с различными НРС без ФП, которое зависело от уровня ММП-9. По количеству пробежек НЖТ пациенты, страдающие ФП были сопоставимы, но при иФП выявлена взаимосвязь с ТИМП-1. Чаще пароксизмы мерцательной аритмии возникали у пациентов с синдромом WPW, чем при иФП. При синдроме предвозбуждения желудочков пароксизмы ФП ассоциировались с повышением концентрации ММП-9, а в группе «идиопатической» ФП – с P1CP. Данный факт вновь подтверждает предполагаемый вклад сывороточных биомаркеров в аритмогенез не только синдрома WPW, но и «идиопатической» ФП.

НРС по типу ФП сопровождалось структурными изменениями со стороны предсердий. Линейный размер ЛП и ПП, объем ЛП больных синдромом WPW с мерцательной аритмией и «идиопатической» ФП был больше, чем у пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ без ФП и практически здоровых. В группе синдрома предэкзитации желудочков выявлена обратная связь показателей размеров предсердий с уровнем ТИМП-1. У больных иФП показатели геометрии

предсердий обратно коррелировали с концентрацией ТИМП-1 и прямо с P1СР. Полученные результаты позволяют предположить наличие селективного предсердного фиброза у пациентов с НРС. Присутствие фиброза, в свою очередь может нарушать архитектонику сердечной мышцы, приводить к электрической нестабильности миокарда и как следствие индуцировать предсердные аритмии. Максимальные значения КСР и КСО выявлены в группах с ФП, причем при синдроме WPW данные параметры коррелировали с ММП-9, а при иФП с P1СР. КДР у пациентов с синдромом WPW был наименьшим. КДО обследуемых с «идиопатической» ФП превышали остальные группы. Однако связь КДО и КДР с маркерами фиброза (ММП-9) зарегистрированы только у больных синдромом WPW с ФП. В группах с НРС выявлено снижение систолической функции ЛЖ по сравнению с практически здоровыми лицами. У пациентов с синдромом WPW и различными НЖТ, исключая ФП снижение УО и ФВ ЛЖ ассоциировалось с повышением ММП-9 и P1СР, а при иФП – с P1СР. По показателям толщины стенок ЛЖ все группы, включенные в исследование, были сопоставимы. Максимальные размеры ПЖ наблюдались у пациентов с ФП, вне зависимости от ее этиологии. При синдроме WPW, клинически проявляющимся ФП КДР ПЖ обратно коррелировал с ТИМП-1, а при иФП установлена прямая связь средней силы с P1СР. Таким образом, при НРС определены структурно-функциональные изменения со стороны миокарда и установлена их взаимосвязь с определенными серологическими факторами фиброза.

При НРС выявлено увеличение ЧСС как при синдроме WPW, так и при иФП. У всех пациентов с синдромом WPW выявлены электрофизиологические признаки ДАВС. По продолжительности интервала PQ обе группы были сопоставимы. У пациентов с МА регистрировался короткий ЭРП ДАВС, а при синдроме WPW с различными НЖТ, но без ФП – средний. В обеих группах установлена обратная корреляция с биомаркерами фиброза – ММП-9 и P1СР.

Функция синусного узла у всех пациентов была в норме. У пациентов с иФП выявлено максимальное по продолжительности ВВФСУ, без значимой разницы с практически здоровыми. Тем не менее, была установлена взаимосвязь с P1СР.

Во всех группах с тахикардиями проведение по АВ-соединению было ускорено. Пациенты с синдромом WPW по значению ТВ превышали больных с ИФП и практически здоровых ровесников. При «идиопатической» ФП АВ-блокада II степени также возникала на большей частоте электрокардиостимуляции, чем у здоровых лиц. Более короткий по продолжительности ЭРП АВ-узла регистрировался в группах с ФП и отличался от практически здоровых.

Аритмогенная готовность миокарда была высокой у всех пациентов с наджелудочковыми тахикардиями. При проведении программируемой стимуляции в группах с ФП данное НРС индуцировано в 100% случаев. У пациентов с синдромом WPW без ФП спровоцированы НРС по типу ТП, АВРТ с ортодромным и антидромным проведением на желудочки, а также их комбинации.

Таким образом, нарушение гуморального гомеостаза с активацией сывороточных маркеров метаболизма коллагена (ММП-9 и P13P) играет роль в изменении электрофизиологических свойств проводящей системы сердца, в том числе ДАВС. Гиперэксперессия факторов стимулирующих развитие реактивного фиброза предположительно способствует активному функционированию ДПП, что в сочетании с коротким антероградным рефрактерным периодом может привести к развитию ФЖ во время пароксизма МА. Учитывая, что наибольшая концентрация маркеров фиброза выявлена именно в группе синдрома WPW с ФП, повышение уровня биохимических маркеров можно расценивать как фактор риска в отношении неблагоприятного исхода заболевания – ВСС.

## **Глава 5 ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НРС ПРИ СИНДРОМАХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧКОВ**

При проведении статистической обработки материала были найдены достоверные различия между показателями фиброза, некоторыми инструментальными параметрами в зависимости от синдрома или феномена WPW, а также наличия или отсутствия пароксизмов ФП на фоне синдрома предэкзитации желудочков. Выявленные особенности стали основой для оценки прогностической значимости маркеров фиброза в отношении риска трансформации феномена в синдром WPW и развития ФП при синдроме предвозбуждения желудочков.

Для возможности практического использования значимых предикторов развития синдрома WPW и возникновения НРС по типу ФП при данном аритмологическом синдроме, необходимо оценить их диагностическую эффективность и определить конкретные пороговые значения. С этой целью был использован метод множественной регрессии, проведен ROC-анализ и построены графики ROC-кривых.

### **5.1 Прогнозирование трансформации феномена WPW в синдром WPW**

Построение модели прогноза перехода феномена в синдром WPW выполнено на основной группе пациентов (43 человека), из них 27 больных с синдромом преждевременного возбуждения желудочков и 16 с феноменом.

Для построения графика в качестве классифицируемой переменной использовалось наличие НРС – наджелудочковых тахиаритмий, а в качестве независимых – значение продолжительности интервала PQ (с) по ЭКГ и ЭРП АВ-соединения (мс), а также среднесуточная ЧСС (уд/мин). Для наглядности модели ROC-кривые объединены в один график (рисунок 5.1.1).

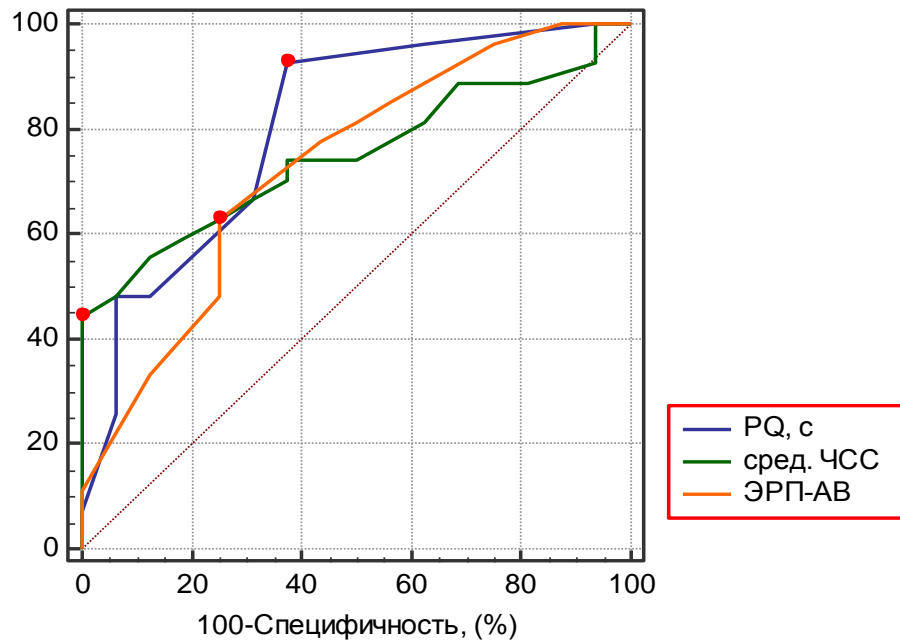


Рисунок 5.1.1 – Графики ROC-кривых по значениям продолжительности интервала PQ по ЭКГ, ЭРП АВ-соединения, средней ЧСС при проведении ДМ ЭКГ.

Согласно оценочной шкале описываемые ROC-кривые имеют AUC в интервале от 0,7 до 0,8: для интервала PQ – 0,803, для ЭРП АВ-соединения – 0,730 и 0,749 для средней ЧСС (со значимым отличием от AUC=0,5,  $p < 0,0001$ ,  $p = 0,0046$  и  $p = 0,0007$ , соответственно). Следовательно, все три ROC-кривые можно отнести в категорию «хороших» моделей прогнозирования трансформации феномена WPW в синдром (таблица 5.1.1).

Таблица 5.1.1 – Характеристика ROC-кривых для интервала PQ по ЭКГ, ЭРП АВ-соединения и средней ЧСС при проведении ДМ ЭКГ

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от AUC=0,5
PQ, с	0,803	0,0723	0,654-0,909	<b>&lt;0,0001</b>
ЭРП АВ, мс	0,730	0,0813	0,573-0,854	<b>0,0046</b>
Средняя ЧСС, уд./мин	0,749	0,0737	0,593-0,868	<b>0,0007</b>

Для обеспечения возможности индивидуального применения полученных данных были определены пороговые значения продолжительности интервала PQ, ЭРП АВ-узла и среднесуточной ЧСС (рисунки 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4).

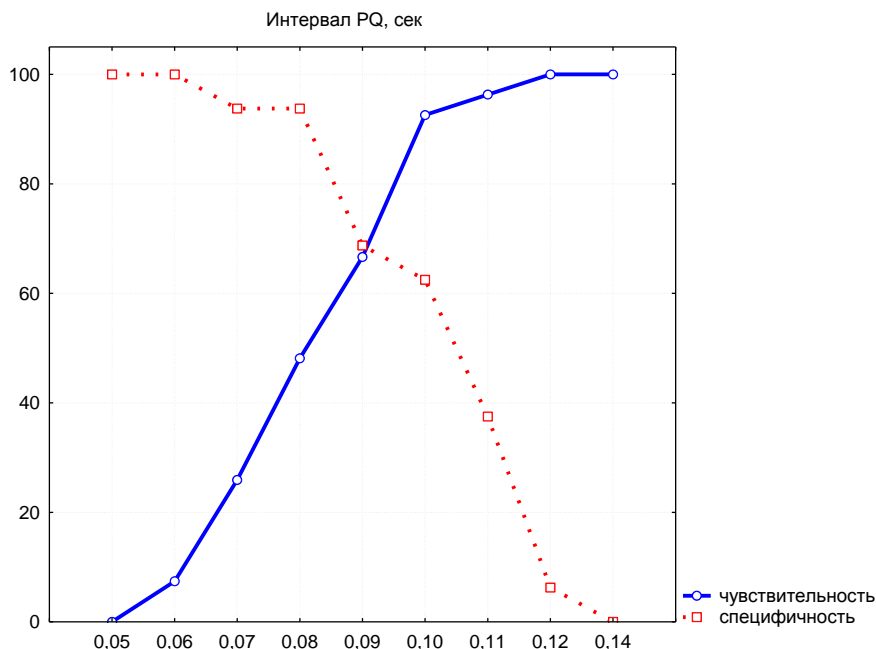


Рисунок 5.1.2 – Пороговое значение интервала PQ для баланса чувствительности и специфичности.

Индекс Юдена для данного показателя составил 0,55, ассоциированное с ним значение продолжительности интервала PQ (точка разделения)  $\leq 0,1$  с, при этом чувствительность составляла 93%, а специфичность 63%.

Пороговым значением для ЭРП АВ-соединения является продолжительность  $\leq 280$  мс (индекс Юдена 0,37; Se 63%, Sp 75%).

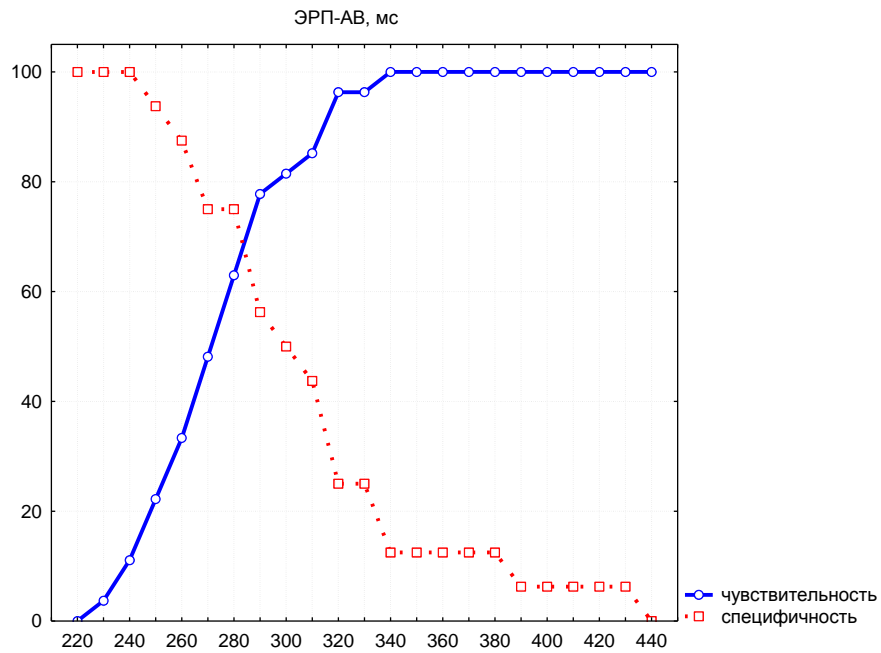


Рисунок 5.1.3 – Пороговое значение ЭРП АВ-соединения для баланса чувствительности и специфичности.

Точкой разделения для средней ЧСС по данным ДМ ЭКГ является значение  $>75$  уд/мин (индекс Юдена 0,44), при этом чувствительность 44%, специфичность 100% (рисунок 5.1.4).

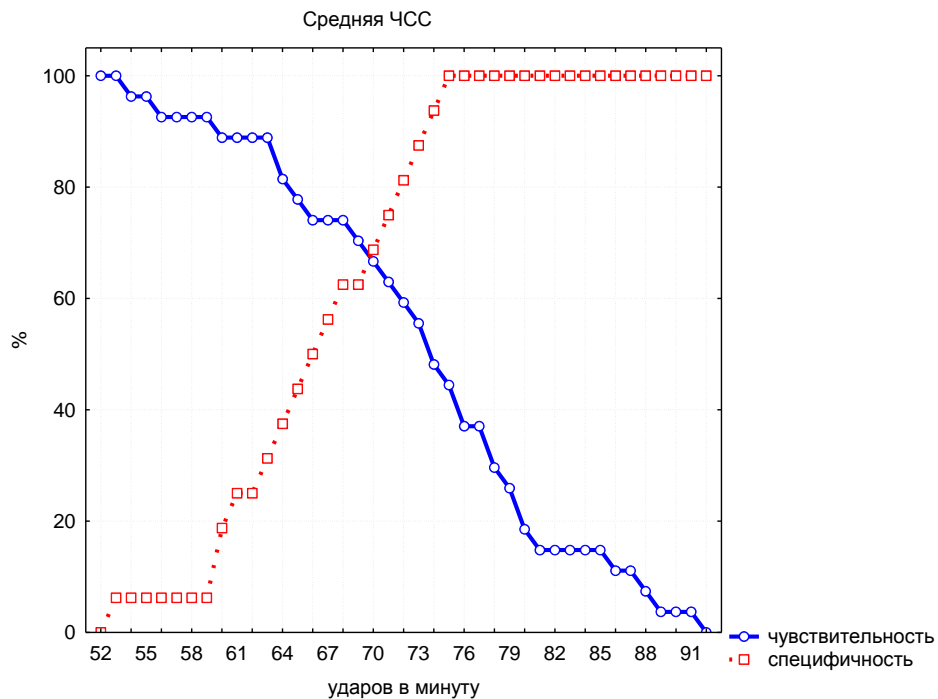


Рисунок 5.1.4 – Пороговое значение средней ЧСС для баланса чувствительности и специфичности.



Согласно полученным результатам продолжительность интервала PQ по ЭКГ, ЭРП АВ-соединения и среднесуточная ЧСС обладают предикторной ценностью в отношении прогрессирования феномена в синдром WPW. Риск развития НРС возрастает при укорочении интервала PQ менее 0,1 с, средней ЧСС выше 75 уд/мин и уменьшении продолжительности ЭРП АВ-узла до 280 мс и менее.

Следующим этапом исследования был проведен ROC-анализ для определения роли маркеров фиброза в аритмогенезе синдромов предэкзитации, а именно их прогностической значимости в развитии наджелудочковых тахиаритмий. В качестве независимых переменных использовались значения концентраций ММП-9, ТИМП-1 и P1СР в сыворотке крови больных. Классифицируемая переменная осталась прежней – наличие НРС, т.е. синдрома WPW. Для каждого показателя строилась отдельная ROC-кривая. Характеристика графиков ROC-кривых для биомаркеров фиброза представлена в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2 – Характеристики ROC-кривых для ММП-9, ТИМП-1, P1СР

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от AUC=0,5
ММП-9, нг/мл	0,838	0,0618	0,694-0,932	<b>&lt;0,0001</b>
ТИМП-1, нг/мл	0,785	0,076	0,633-0,895	<b>0,0002</b>
P1СР, нг/мл	0,851	0,0587	0,709-0,941	<b>&lt;0,0001</b>

ROC-кривая уровня ММП-9 имеет AUC 0,838 и относится в категорию «очень хороших» моделей для прогнозирования перехода феномена WPW в синдром ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 5.1.5).

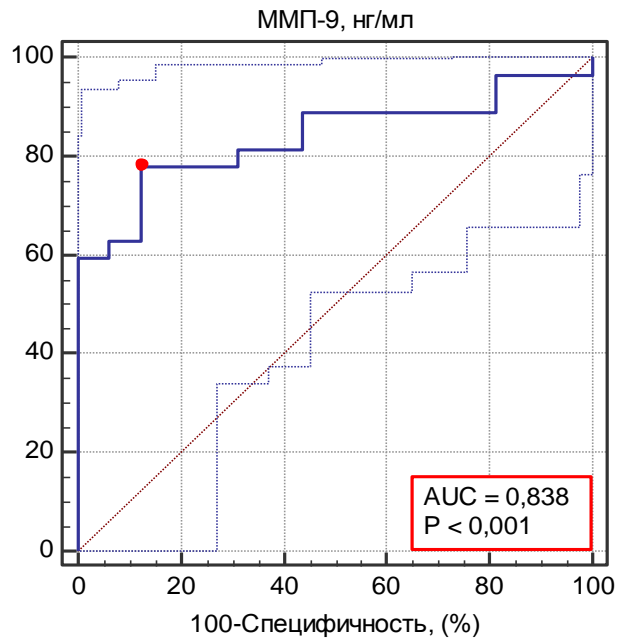


Рисунок 5.1.5 – График ROC-кривой по значению ММП-9.

Индекс Юдена для данного фермента составил 0,65, ассоциированная с ним концентрации ММП-9 в сыворотке крови  $>80,3$  нг/мл, при этом чувствительность составляла 78%, а специфичность 87,5% (рисунок 5.1.6).

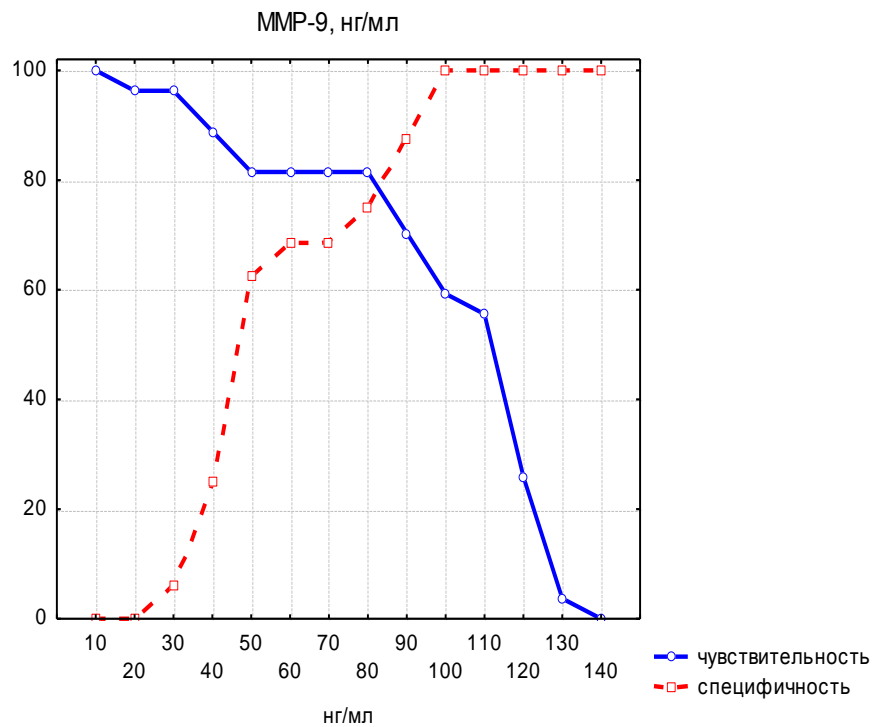


Рисунок 5.1.6 – Пороговое значение ММП-9 для баланса чувствительности и специфичности.

Площадь ROC-кривой, соответствующей значению ТИМП-1 составила 0,785 ( $p=0,0002$ ), что определяет ее в категорию «хороших» прогностических моделей (рисунок 5.1.7).

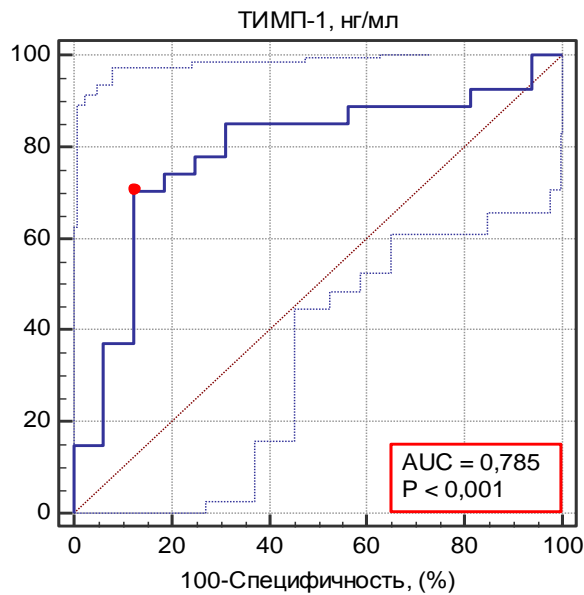


Рисунок 5.1.7 – График ROC-кривой по значению ТИМП-1.

Точкой разделения для ТИМП-1 является значение  $\leq 381,3$  нг/мл (индекс Юдена 0,57; Se 70%, Sp 87,5%) (рисунок 5.1.8).

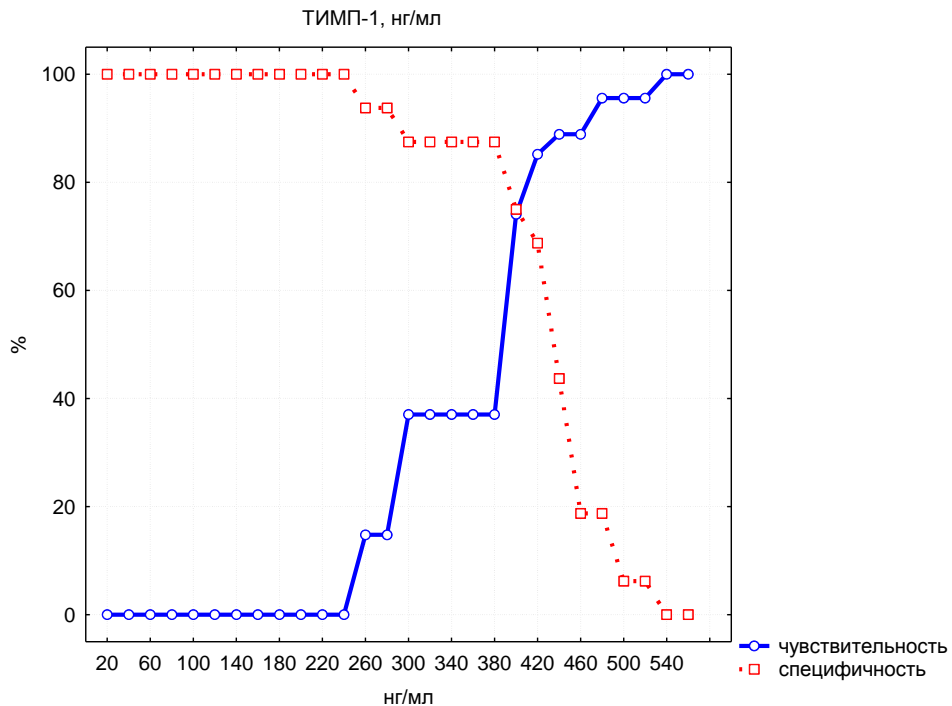


Рисунок 5.1.8 – Пороговое значение ТИМП-1 для баланса чувствительности и специфичности.

ROC-кривая, соответствующая значению P1СР представлена на рисунке 5.1.9. Полученная кривая имеет AUC равную 0,851, что позволяет отнести ее в категорию «очень хороших» моделей ( $p < 0,0001$ ).

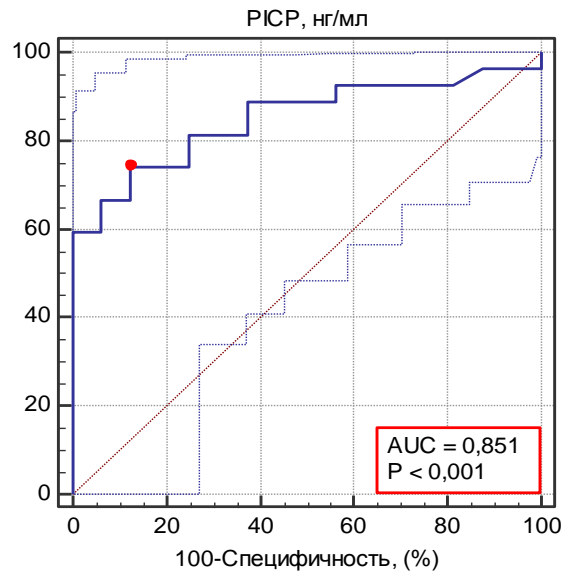


Рисунок 5.1.9 – График ROC-кривой по значению P1СР.

Пороговым значением для P1СР является концентрация в сыворотке крови  $>140,8$  нг/мл (индекс Юдена 0,62), при этом чувствительность составляла 74%, а специфичность 87,5% (рисунок 5.1.10).

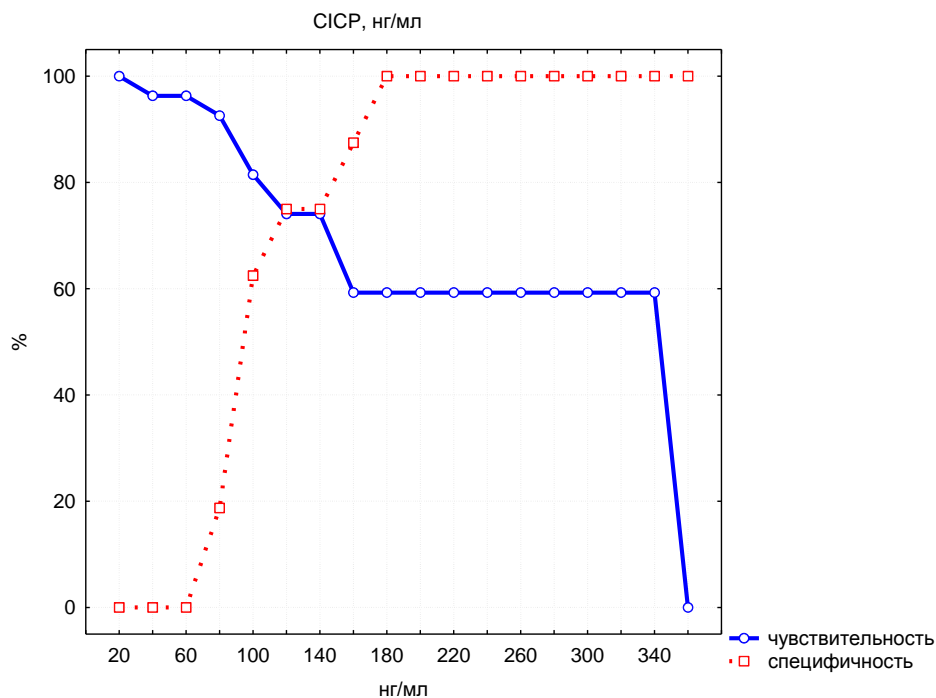


Рисунок 5.1.10 – Пороговое значение P1СР для баланса чувствительности и специфичности.

При сравнении полученных ROC-кривых по значениям AUC статистически значимых различий получено не было (таблица 5.1.3, рисунок 5.1.11). Т.е. все три изучаемые маркера фиброза равнозначны по своей прогностической ценности.

Таблица 5.1.3 – Сравнительная характеристика ROC-кривых для ММП-9, ТИМП-1, РСР

Сравниваемые ROC-кривые	p
ММП ~ ТИМП	0,3110
ММП ~ РСР	0,5857
ТИМП ~ РСР	0,4192

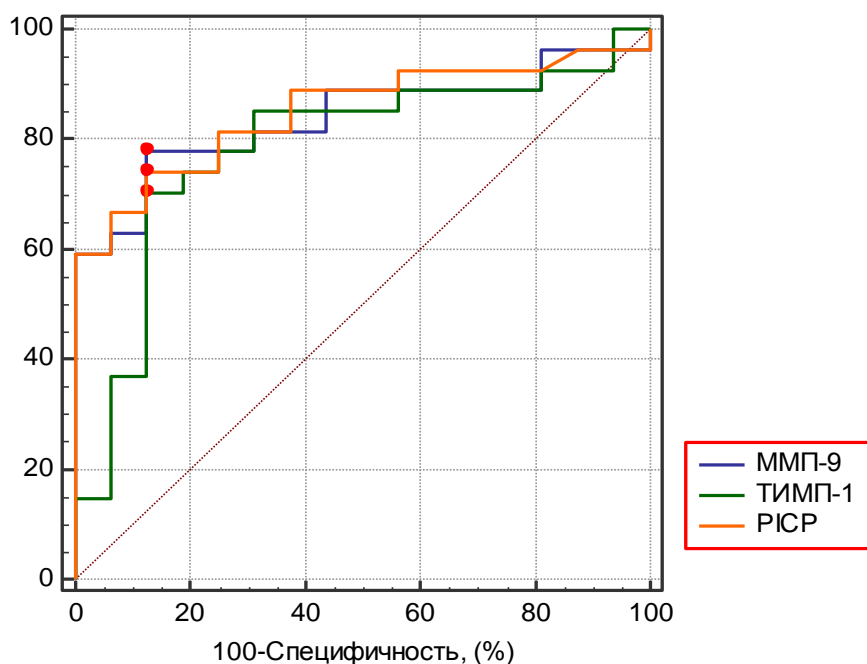


Рисунок 5.1.11 – Графики ROC-кривых по значениям ММП-9, ТИМП-1, РСР.

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и прогрессированием феномена WPW в синдром был использован метод множественной регрессии. Построение модели прогноза выполнено на всем массиве пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков

(n=43): 16 человек с феноменом WPW и 27 человек с синдромом предэкзитации. При пошаговой оценке в модель были включены два показателя: ММП-9 и ТИМП-1. Коэффициент детерминации модели  $R^2$  составил 0,57, F-критерий = 20,1,  $p=0,0136$  – построенная модель достоверна (таблица 5.1.4).

Таблица 5.1.4 – Предикторная ценность показателей включенных в модель прогнозирования перехода феномена WPW в синдром по итогам множественной регрессии

Показатель	БЕТА	Ст. ошибка БЕТА	В	Т	р
Свободный член			<b>0,669</b>	<b>2,10</b>	<b>0,04</b>
ММП-9	<b>0,502</b>	<b>0,125</b>	<b>0,007</b>	<b>4,028</b>	<b>0,0002</b>
ТИМП-1	<b>-0,298</b>	<b>0,125</b>	<b>-0,002</b>	<b>-2,391</b>	<b>0,021</b>

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$Y = 0,669 + 0,007 * X_1 - 0,002 * X_2$$

где Y – зависимая переменная (наличие синдрома WPW);

0,669 – константный показатель;

$X_1$  – концентрация ММП-9 (нг/мл);

$X_2$  – концентрация ТИМП-1 (нг/мл).

Проверка адекватности полученной регрессионной модели также осуществлялась с помощью визуальной оценки графиков остатков (рисунок 5.1.12).

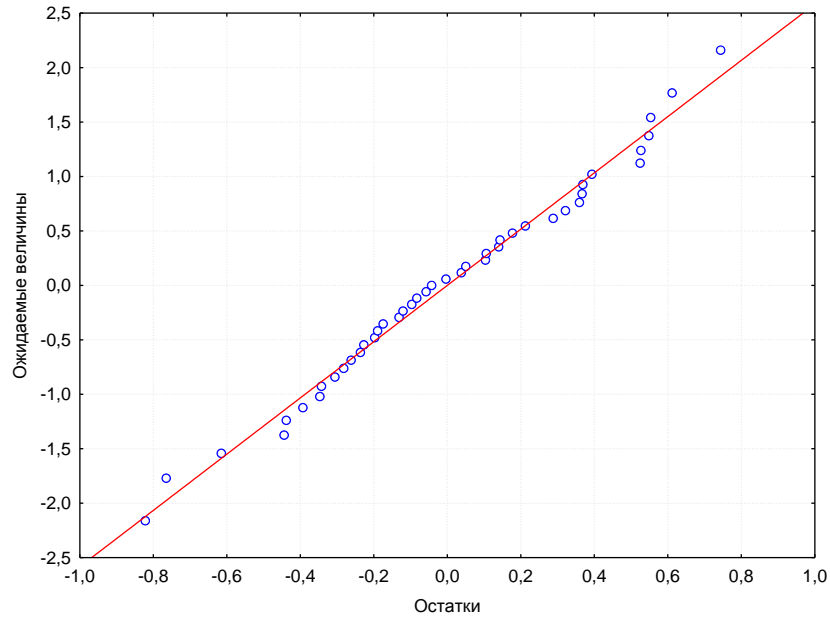


Рисунок 5.1.12 – Нормальный вероятностный график остатков.

Остатки группированы линейно, что свидетельствует о возможности использования полученной модели. Далее была проведена оценка шансов (ОШ) прогрессирования феномена в синдром WPW для значимых предикторов – ММП-9 и ТИМП-1 (таблица 5.1.5).

Таблица 5.1.5 – Оценка шансов прогрессирования феномена WPW в синдром WPW для значимых предикторов

Показатель	ММП-9	ТИМП-1
<b>Odds ratio</b>	<b>1,05</b>	<b>0,89</b>
<b>OD</b>	<b>(1,01-1,08)</b>	<b>(0,80;0,99)</b>

Оценка шансов для увеличения ММП-9 на 1 нг/мл составляет 1,05 (доверительный интервал 1,01-1,08), при условии, что значения остальных предикторов остаются неизменными. Учитывая, что показатель ТИМП-1 имеет очень широкий диапазон расчет проводился на 10 нг/мл. Для увеличения ТИМП-1 на каждые 10 нг/мл риск перехода феномена WPW в синдром предэкзитации снижается на 0,89 (доверительный интервал 0,80-0,99).

Таким образом, проведенный анализ множественной регрессии показывает, что ценными предикторами для прогнозирования риска развития синдрома WPW являются ММП-9 и ТИМП-1. При этом риск развития синдрома WPW возрастает с повышением уровня ММП-9 и снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови.

## **5.2 Прогнозирование риска развития ФП при синдроме предэкзитации желудочков**

С помощью ROC-анализа была определена вероятность возникновения ФП при синдроме WPW. Построение модели прогноза развития ФП выполнено на 27 больных синдромом WPW, из них у 13 пациентов синдром предэкзитации клинически проявлялся пароксизмами ФП, а у 14 человек другими наджелудочковыми тахикардиями (АВРТ, ТП). В качестве классифицируемой переменной для построения графика ROC-кривых было использовано наличие ФП, а в качестве независимых переменных – значения ММП-9, максимальной и минимальной ЧСС по результатам ДМ ЭКГ (таблица 5.2.1), линейных размеров ЛП, ПП и объема ЛП при Эхо-КГ, а также продолжительность ЭРП ДПП и АВ-соединения.

Таблица 5.2.1 – Характеристики ROC-кривых для ММП-9, максимальной и минимальной ЧСС при ДМ ЭКГ

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от AUC=0,5
ММП-9, нг/мл	0,769	0,0985	0,568-0,908	<b>&lt;0,0063</b>
Максимальная ЧСС, уд./мин	0,841	0,0891	0,649-0,952	<b>0,0001</b>
Минимальная ЧСС, уд./мин	0,736	0,0986	0,532-0,886	<b>&lt;0,0166</b>



Площадь ROC-кривой, соответствующая значению ММП-9 составила 0,769 ( $p < 0,0063$ ), что позволяет отнести ее к категории «хороших» прогностических моделей (рисунок 5.2.1).

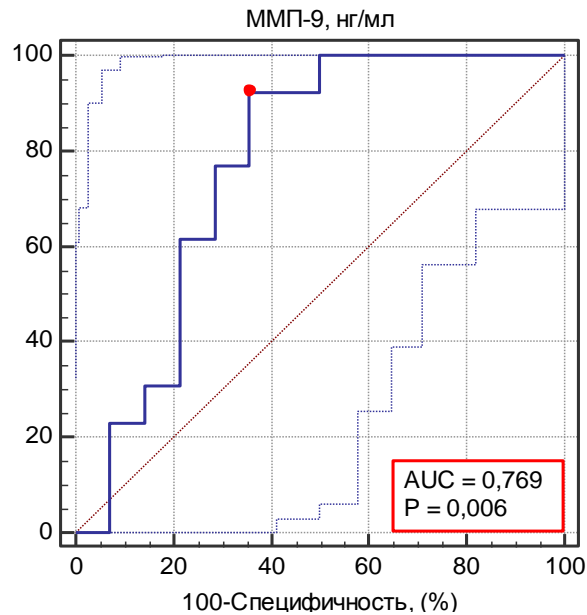


Рисунок 5.2.1 – График ROC-кривой по значению ММП-9.

Точкой разделения для концентрации ММП-9 в плазме крови является значение  $>92$  нг/мл (индекс Юдена 0,56), чувствительность составляет 92%, а специфичность – 64% (рисунок 5.2.2).

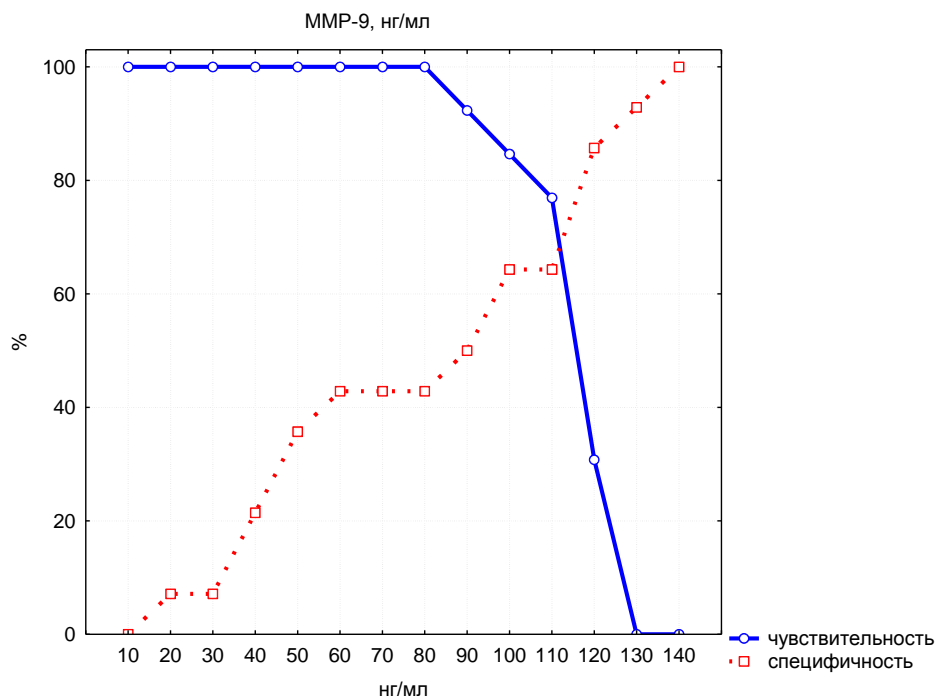


Рисунок 5.2.2 – Пороговое значение ММП-9 для баланса чувствительности и специфичности.

Графики ROC-кривых по значениям параметров инструментальных методов исследования объединены в один для наглядности модели. Согласно оценочной шкале полученные ROC-кривые по показателю максимальной и минимальной ЧСС имеют AUC в диапазоне от 0,7 до 0,9 (0,841,  $p=0,0001$  и 0,736,  $p=0,0166$ , соответственно). Таким образом, ROC-кривая по значению максимальной ЧСС относится в категорию «очень хороших» моделей, а по показателю минимальной ЧСС в категорию «хороших» (рисунок 5.2.3). Хотя при сопоставлении двух ROC-кривых достоверной разницы по их предикторной ценности не получено ( $p=0,39$ ).

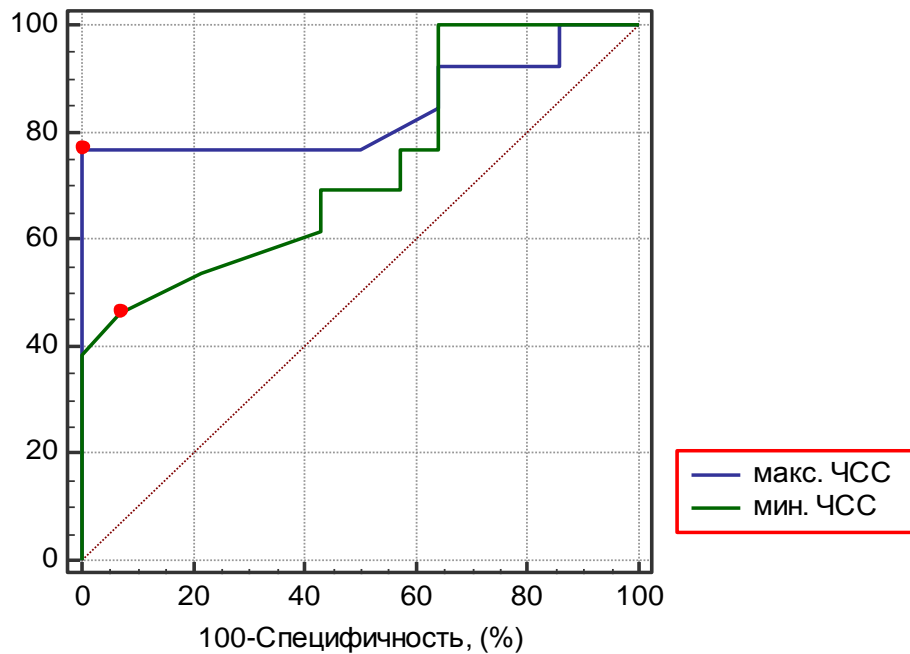


Рисунок 5.2.3 – Графики ROC-кривых по значениям минимальной и максимальной ЧСС при проведении ДМ ЭКГ.

Индекс Юдена для максимальной ЧСС составил 0,76, ассоциированное с ним значение максимальной ЧСС  $>152$  уд/мин, при этом чувствительность составляла 77%, а специфичность 100% (рисунок 5.2.4).

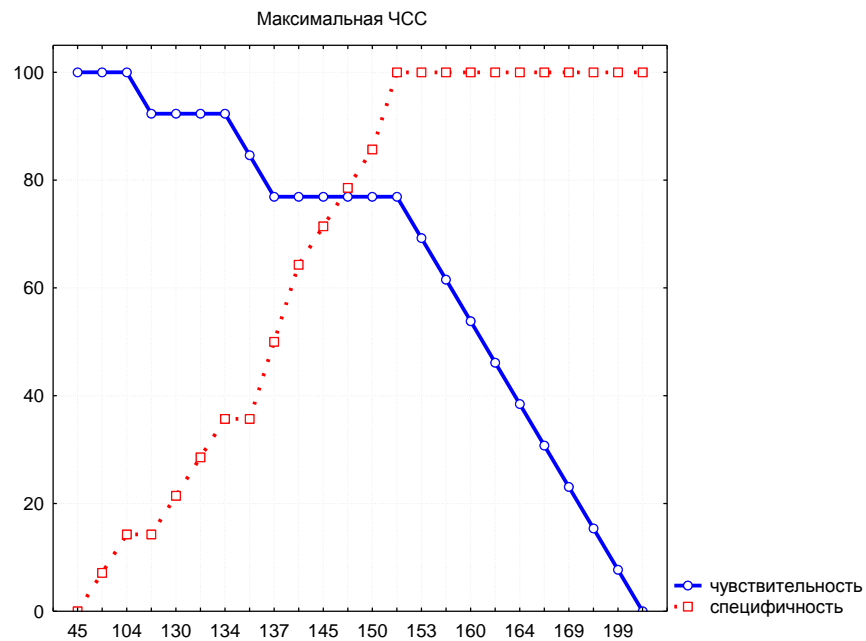


Рисунок 5.2.4 – Пороговое значение максимальной ЧСС для баланса чувствительности и специфичности.

Пороговым значением для минимальной ЧСС является значение  $>49$  уд/мин (индекс Юдена 0,39; Se74%, Sp 87,5%) (рисунок 5.2.5).

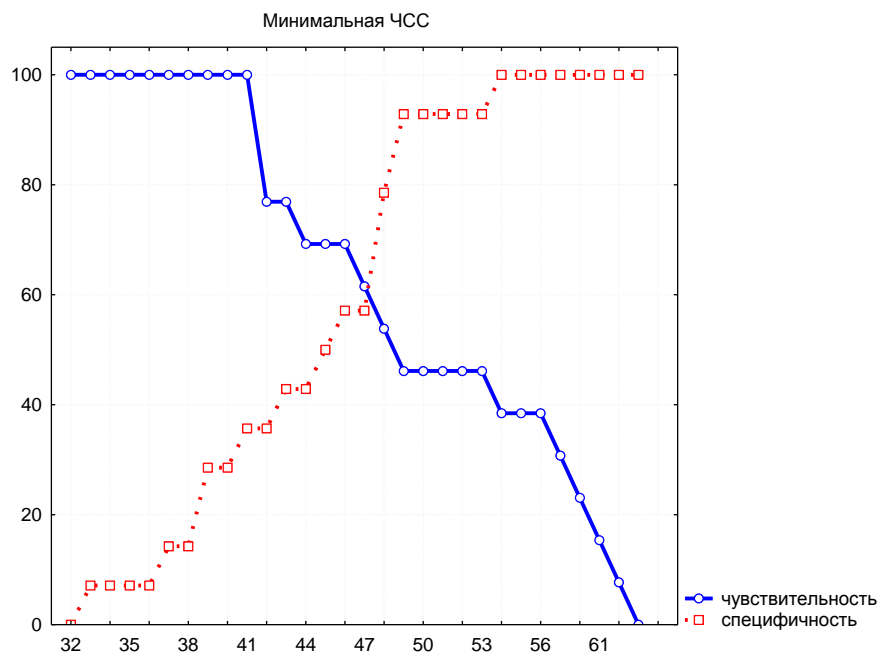


Рисунок 5.2.5 – Пороговое значение минимальной ЧСС для баланса чувствительности и специфичности.

Характеристика графических моделей по эхокардиографическим параметрам, а также сравнительная оценка ROC-кривых представлена в таблицах 5.2.2 и 5.2.3.

Таблица 5.2.2 – Характеристики ROC-кривых для линейного размера ЛП и ПП, объема ЛП

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от AUC=0,5
ЛП, мм	0,723	0,098	0,531-0,914	<b>0,023</b>
ЛП, мл	0,717	0,102	0,512-0,872	<b>0,0327</b>
ПП, мм	0,819	0,0820	0,624-0,939	<b>0,0001</b>

Таблица 5.2.3 – Сравнительная характеристика ROC-кривых для линейного размера ЛП и ПП, объема ЛП

Сравниваемые ROC-кривые	p
ЛП, мм ~ ЛП, мл	0,7753
ЛП, мм ~ ПП, мм	0,1801
ЛП, мл ~ ПП, мм	0,1651

Построенные ROC-кривые по параметрам ЛП можно отнести в категорию «хороших моделей», т.к. AUC для линейного размера ЛП составляла 0,723 ( $p=0,023$ ), а для объема ЛП 0,717 ( $p=0,0327$ ) (рисунок 5.2.6).

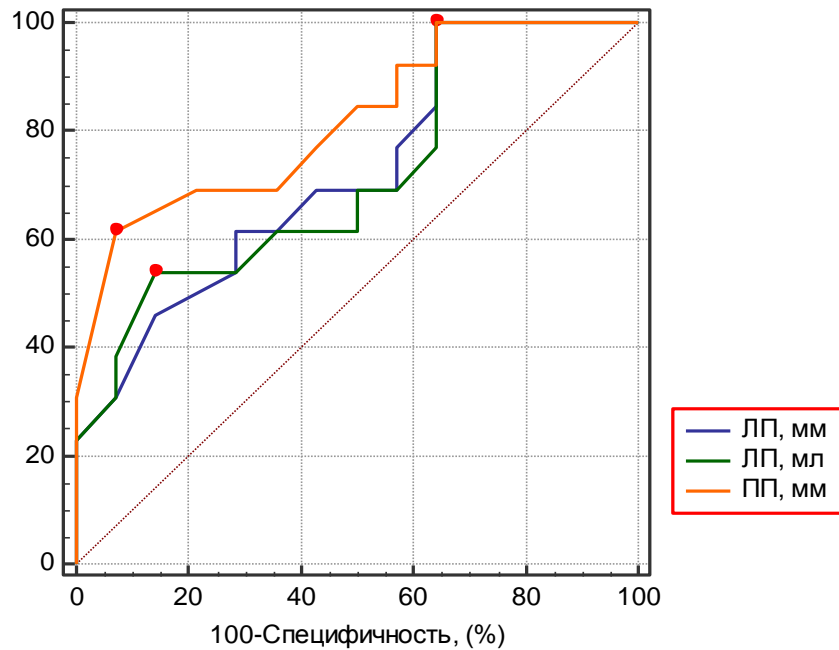


Рисунок 5.2.6 – Графики ROC-кривых по значениям линейного замера ЛП и ПП, объема ЛП.

Площадь ROC-кривой, соответствующей значению линейного размера ПП равнялась 0,819 ( $p=0,0001$ ), что определяет ее в категорию «очень хороших» прогностических моделей развития мерцательной аритмии при синдроме WPW. Достоверных отличий по значению AUC у описываемых ROC-кривых не выявлено ( $p>0,05$ ).

Индекс Юдена для линейного размера ЛП составил 0,35, ассоциированное с ним значение размера ЛП  $>29$  мм, но при этом отмечается резкий дисбаланс в чувствительности (Se 100%) и специфичности (Sp 35,7%). Поэтому нами было выбрано значение линейного размера ЛП  $>37$  мм, т.к. при нем достигается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (Se 67%, Sp 69%) (рисунок 5.2.7).

Точкой разделения для объема ЛП является значение  $>34,2$  мл (индекс Юдена 0,39), чувствительность составляет 54%, а специфичность – 86% (рисунок 5.2.8).

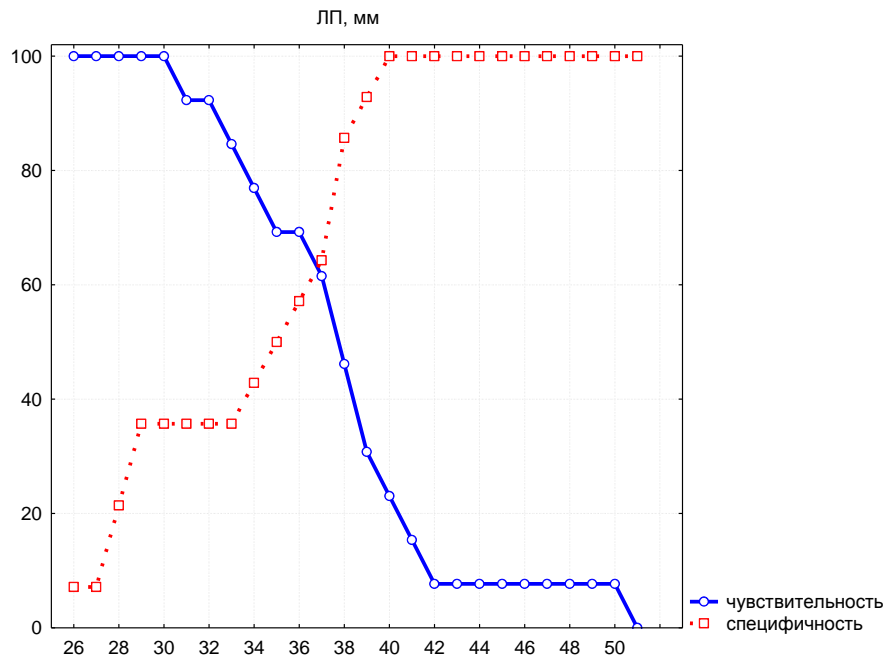


Рисунок 5.2.7 – Пороговое значение линейного размера ЛП для баланса чувствительности и специфичности.

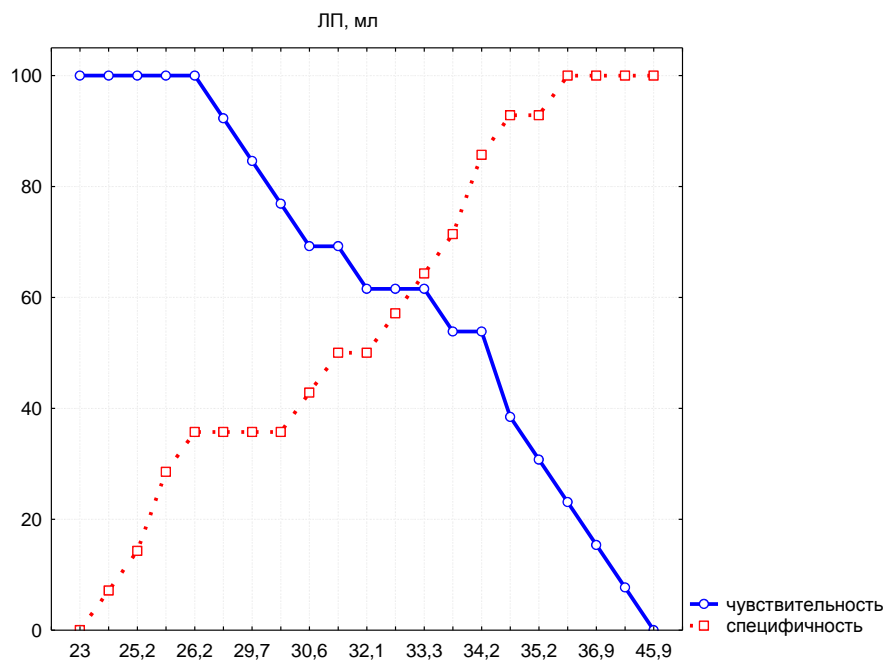


Рисунок 5.2.8 – Пороговое значение объема ЛП для баланса чувствительности и специфичности.

Пороговым значением для линейного размера ЛП является значение  $>45$  мм (индекс Юдена 0,54; Se62%, Sp 93%) (рисунок 5.2.9).

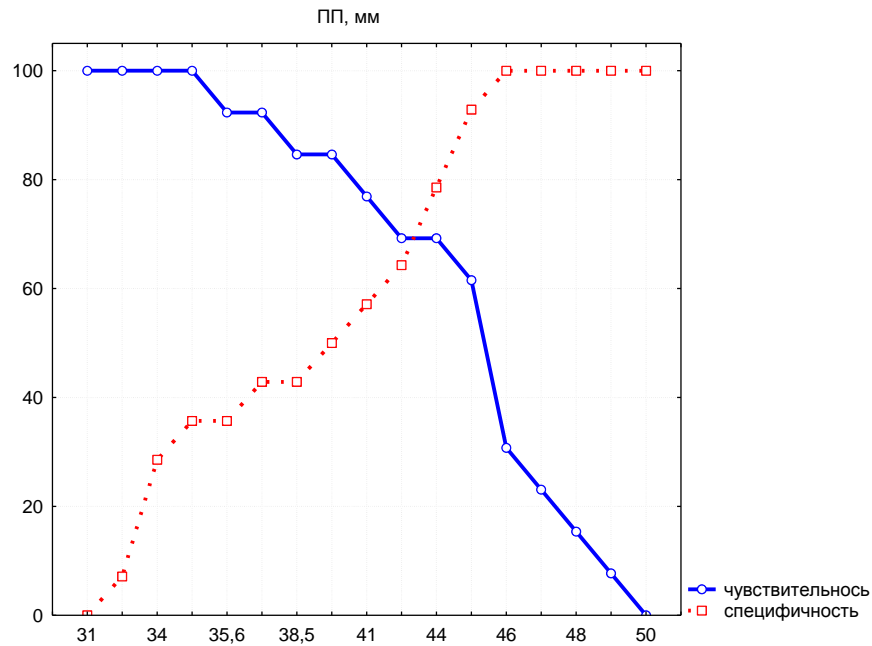


Рисунок 5.2.9 – Пороговое значение линейного размера ПП для баланса чувствительности и специфичности.

Согласно оценочной шкале описываемые ROC-кривые (рисунок 5.2.10) имеют AUC в интервале от 0,7 до 0,8: для ЭРП ДПП – 0,750, и 0,706 для ЭРП АВ-соединения (со значимым отличием от AUC=0,5,  $p=0,012$  и  $p=0,051$ , соответственно), что позволяет отнести их в категорию «хороших» моделей прогнозирования развития ФП при синдроме WPW (таблица 5.2.4).

Таблица 5.2.4 – Характеристики ROC-кривых для ЭРП ДПП и АВ-соединения

Показатель	Площадь под ROC-кривой (AUC)	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	Значимость отличий от AUC=0,5
ЭРП ДПП, мс	0,750	0,0995	0,547-0,895	<b>0,012</b>
ЭРП АВ-узла, мс	0,706	0,106	0,501-0,864	<b>0,051</b>

При сравнении графиков ROC-кривых по значениям AUC достоверных отличий не выявлено ( $p=0,72$ ), что свидетельствует об их равноценной предикторной значимости.

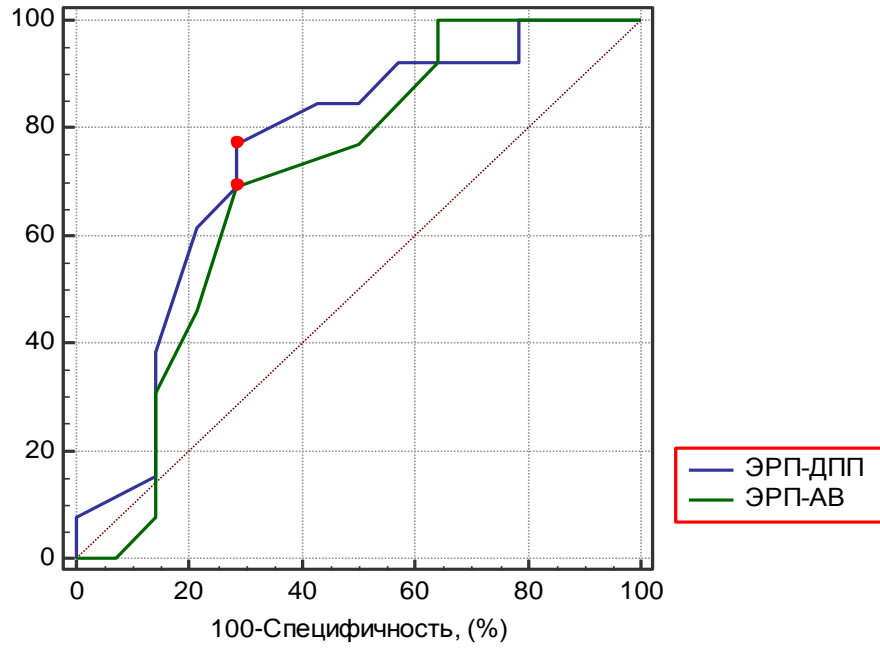


Рисунок 5.2.10 – Графики ROC-кривых по значениям ЭРП ДПП и АВ-соединения.

Пороговым значением для ЭРП ДАВС является его продолжительность  $\leq 230$  мс (индекс Юдена 0,48; Se 77%, Sp 71%) (рисунок 5.2.11).

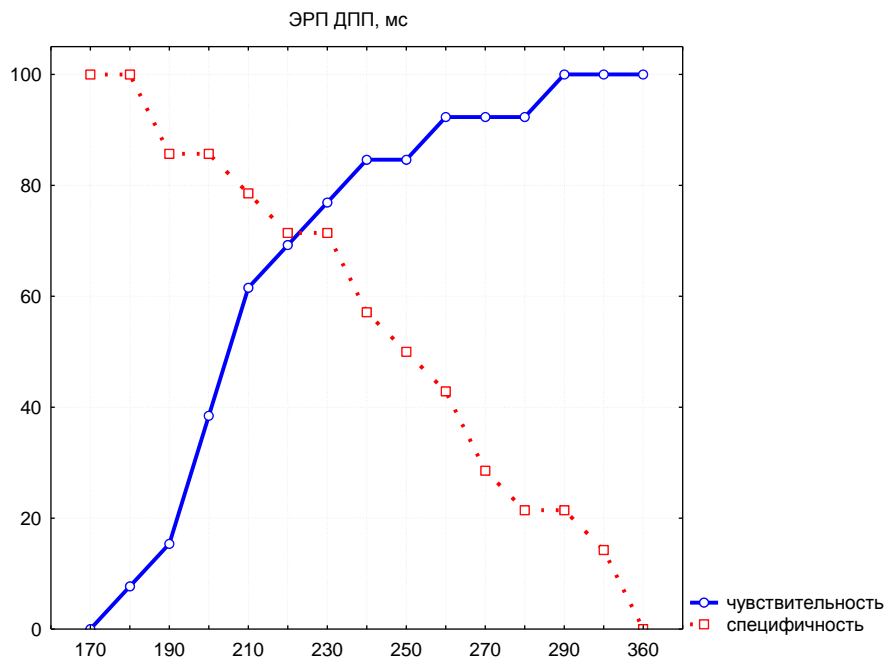


Рисунок 5.2.11 – Пороговое значение ЭРП ДПП для баланса чувствительности и специфичности.



Точкой разделения для ЭРП АВ-соединения является его продолжительность  $\leq 270$  мс (индекс Юдена 0,41), чувствительность составляет 69%, а специфичность – 71% (рисунок 5.2.12).

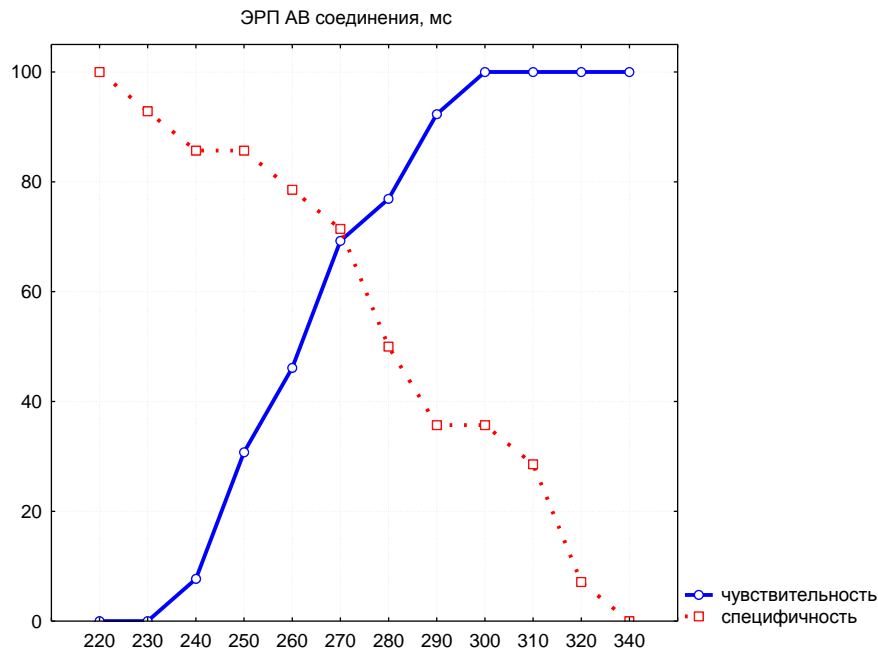


Рисунок 5.2.12 – Пороговое значение ЭРП ДПП для баланса чувствительности и специфичности.

Таким образом, были определены маркеры фиброза и параметры ДМ ЭКГ, Эхо-КГ, ЭФИ обладающие предикторной ценностью в отношении риска развития пароксизмов ФП при синдроме WPW. Так риск возникновения мерцательной аритмии увеличивается при концентрации ММП-9 превышающей 92 нг/мл, учащении максимальной ЧСС выше 152 уд/мин, минимальной ЧСС – 49 уд/мин, увеличении линейного размера ЛП более 37 мм, объема ЛП – 34,2 мл и размере ПП более 45 мм, продолжительности ЭРП ДПП  $\leq 230$  мс и ЭРП АВ-соединения  $\leq 270$  мс.

## Резюме

С целью прогнозирования перехода феномена в синдром WPW, т.е. развития НРС при синдроме преждевременного возбуждения желудочков, был использован метод множественной регрессии, проведен ROC-анализ и построены графики

ROC-кривых. Согласно полученным результатам ММП-9, ТИМП-1, P1CP, продолжительность интервала PQ по ЭКГ и ЭРП АВ-соединения, а также средняя ЧСС при ДМ ЭКГ обладают предикторной ценностью в отношении прогрессирования феномена в синдром WPW. Так риск развития НРС возрастает при укорочении интервала PQ менее 0,1 с, средней ЧСС выше 75 уд/мин и уменьшении продолжительности ЭРП АВ-узла до 280 мс и менее. Для плазменных биомаркеров фиброза также установлена прогностическая значимость в отношении развития НЖТ и определены конкретные пороговые значения, а именно повышение концентрации ММП-9 в сыворотке крови более 80,3 нг/мл, P1CP – 140,8 нг/мл и снижение уровня ТИМП-1 до 381,3 нг/мл и менее.

Для анализа взаимосвязи между возможными предикторами и прогрессированием феномена WPW в синдром был использован метод множественной регрессии. При построении множественной регрессионной модели значимую прогностическую ценность в отношении риска развития НЖТ сохранили только ММП-9 и ТИМП-1, все остальные показатели, в том числе P1CP утратили свое предикторное значение. При этом риск развития синдрома WPW возрастает с повышением уровня ММП-9 и снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови.

С помощью ROC-анализа была определена вероятность возникновения ФП при синдроме WPW. Так риск возникновения мерцательной аритмии увеличивается при концентрации ММП-9 превышающей 92 нг/мл, учащении максимальной ЧСС выше 152 уд/мин, минимальной ЧСС – 49 уд/мин, увеличении линейного размера ЛП более 37 мм, объема ЛП – 34,2 мл и размере ПП более 45 мм, продолжительности ЭРП ДПП  $\leq 230$  мс и ЭРП АВ-соединения  $\leq 270$  мс. Учитывая, что мерцательная аритмия у пациентов с синдромом WPW ассоциируется с повышенным риском внезапной смерти, можно предположить аналогичную взаимосвязь увеличения ММП-9 более 92 нг/мл с данным сердечно-сосудистым событием.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Врожденные аритмологические синдромы, в том числе синдром WPW, представляют собой одну из наиболее серьезных и нерешенных проблем в современной аритмологии. Значимость этой проблемы состоит в том, что данной патологией страдают лица молодого, трудоспособного возраста, в том числе спортсмены. Вся тяжесть этих синдромов связана с риском развития синкопэ и ВСС, которым подвержены эти пациенты. Вероятность опасных сердечно-сосудистых событий при синдроме WPW обусловлена ФЖ являющейся итогом ФП или ТП у лиц с ДАВС, обладающими коротким ЭРП.

С 1930 года, когда P.D. Wolff, J. Parkinson и L. White впервые описали клинико-электрокардиографический синдром, было накоплено много информации об анатомии, электрофизиологии и естественном течении данного заболевания. Однако, до сих пор остается много спорных вопросов относительно клинической манифестации и течения синдрома преждевременного возбуждения желудочков, факторов влияющих на индукцию спонтанных пароксизмов НРС и тактики ведения асимптомных пациентов [98, 182, 186]. Этот факт является основанием для расширения поиска новых методов раннего прогнозирования НРС у больных с синдромами предэкситации желудочков. Таким образом, диагностика и определение тактики ведения больных с антесистолией желудочков является важным разделом клинической аритмологии и электрофизиологии сердца.

Развитие НРС сопряжено с прогрессивным структурно-функциональным и электрическим ремоделированием миокарда предсердий. Точные механизмы структурной перестройки сердечной мышцы при наджелудочковых тахикардиях до сих пор продолжают изучаться. Дисбаланс в гомеостазе плазменных продуктов синтеза и деградации коллагена играет важную роль в биохимическом каскаде структурной перестройки ВМК и процессе фиброзирования. Реактивный фиброз не только нарушает трофику и метаболизм кардиомиоцитов, но и затрудняет электрический контакт между ними, что в свою очередь препятствует упорядоченному распространению электрического возбуждения по проводящей системе и создает условия для электрической нестабильности и аритмогенеза.

Определение продуктов, регулирующих накопление коллагена экстрацеллюлярного матрикса, является перспективным направлением лабораторной диагностики заболеваний сердца. Интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. В ходе метаболизма последнего образуется С-терминальный пропептид – P1CP. В свою очередь единственными протеолитическими ферментами способными денатурировать фибриллярные коллагены являются ММП. Активность ММП скоординирована их взаимодействием с ТИМП. В ремоделировании миокарда участвуют различные представители семейства эндопептидаз и их тканевых ингибиторов. Однако в процессе фиброзования при ССЗ наиболее изучена роль ММП-9 и ТИМП-1. Следовательно, по уровню P1CP, ММП-9 и ТИМП-1 можно судить о степени синтеза и деградации коллагена I типа в норме и при патологии.

На сегодняшний день доказана роль маркеров синтеза и деградации коллагена (ММП-9, ТИМП-1) в патогенезе ряда сердечно-сосудистых заболеваний [17, 18 29, 44, 83, 135, 136, 168]. Многие авторы в своих работах отмечают роль процессов фиброзования в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС. Согласно данным различных клинических исследований ММП-9 и ТИМП-1 являются предикторами неблагоприятного клинического исхода у пациентов с различной патологией ССС. Выдвигаются гипотезы о генетической детерминации нарушений в системе гомеостаза ВМК. Это предположение основано на результатах изучения ряда наследственных болезней сердца, таких как ГКМП, при которых также выявляется гиперэкспрессия сывороточных биомаркеров фиброза, а также метаболизма ферментов в условиях эксперимента [72].

Тем не менее, в литературных источниках имеется ограниченное количество информации на тему влияния реактивного фиброза на развитие НРС [117]. Обсуждается роль P1CP, ММП-9 и ТИМП-1 в формировании селективного предсердного фиброза, провоцирующего ремоделирование миокарда и как следствие ФП. Установлено, что биохимические маркеры гомеостаза коллагена – ММП могут использоваться для стратификации риска рецидива ФП в

постабляционном периоде, а ММП-9 в частности является непосредственным предиктором развития ФП [112, 126].

Однако, в современных исследованиях мало внимания уделяется изучению роли процессов фиброзирования в патогенезе аритмологических синдромов. Все вышеизложенное определило цель и задачи нашего исследования. В работе изучались сывороточные биомаркеры фиброза: ММП-9, ТИМП-1, P1CP у пациентов с синдромом предэкзитации желудочков, определялся их возможный вклад в индукцию НРС при синдроме WPW, а также особенности метаболизма данных ферментов в зависимости от этиологии и вида аритмии. Изучалась взаимосвязь сывороточных маркеров фиброза между собой, электрофизиологическими и структурно-функциональными характеристиками миокарда пациентов с антесистолией желудочков.

В открытом выборочном клиническом исследовании принимали участие 73 человека. Феномен предэкзитации желудочков выявлен у 16 пациентов, среди которых 11 мужчин (69%) и 5 женщин (31%), средний возраст составил  $24,7 \pm 7,9$  лет. У 27 человек (средний возраст  $26,9 \pm 9,3$  лет) диагностирован синдром WPW, из них 18 мужчин (66,6%) и 9 женщин (33,3%). Для купирования эпизодов тахикардии 13 пациентов (48%) принимали антиаритмические препараты (амиодарон, пропафенон по схеме «таблетка в кармане»). 10 человек получают амиодарон постоянно. Остальные 14 обследуемых (52%) отмечали самопроизвольное прекращение сердцебиений. В зависимости от вида НРС больные синдромом WPW были разделены на две подгруппы: синдром WPW с различными НРС, но без ФП и синдром, клинически проявляющийся пароксизмами МА. У 14 человек с диагностированным синдромом WPW выявлены различные наджелудочковые тахикардии, исключая ФП. Из них 8 мужчин (57,1%) и 6 женщин (42,9%), средний возраст подгруппы равнялся  $28,1 \pm 10,3$  годам. У всех обследуемых были верифицированы НРС: в 42,9% случаев (6 человек) – трепетание предсердий (ТП), атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ) с ортодромным проведением на желудочки в 35,7% (5 человек), в 21,4% (3 человека) – с антидромным. У 21,4% пациентов

регистрировались оба вида АВРТ. «Стаж аритмии» в группе синдрома WPW без ФП составлял 2,0 [0,5;3,0] года. Пациенты с ФП (в том числе 4 с ФП-ТП) на фоне синдрома предвозбуждения желудочков сформировали подгруппу из 13 человек, в которую вошли 3 женщины (23%) и 10 мужчин (77%), средний возраст – 26,9±9,4 года. ФП была представлена рецидивирующей формой, в том числе у 11 больных (85%) пароксизмальная и у 2 пациентов (15%) персистирующая. Продолжительность аритмического анамнеза составляла 2,5 [1,5;3,5] лет. Группу сравнения представили 15 пациентов с «идиопатической» ФП, в том числе 10 мужчин (67%) и 5 женщин (33%), средний возраст – 28,8±4,25 лет, а также 15 практически здоровых ровесников, средний возраст – 27,9±7,9 лет. Из них 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. У больных иФП в большинстве случаев диагностирована пароксизмальная форма ФП – 10 человек, у 4 человек персистирующая и лишь в одном случае перманентная. В целом длительность аритмического анамнеза в группе составляла 4,0 [1,5;6,0] года. Все пациенты с иФП принимали постоянную антиаритмическую терапию: 11 человек (73%) амиодарон, 4 человека (27%) соталол. Все пациенты, включенные в исследование, сопоставимы по гендерному распределению и возрасту.

При отборе пациентов в исследование для формирования однородных групп, были определены следующие критерии исключения: возраст младше 17 и старше 45 лет; наличие заболеваний, способствующих увеличению маркеров фиброза в сыворотке крови (заболевания органов гепато-билиарной зоны, СД 1 и 2 типов, нарушение толерантности к углеводам, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, пневмофиброз, хроническая болезнь почек, диффузные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, больные с имплантированным кардиовертером-дефибриллятором, искусственным водителем ритма); заболевания, которые могут служить самостоятельным этиологическим фактором наджелудочковых тахиаритмий (гипертоническая болезнь, симптоматические артериальные гипертензии, пациенты с хронической сердечной недостаточностью более II ФК NYHA, различные формы ИБС, некоронарогенные заболевания миокарда,

приобретенные поражения клапанного аппарата и врожденные пороки, СССУ, нарушение функции и заболевания щитовидной железы).

Всем пациентам, включенным в исследование, выполнялось количественное определение концентраций биомаркеров кардиального фиброза в плазме крови – ММП-9, ТИМП-1 и P1СР. Наибольшие показатели ММП-9 определялась у пациентов с синдромом WPW –  $96,1 \pm 33,2$  нг/мл, на втором месте группа феномена WPW ( $54,3 \pm 21,8$  нг/мл;  $p=0,0003$ ), практически здоровые лица имели минимальное значение ММП-9 –  $27,4 \pm 10,9$  нг/мл ( $p=0,00014$ ;  $p=0,000002$ ). При разделении пациентов в зависимости от этиологии и вида НРС были получены следующие результаты: у больных синдромом WPW, проявляющимся ФП ММП-9 составляла  $113,9 \pm 10,8$  нг/мл и значимо превышала все остальные группы ( $p < 0,05$ , U-критерий), при «идиопатической» ФП  $74,7 \pm 15,8$  нг/мл и синдроме WPW с различными НРС, но без МА  $79,5 \pm 38,5$  нг/мл. Все пациенты с НРС достоверно отличались от практически здоровых ( $p < 0,05$ , U-критерий).

По итогам ряда клинических исследований можно определить ММП-9 как независимый предиктор развития ССЗ и их осложнений [37, 52, 62, 89, 102, 149]. Гиперэкспрессия данного биохимического фермента регистрируется также и при НРС, в частности при ФП [181]. Следовательно, полученная разница в уровне маркера фиброза позволяет предположить, что у пациентов с синдромом WPW риск сердечно-сосудистых событий, таких как развитие жизнеугрожающих НРС и, как следствие – внезапной сердечной смерти, превышает таковой при феномене WPW. Причем вероятность возникновения определенных НРС зависит от степени нарушений в метаболизме ММП-9.

Максимальный уровень ТИМП-1 определялся в группе феномена WPW и практически здоровых лиц ( $418,5 \pm 69,8$  нг/мл и  $461,7 \pm 72,2$  нг/мл;  $p=0,27$ ). У пациентов с синдромом WPW ТИМП-1 был достоверно ниже –  $341,1 \pm 90,1$  нг/мл ( $p=0,002$ ;  $p=0,00012$ ). У больных, страдающих тахиаритмиями вне зависимости от их вида и этиологии уровень, ТИМП-1 был одинаково низким: при синдроме WPW с мерцательной аритмией –  $334,7 \pm 96,4$  нг/мл, при синдроме WPW с другими

НРС, исключая ФП –  $346,91 \pm 87,09$  нг/мл и  $351,6 \pm 91,3$  нг/мл при иФП ( $p > 0,05$ , U-критерий).

Многие авторы в своих работах отмечают положительный эффект повышения концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови. Так при гиперэкспрессии данного фермента снижается риск нестабильности атеросклеротической бляшки и процент рестенозов у пациентов с ИБС и ОКС [103, 156]. Установлено, что снижение концентрации ТИМП-1 в плазме крови являлось достоверным независимым фактором развития ФП [146]. Можно предположить, что повышенный уровень ТИМП-1 в сочетании с низким ММП-9, у пациентов с феноменом WPW и практически здоровых ровесников препятствовал процессу фиброобразования в предсердиях, электрической нестабильности миокарда и снижал риск развития НРС.

Уровень P1CP у пациентов с синдромом WPW составил  $179,9 \pm 76,2$  нг/мл, при феномене WPW –  $97,8 \pm 31,7$  нг/мл ( $p = 0,00014$ ). Наибольшие значения P1CP были зарегистрированы у больных синдромом WPW (с ФП –  $194,6 \pm 70,0$  нг/мл; с другими НРС  $166,5 \pm 81,7$  нг/мл;  $p = 0,24$ ). Выявлены значимые различия в концентрации P1CP у пациентов с иФП ( $132,6 \pm 57,4$  нг/мл;  $p = 0,009$ ) и с синдромом WPW с пароксизмами МА. Все больные, включенные в исследование, достоверно отличались по уровню P1CP от практически здоровых ровесников  $69,4 \pm 23,9$  нг/мл ( $p < 0,05$ , U-критерий).

Некоторые исследователи отмечают немаловажную роль P1CP как маркера увеличения экспрессии и активации коллагена, которое в свою очередь, приводит к перестройке миокарда, в том числе ЛЖ при АГ [81, 132, 135]. P1CP также отражает процесс реконструкции ЛП и является независимым предиктором развития послеоперационной ФП и трансформации рецидивирующей формы МА в хроническую [18, 50, 53, 56, 112]. По результатам, полученным в нашем исследовании, можно сделать вывод, что у пациентов, страдающих синдромом WPW, имеет место избыточный синтез коллагена I типа, который способен нарушать архитектуру сердечной мышцы и провоцировать различные НРС. В противоположность синдрому предэкзитации, при феномене WPW дисбаланс



в системе гомеостаза ВМК менее выражен, что находит подтверждение в отсутствии аритмических событий у этих пациентов.

Большинство ученых в своих исследованиях отмечают, что протеолитическая активность ММП может регулироваться как на уровне генной транскрипции, так и напрямую ТИМП [139, 140, 142]. Полученные нами результаты не противоречат данным литературы. При синдромах предвозбуждения желудочков увеличение концентрации ММП-9 происходило параллельно с P1CP ( $R=0,66$ ;  $p=0,000001$ ), а уровень ТИМП-1 находится в обратной зависимости от P1CP ( $R=-0,36$ ;  $p=0,002$ ) и ММП-9 ( $R=-0,31$ ;  $p=0,042$ ). У практически здоровых ровесников установлена отрицательная корреляция между ММП-9 и ТИМП-1 ( $R=-0,72$ ;  $p=0,002$ ).

Выявленные особенности метаболизма сывороточных биомаркеров синтеза и деградации коллагена стали основой для оценки их прогностической значимости в отношении риска прогрессирования феномена в синдром WPW и развития ФП при синдроме предвозбуждения желудочков. Для возможности практического использования значимых предикторов с помощью ROC-анализа проведена оценка их диагностической эффективности и определены конкретные пороговые значения.

Все три изучаемые маркера обладают предикторной ролью в развитии наджелудочковых тахиаритмий, то есть трансформации феномена WPW в синдром. Пороговым значением для ММП-9 является концентрация выше 80,3 нг/мл, для ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл и P1CP более 140,8 нг/мл. При сравнении полученных ROC-кривых по значениям AUC статистически значимых различий получено не было. Т.е. все маркеры фиброза равнозначны по своей прогностической ценности.

В настоящее время основным способом оценки электрофизиологических свойств ДАВС и аритмогенной готовности миокарда при синдромах предвозбуждения желудочков остается ЭФИ проводящей системы сердца. Исходя из результатов ЭФИ, определяется дальнейшая тактика ведения больных. Других, общепринятых, в том числе биохимических, показателей для определения риска

развития НРС для данной патологии не существует. Поэтому, для оценки вероятности наступления события для конкретного пациента и анализа взаимосвязи между возможными предикторами и прогрессированием феномена WPW в синдром был использован метод множественной регрессии. При построении множественной регрессионной модели значимую прогностическую ценность сохранили только ММП-9 и ТИМП-1, все остальные показатели, в том числе PISР утратили свое предикторное значение. Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом

$$Y = 0,669 + 0,007 * X_1 - 0,002 * X_2$$

где Y – зависимая переменная (наличие синдрома WPW);

0,669 – константный показатель;

X<sub>1</sub> – концентрация ММП-9 (нг/мл);

X<sub>2</sub> – концентрация ТИМП-1 (нг/мл).

Была проведена ОШ перехода феномена в синдром WPW для значимых предикторов – ММП-9 и ТИМП-1. Оценка шансов для увеличения ММП-9 на 1 нг/мл составляет 1,05, а для ТИМП-1 на каждые 10 нг/мл риск перехода феномена WPW в синдром предэкзитации наоборот снижается на 0,89. Следовательно, наиболее ценными предикторами для прогнозирования риска развития синдрома WPW являются ММП-9 и ТИМП-1, что может быть обусловлено их тесным взаимодействием в процессе метаболизма [139, 140, 142]. При этом риск трансформации феномена WPW в синдром возрастает с повышением уровня ММП-9 и снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови.

Так как максимальный дисбаланс в системе маркеров синтеза и деградации коллагена был выявлен именно у больных синдромом WPW, клинически проявляющимся пароксизмами ФП с помощью ROC-анализа была определена вероятность возникновения МА при данной нозологии. Прогностическая ценность определена только для ММП-9, так риск возникновения мерцательной аритмии увеличивается при концентрации превышающей 92 нг/мл.

Ценная информация получена в ходе проведения инструментальных методов обследования. Необходимо отметить, что у всех пациентов с синдромом и феноменом WPW зарегистрированы электрокардиографические признаки, характерные для данной нозологии [16, 35, 48, 67]. Причем, проведенный ROC-анализ показал, что продолжительность интервала PQ (по данным ЭКГ) менее 0,1 с обладает предикторной ценностью в отношении прогрессирования феномена в синдром WPW.

У пациентов страдающих НРС, вне зависимости от этиологии, отмечается снижение суммарной ВРС с преобладанием симпатических влияний на проводящую систему сердца, что может способствовать развитию аритмий. Напротив, у пациентов с феноменом WPW доминирует парасимпатическое влияние, что, возможно, препятствует возникновению аритмий. Следовательно, данные показатели могут иметь предсказательное значение в отношении развития НРС у асимптомных больных. Ряд авторов в своих работах отмечают наличие вегетативного дисбаланса у значительной части пациентов с пароксизмальными суправентрикулярными тахикардиями. При АВРТ и «идиопатической» ФП данные нарушения чаще проявляются усилением влияния симпатического отдела нервной системы. Данные спектрального анализа ВРС пациентов с пароксизмальными НЖТ свидетельствуют в пользу усиления симпатического и ослабления парасимпатического тонуса. Причем учащение пароксизмов приводит к усилению симпатической активности [61].

В группах с НРС выявлена склонность к тахикардии, которая может быть обусловлена повышением тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы или уменьшением влияния блуждающего нерва [9], что и было выявлено у наших пациентов. В комплексе данные изменения также могут провоцировать НРС. У больных синдромом WPW и различными наджелудочковыми тахиаритмиями (исключая ФП) установлена взаимосвязь минимальной ЧСС и PISF ( $R=-0,65$ ;  $p=0,011$ ), средней ЧСС с ТИМП-1 ( $R=-0,71$ ;  $p=0,004$ ) и максимальной с ММП-9 ( $R=-0,66$ ;  $p=0,009$ ). При синдроме WPW, проявляющимся пароксизмами ФП, максимальная ЧСС коррелировала с уровнем ММП-9 ( $R=-0,59$ ;  $p=0,034$ ). Причем по результатам проведенного ROC-анализа

установлено предикторное значение увеличения среднесуточной ЧСС более 75 уд/мин для трансформации феномена WPW в синдром. Риск возникновения мерцательной аритмии также зависел от среднесуточных показателей ЧСС и увеличивался при учащении максимальной ЧСС выше 152 уд/мин, минимальной ЧСС – 49 уд/мин.

О роли маркеров фиброза в аритмогенезе синдромов предэкзитации желудочков также свидетельствуют данные корреляционного анализа ферментов и параметров ДМ ЭКГ. В группах синдрома WPW и иФП регистрировались редкая ЖЭС, частая НЖЭС, короткие пробежки НЖТ. Установлена взаимосвязь между количеством НЖЭС и ММП-9, P1CP, ТИМП-1. Максимальное количество эпизодов НЖТ зафиксировано у больных синдромом WPW с различными НРС без ФП, которое зависело от уровня ММП-9 ( $R=0,67$ ;  $p=0,009$ ). По количеству пробежек НЖТ пациенты, страдающие ФП, были сопоставимы ( $p=0,53$ ), но при иФП выявлена взаимосвязь с ТИМП-1 ( $R=-0,57$ ;  $p=0,03$ ). Чаше пароксизмы мерцательной аритмии возникали у пациентов с синдромом WPW, чем при иФП ( $p=0,04$ ). При синдроме предвозбуждения желудочков пароксизмы ФП ассоциировались с повышением концентрации ММП-9 ( $R=0,79$ ;  $p=0,0012$ ), а в группе «идиопатической» ФП – с P1CP ( $R=0,69$ ;  $p=0,003$ ).

Проведенные научные исследования показывают, что ФП во многих клинических случаях может быть обусловлена генетической детерминацией. Более четко прослеживается наследственная предрасположенность у пациентов с первичной, в том числе «идиопатической» ФП. МА, возникающая в результате определенных генетических мутаций, и наследуемая по менделевскому типу встречается достаточно редко. Намного чаще, ФП опосредуется сочетанием полиморфизма ряда генов – генов подверженности [15]. Полиморфный маркер гена b-3 субъединицы G протеина (GNB3) относится именно к таким генам. Многофункциональный белок G локализуется в клеточных мембранах кардиомиоцитов, клетках фибробластического ряда, гладкомышечных клетках сосудов, и может быть вовлечен в процессы ремоделирования миокарда и стенки сосудов. Так была установлена взаимосвязь между генотипом TT гена GNB3 и

уменьшением риска развития МА [88]. При изучении уровня биомаркеров плазмы крови и проведении генетического исследования пациентам с АГ и МА было выявлено, что наличие аллеля D ассоциируется с ослаблением деградации коллагена I типа [107]. Необходимо отметить, что недавние молекулярно-генетические исследования указывают на то, что синдромы преждевременного возбуждения желудочков также могут иметь наследственный компонент [109, 176]. Таким образом, нарушение в биохимическом каскаде синтеза и деградации коллагена могут быть обусловлены генетической детерминацией, учитывая молодой возраст наших пациентов и отсутствие сопутствующей патологии.

По результатам ЭФИ у пациентов с синдромом WPW ЧСС выше ( $R-R=588,88\pm 67,96$  мс), чем при феномене ( $R-R=654,19\pm 76,49$  мс,  $p=0,08$ ) и у практически здоровых лиц ( $R-R=746,53\pm 101,95$  мс,  $p=0,000009$ ). Однако интервал R-R в группе феномена также был короче по сравнению с практически здоровыми ровесниками ( $p=0,02$ ). У всех обследуемых с тахиаритмиями выявлено увеличение ЧСС вне зависимости от их этиологии, но без значимых корреляций с маркерами фиброза. По результатам ЭФИ у всех пациентов с синдромами предвозбуждения желудочков были зарегистрированы признаки антесистолии. Среди пациентов основной группы выявлено укорочение интервала PQ, причем у пациентов с синдромом WPW ( $106,18\pm 16,5$  мс) более значимое по сравнению с феноменом ( $115,25\pm 19,54$  мс,  $p=0,004$ ). По продолжительности интервала PQ группы синдрома WPW как с ФП ( $101,69\pm 12,27$  мс), так и с другими НРС ( $110,4\pm 19,13$  мс) были сопоставимы ( $p=0,23$ ). При синдромах предэкзитации определялся средний по продолжительности ЭРП ДПП (т.е. от 220 до 300 мс): при синдроме WPW –  $240,0\pm 47,9$  мс и  $241,25\pm 30,84$  мс при феномене. Хотя у больных синдромом WPW ЭРП был достоверно короче ( $p=0,049$ ). Синдром предвозбуждения желудочков, клинически проявляющийся пароксизмами ФП регистрировался короткий ЭРП ДАВС ( $260,0\pm 53,3$  мс), а при синдроме WPW с различными НРС, исключая МА – средний ( $218,5\pm 30,2$  мс,  $p=0,03$ ). В обеих группах установлена обратная корреляция с биомаркерами фиброза – ММП-9 и P1CP. Причем, проведенный ROC-анализ показал, что риск возникновения

мерцательной аритмии увеличивается при продолжительности ЭРП ДПП  $\leq 230$  мс. Исходя из полученных данных, можно предположить влияние дисбаланса маркеров, характеризующих гомеостаз ВКМ, на электрофизиологические свойства ДПП.

Функция автоматизма синусного узла оценивалась с помощью параметров ВВФСУ и КВВФСУ, значения которых не выходили за границы установленных нормативов. Пациенты с феноменом WPW по показателям функции синусного узла (ВВФСУ  $1090,0 \pm 162,06$  мс, КВВФСУ  $= 301,38 \pm 152,8$  мс;  $p > 0,05$ , U-критерий) не отличались от других исследуемых групп. ВВФСУ у больных с синдромом предвозбуждения желудочков достоверно короче, без связи с показателями фиброза. Корреляция средней силы выявлена между PISC и КВВФСУ в группе синдрома WPW ( $R=0,42$ ;  $p=0,03$ ). Наименьшее значение ВВФСУ зарегистрировано при синдроме WPW с ФП –  $1000,7 \pm 209,6$  мс. У пациентов с иФП выявлено максимальное по продолжительности ВВФСУ –  $1175,20 \pm 129,2$  мс, без значимой достоверности, но тем не менее взаимосвязь с уровнем PISC ( $R=0,53$ ;  $p=0,04$ ) была установлена.

Наблюдалось ускорение АВ-проведения (ТВ –  $219,63 \pm 30,57$  имп/мин) и достоверное укорочение ЭРП АВ-узла ( $278,15 \pm 27,7$  мс) у пациентов с синдромом WPW, причем показатель ЭРП АВ-соединения коррелировал с концентрацией ММП-9 ( $R=-0,57$ ;  $p=0,002$ ). Во всех группах с НРС проведение по АВ-соединению также было ускорено. По значению ТВ больные синдромом WPW, клинически проявляющимся как МА ( $219,2 \pm 33,78$  имп/мин), так и другими НЖТ ( $220,0 \pm 28,6$  имп/мин) значимо превышали больных с иФП ( $192,66 \pm 23,44$  имп/мин) и практически здоровых ровесников ( $151,33 \pm 25,60$  имп/мин). При «идиопатической» ФП АВ-блокада II степени также возникала на большей частоте электрокардиостимуляции, чем у здоровых лиц. Более короткий по продолжительности ЭРП АВ-узла регистрировался в группах с ФП: при синдроме предэкзитации –  $267,7 \pm 18,32$  мс, при иФП –  $283,00 \pm 22,99$  мс и достоверно отличался от практически здоровых ( $p=0,0009$ ,  $p=0,034$ ). Необходимо отметить, что продолжительность ЭРП АВ-соединения  $\leq 280$  мс обладает предикторным

значением в отношении риска трансформации феномена WPW в синдром, а при его значении  $\leq 270$  мс – развития МА при синдроме WPW.

У пациентов с феноменом WPW аритмогенная уязвимость миокарда была низкой, НРС спровоцированы не были. Аритмогенная готовность миокарда была высокой у всех пациентов с НЖТ вне зависимости от этиологии. При проведении программируемой стимуляции в группах с ФП данная аритмия индуцирована в 100% случаев. У пациентов с синдромом WPW без МА спровоцированы НРС по типу ТП, АВРТ с ортодромным и антидромным проведением на желудочки, а также их комбинации. Таким образом, у лиц с диагностированными ДАВС выявляется изменение электрофизиологических свойств проводящей системы сердца, электрическая нестабильность миокарда в виде высокой аритмогенной уязвимости. Данные изменения могут быть обусловлены не только анатомическим субстратом данной нозологии, но и гиперэкспрессией маркеров синтеза и деградации коллагена и перестройкой ВКМ на ультраструктурном уровне.

При изучении структурно-функционального состояния сердечной мышцы с помощью Эхо-КГ у пациентов с синдромами преждевременного возбуждения желудочков, «идиопатической» ФП, а также практически здоровых все показатели были в пределах нормы. Тем не менее, в ходе исследования были определены некоторые структурно-функциональные особенности и установлены значимые взаимосвязи с биомаркерами фиброза у больных синдромами предэкзитации.

По показателям левого и правого предсердия достоверной разницы между феноменом и синдромом WPW не получено ( $p > 0,05$ , U-критерий). Однако, при феномене WPW концентрация ТИМП-1 обратно коррелировала с размерами левого предсердия (ЛП), в том числе как в мм, так и в мл ( $R = -0,50$ ;  $p = 0,04$  и  $R = -0,52$ ;  $p = 0,04$ , соответственно) и правого предсердий (ПП) в мм ( $R = -0,51$ ;  $p = 0,04$ ). При разделении группы синдрома в зависимости от вида НРС выявлено, что линейный размер ЛП ( $38,2 \pm 5,0$  мм) и ПП ( $44,7 \pm 4,2$  мм), объем ЛП ( $34,3 \pm 4,6$  мл) больных синдромом WPW с мерцательной аритмией был больше, чем у пациентов с

синдромом WPW и различными НРС без МА (ЛП=33,86±4,82 мм, объем ЛП=30,62±4,29 мл, ПП=39,7±5,01 мм), практически здоровых ( $p < 0,05$ , U-критерий) и был сопоставим с больными «идиопатической» ФП (ЛП=39,13±3,54 мм, объем ЛП=35,27±3,17 мл, ПП=46,4±9,49 мм;  $p > 0,05$ , U-критерий). У пациентов с синдромом предэкситации желудочков также установлена обратная связь показателей размеров предсердий с уровнем ТИМП-1: при различных НЖТ с линейными размерами ЛП ( $R = -0,55$ ,  $p = 0,040$ ) и ПП ( $R = -0,76$ ,  $p = 0,0016$ ), а при пароксизмах ФП с объемом ЛП ( $R = -0,78$ ,  $p = 0,002$ ), размерами ЛП ( $R = -0,79$ ,  $p = 0,0014$ ), ПП ( $R = -0,92$ ,  $p = 0,000009$ ). Необходимо отметить, что показатели геометрии предсердий у больных иФП обратно коррелировали с концентрацией ТИМП-1 и прямо с РСР. Полученные результаты позволяют предположить наличие селективного предсердного фиброза у пациентов с НРС. Причем, с помощью ROC-анализа была определена вероятность возникновения ФП при синдроме WPW, которая возрастала с увеличением линейного размера ЛП более 29 мм, объема ЛП – 34,2 мл и размере ПП более 45 мм. Известно, что стаж аритмии и размеры ЛП, обладают прогностическим значением в отношении рецидивирования ФП и во многом определяют тактику ведения пациентов, а также исход заболевания [20]. Роль маркеров фиброза в ремоделировании миокарда продолжает изучаться. Так ряд авторов выявил ассоциацию ММП-9 и ТИМП-1 со значением размеров ЛП к площади поверхности тела у пациентов имеющих факторы риска развития бессимптомной сердечной недостаточности, которая была верифицирована при выявлении постепенной дилатации ЛП. Т.е. данные ферменты обладали предикторным значением для развития субклинической сердечной недостаточности [159].

Анализ функции и размеров ЛЖ выявил некоторые различия между исследуемыми группами. Показатели КДР и КДО при синдроме WPW были меньше (КДР=46,0±4,3 мм,  $p = 0,008$ ; КДО=105,89±19,72,  $p = 0,04$ ), чем при феномене (КДР=49,3±2,7 мм, КДО=119,06±13,48). Однако прямые корреляции между концентрацией ММП-9 и размерами левого желудочка установлены как в группе синдрома (КДР  $R = 0,53$ ,  $p = 0,004$ ; КСР  $R = 0,72$ ,  $p = 0,00002$ ; КДО  $R = 0,46$ ,



$p=0,02$ ; КСО  $R=0,72$ ,  $p=0,00002$ ), так и феномена WPW (КСР  $R=0,59$ ,  $p=0,02$ ; КСО  $R=0,77$ ,  $p=0,0004$ ). Максимальные значения КСР и КСО выявлены в группах с ФП ( $p<0,05$ , U-критерий). При синдроме WPW с ФП КСР составил  $34,3\pm 2,63$  мм, КСО –  $48,6\pm 8,7$  мм. У пациентов с иФП КСР ЛЖ равнялся  $34,1\pm 3,8$  мм, а КСО –  $51,1\pm 8,23$  мм. Корреляции данных параметров с ММП-9 установлены при синдроме WPW как при различных НЖТ, без ФП (КСР  $R=0,65$ ,  $p=0,012$ ; КСО  $R=0,64$ ,  $p=0,014$ ), так и при пароксизмах МА (КСР  $R=0,77$ ,  $p=0,002$ ; КСО  $R=0,79$ ,  $p=0,0013$ ). КДР у пациентов с синдромом WPW, вне зависимости от вида НРС, был наименьшим ( $44,4\pm 4,56$  мм при различных НЖТ и  $47,8\pm 3,24$  мм при ФП). По значению КДО пациенты с синдромом предэкзитации (с ФП –  $114,0\pm 15,4$  мл, с другими НЖТ –  $98,4\pm 20,74$  мл) достоверно отличались только от обследуемых с «идиопатической» ФП ( $128,20\pm 18,28$  мл,  $p<0,05$ , U-критерий). Однако корреляции с маркерами фиброза (ММП-9) зарегистрированы только у больных синдромом WPW с пароксизмами МА ( $R=0,61$ ,  $p=0,026$ ).

Во всех исследуемых группах выявлено достоверное снижение систолической функции ЛЖ по сравнению с практически здоровыми лицами. Ударный объем при синдроме WPW с различными НЖТ без ФП составлял  $71,85\pm 4,82$  мл, с мерцательной аритмией –  $69,4\pm 1,45$  мл и при «идиопатической» ФП –  $71,2\pm 3,69$  мл ( $p>0,05$ , U-критерий). Схожая ситуация складывалась с ФВ ЛЖ, которая в группах синдрома WPW (с различными НЖТ без ФП –  $60,44\pm 5,63\%$ ,  $p=0,049$ ; с ФП –  $57,5\pm 3,74\%$ ,  $p=0,0008$ ) и «идиопатической» ФП ( $60,74\pm 5,19\%$ ,  $p=0,048$ ) была достоверно снижена по сравнению с практически здоровыми. Причем у пациентов с синдромом WPW и различными НРС, исключая ФП снижение систолической функции ЛЖ ассоциировалось с повышением ММП-9 (УО  $R=-0,84$ ,  $p=0,00014$ ; ФВ  $R=-0,88$ ,  $p=0,00004$ ) и РСР (УО  $R=-0,71$ ,  $p=0,0045$ ; ФВ  $R=-0,74$ ,  $p=0,003$ ). При иФП наблюдалось снижение систолической функции ЛЖ с параллельным увеличением концентрации РСР в крови обследуемых. Ряд исследователей отмечает увеличение концентрации

PCRP и дисбаланс ММП-9/ТИМП-1 в сыворотке крови больных ХСН имеющих преимущественно систолическую дисфункцию [82, 96].

По показателям толщины стенок ЛЖ (МЖП, ЗСЛЖ, ИММЛЖ) все группы, включенные в исследование, были сопоставимы и не отличались от практически здоровых. Максимальные размеры ПЖ наблюдались у пациентов с ФП, вне зависимости от ее этиологии (при синдроме WPW –  $24,53 \pm 2,6$  мм, при иФП –  $24,73 \pm 2,46$  мм,  $p=0,78$ ) и значимо отличались от других групп ( $p>0,05$ , U-критерий). При синдроме WPW КДР ПЖ обратно коррелировал с ТИМП-1 ( $R=-0,51$ ;  $p=0,007$ ) и прямо с PCRP ( $R=0,39$ ;  $p=0,047$ ). При выделении пациентов с синдромом предэкзитации, клинически проявляющимся пароксизмами ФП, связь данного параметра с ТИМП-1 сохранялась ( $R=-0,68$ ,  $p=0,009$ ). иФП характеризовалась прямой взаимосвязью между КДР ПЖ и PCRP ( $R=0,67$ ;  $p=0,0064$ ).

С целью прогнозирования перехода феномена в синдром WPW, т.е. развития НРС при синдроме предэкзитации желудочков, был использован метод множественной регрессии, проведен ROC-анализ. Установлено, что ММП-9, ТИМП-1, PCRP, продолжительность интервала PQ по ЭКГ и ЭРП АВ-соединения, а также средняя ЧСС при ДМ ЭКГ обладают предикторной ценностью в отношении прогрессирования феномена в синдром WPW. Риск развития НРС возрастает при повышении концентрации ММП-9 в сыворотке крови более  $80,3$  нг/мл, PCRP –  $140,8$  нг/мл и снижение уровня ТИМП-1 до  $381,3$  нг/мл и менее, а также укорочении интервала PQ менее  $0,1$  с, средней ЧСС выше  $75$  уд/мин и уменьшении продолжительности ЭРП АВ-узла до  $280$  мс и менее. С прогностической целью, для определения вероятности возникновения ФП при синдроме WPW нами проведен ROC-анализа. Выявлено, что риск возникновения МА увеличивается при концентрации ММП-9 превышающей  $92$  нг/мл, учащении максимальной ЧСС выше  $152$  уд/мин, минимальной ЧСС –  $49$  уд/мин, увеличении линейного размера ЛП более  $37$  мм, объема ЛП –  $34,2$  мл и размера ПП более  $45$  мм, продолжительности ЭРП ДПП  $\leq 230$  мс и ЭРП АВ-соединения  $\leq 270$  мс.

В результате проведенного исследования была сформулирована гипотеза о возможном участии сывороточных маркеров синтеза и деградации коллагена в аритмогенезе при синдромах предэкситации желудочков.

Таким образом, полученные нами результаты позволяют предположить, что выявленный дисбаланс продуктов, регулирующих накопление коллагена в экстрацеллюлярном пространстве, может являться одним из факторов аритмогенеза при синдромах преждевременного возбуждения желудочков. Однако вопрос участия процессов фиброобразования в патогенезе данных врожденных аритмологических синдромов остается дискуссионным, так как проведенное клиническое исследование включало малое количество пациентов с данной нозологией. Дальнейшее изучение биохимического каскада структурной перестройки интерстиция при синдромах предэкситации позволит уточнить механизмы их аритмогенеза, оптимизировать раннюю диагностику и определить тактику ведения этих пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Синдромы предэкзитации желудочков сопровождаются повышением концентраций ММП-9, P1СР и снижением ТИМП-1 в сыворотке крови. Синдром WPW характеризуется достоверно более выраженным дисбалансом серологических маркеров синтеза и деградации коллагена, чем феномен.
2. НЖТ при синдроме WPW сопровождаются возрастанием уровня ММП-9, P1СР и снижением ТИМП-1 в сыворотке крови. Количество НРС, в том числе НЖЭС, пробежек НЖТ, ФП зависело от концентрации ММП-9. ЭРП ДПП обратно коррелировал с показателями ММП-9 и P1СР.
3. Изменение геометрии ЛП и ПП при синдроме WPW ассоциировалось со снижением концентрации ТИМП-1 в сыворотке крови. Снижение ФВ и УО характеризовалось гиперэкспрессией ММП-9 и P1СР.
4. Максимальный дисбаланс серологических биомаркеров регистрируется при синдроме предэкзитации, клинически проявляющимся пароксизмами ФП и значимо превышает таковой при «идиопатической» ФП.
5. Повышение концентрации ММП-9 свыше 80,3 нг/мл, P1СР более 140,8 нг/мл и уменьшение ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл обладают предикторным значением для перехода феномена WPW в синдром и, как следствие, возникновения наджелудочковых тахикардий. Наибольшей прогностической значимостью трансформации феномена WPW в синдром обладают ММП-9 и ТИМП-1.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплекс клинико-лабораторного обследования пациентов с подозрением на синдромы предэкситации желудочков необходимо включать оценку серологических биомаркеров синтеза и деградации колагена, а именно ММП-9, ТИМП-1 и P1CP в качестве предикторов перехода феномена WPW в синдром с развитием суправентрикулярных тахикардий, в том числе ФП.
2. Значение ММП-9 свыше 80,3 нг/мл, P1CP более 140,8 нг/мл и уровня ТИМП-1 менее 381,3 нг/мл могут являться критериями повышенного риска трансформации феномена WPW в синдром.
3. Риск возникновения мерцательной аритмии увеличивается при концентрации ММП-9 в сыворотке крови, превышающей 92 нг/мл.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АА	– аневризма аорты
АВ-соединение	– атриовентрикулярное соединение
АВРТ	– атриовентрикулярная реципрокная тахикардия
АВ-узел	– атриовентрикулярный узел
АГ	– артериальная гипертония
ВКМ	– внеклеточный матрикс
ВРС	– вариабельность сердечного ритма
ВСС	– внезапная сердечная смерть
ГКМП	– гипертрофическая кардиомиопатия
ГМЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка
ДМ ЭКГ	– длительное мониторирование ЭКГ
ДАВС	– дополнительное атриовентрикулярное соединение
ДПП	– дополнительный путь проведения
ЖЭС	– желудочковая экстрасистолия
ЗСЛЖ	– задняя стенка левого желудочка
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
иФП	– «идиопатическая» фибрилляция предсердий
КДО	– конечный диастолический объем
КДР	– конечный диастолический размер
КСО	– конечный систолический объем
КСР	– конечный систолический размер
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
МА	– мерцательная аритмия
МЖП	– межжелудочковая перегородка
ММП-9	– матриксная металлопротеиназа-9
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МС	– метаболический синдром

НЖЭС	– наджелудочковая экстрасистолия
НЖТ	– наджелудочковые тахиаритмии
НРС	– нарушения ритма сердца
ОКС	– острый коронарный синдром
ОИМ	– острый инфаркт миокарда
ПП	– правое предсердие
РЧА	– радиочастотная абляция
ССЗ	– сердечно-сосудистое заболевание
СУ	– синусный узел
ТИМП-1	– тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1
ТП	– трепетание предсердий
ФВ	– фракция выброса
ФЖ	– фибрилляция желудочков
ФП	– фибрилляция предсердий
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЧПЭКГ	– чреспищеводная электрокардиография
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭРП	– эффективный рефрактерный период
ЭФИ	– электрофизиологическое исследование
Эхо-КГ	– эхокардиограмма
EHRA	– European Heart Rhythm Association
NYHA	– New York Heart Association
PICP	– терминальный пропептид проколлагена I типа
PNN50	– процент разниц между очередными интервалами R-R, превышающих 50 мс
RMSSD	– корень квадратный из средней суммы квадратов резниц между очередными интервалами R-R
Se	– диагностическая чувствительность

SDANN	– стандартное отклонение от среднего значения интервалов R-R в очередных 5-минутных интервалах
SDNN	– стандартное отклонение от среднего арифметического продолжительности очередных интервалов R-R за период наблюдения
SDNNi	– среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи
Sp	– диагностическая специфичность
WPW	– Wolff-Parkinson-Whaith синдром (Вольфа-Паркинсона-Уайта синдром)



**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Анализ морфофункциональных параметров сердца и полиморфизмов генов ренин-альдостероновой системы у больных с различными вариантами течения гипертрофической кардиомиопатии / Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2010. – № 6. – С. 27-35.
2. Ардашев, В.Н. Лечение нарушений сердечного ритма / В.Н. Ардашев, А.В. Ардашев, В.И. Стеклов. – М.: ИД Медпрактика, 2005. – 228 с.
3. Ардашев, А.В. Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение / А.В. Ардашев [и др.] // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 8494.
4. Аритмология: клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной аблации и применению имплантируемых антиаритмических устройств / А.Ш. Ревшвили [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 304 с.
5. Ахмедов, В.А. Металлопротеиназная активность у больных с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ахмедов, В.Т. Долгих, Д.В. Наумов, В.Э. Дворников // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2010. – Т. 8, № 4. – С. 113-118.
6. Белая, Н.В. Механизмы ремоделирования миокарда при артериальной гипертензии / Н.В. Белая // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 15-18.
7. Болезни сердца и сосудов. Руководство европейского общества кардиологов / под ред. А.Д. Кэмма, Т.Ф. Люшера, П.В. Серруиса ; пер. с англ. под ред. Шляхто. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – С. 1480 с., ил.
8. Бобров, В.А. Диагностика синдромов преждевременного возбуждения желудочков / В.А. Бобров [и др.] // Укр. кардіол. журн. – 2009. – № 4. – С. 98-108.

9. Валикова, Т.А. Неврология. Вегетативная нервная система (анатомия, физиология, клинические проявления, лечение) / Т.А. Валикова, В.М. Алифирова, Н.В. Пугаченко, О.В. Гребенюк // Учебное пособие. – Томск, 2013. – С. 142.
10. Василец, Л.М. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.М. Василец [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/108-9118>.
11. Ватутин, Н.Т. Синдром преждевременного возбуждения желудочков / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина // Синдромы в кардиологии. – 2010. – С. 146-147.
12. Временная электрокардиостимуляция: руководство / под ред. проф., чл.-корр. РАМН А.Ш. Ревешвили. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 184 с., ил.
13. Гасанов, А.Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А.Г. Гасанов, Т.В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, №2. – С. 155-168.
14. Гасанов, А.Г. Матриксные металлопротеиназы и особенности апоптоза при кардиомиопатиях и врожденных пороках сердца у детей): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / Гасанов А.Г. – Москва, 2010. – 49 с.
15. Генетические аспекты фибрилляции предсердий / В.А. Шульман [и др.] // Вестник аритмологии. – 2007. – № 47. – С. 57-60.
16. Голдбергер, А.Л. Клиническая электрокардиография. Наглядный подход / А.Л. Голдбергер; пер. с англ. Ю.В. Фурменковой ; под ред. А.В. Струтынского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 328 с., ил.
17. Григориади, Н.Е. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий / Н.Е. Григориади, Л.М. Василец, А.В. Туев // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/117-13182>.

18. Григориади, Н.Е. Прогнозирование трансформации рецидивирующей формы фибрилляции предсердий в хроническую у пациентов с артериальной гипертонией / Н.Е. Григориади [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 2 (16). – С. 18-22.
19. Гришкин, Ю.Н. Дифференциальная диагностика аритмий (атлас электрокардиограмм и внутрисердечных электрокардиограмм с подробными комментариями) / Ю.Н. Гришкин // 2е изд., испр. и доп. – СПб: ООО «Издательство фолиант», 2009. – 488 с.
20. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / В.А. Сулимов [и др.] // Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. – 2012. – С. 112.
21. Драпкина, О.М. Фибрилляция предсердий и фиброз миокарда. Когда нужны статины? / О.М. Драпкина // Российские медицинские вести. – 2012. – Т. 17, № 2. – С. 17-26.
22. Драпкина, О.М. Предсердный фиброз – морфологическая основа фибрилляции предсердий / О.М. Драпкина, А.В. Емельянов // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 4, № 9. – С. 417-419.
23. Закирова, А.Н. / Роль матриксных металлопротеиназ в развитии гипертрофии левого желудочка у пациенток с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А.Н. Закирова, Е.З. Фаткуллина, Н.Э. Закирова // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2014. – 10(1). – С. 37-42.
24. Карпунина, Н.С. Прогностические возможности традиционных лабораторно-инструментальных показателей при сердечно-сосудистых заболеваниях / Н.С. Карпунина, А.В. Туев, Л.М. Василец, Н.Е. Григориади // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т. 30, № 6. – С. 59-65.
25. Киркутис, А.А. Методика применения чреспищеводной электростимуляции сердца / А.А. Киркутис, Э.Д. Римша, Ю.В. Нявяраускас. – Каунас, 1990. – 82 с.
26. Киякбаев, Г.К. Аритмии сердца. Основы элестрофизиологии, диагностика, лечение и современные рекомендации / Г.К. Киякбаев, под. ред. В.С. Моисеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 240 с.

27. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий / Л.А. Бокерия и [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53-77.
28. Козиолова, Н.А. Структура коллагенового матрикса и функционального состояния артерий у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне перманентной формы фибрилляции предсердий (тезисы) / Н.А. Козиолова, Ю.Н. Никонова, Я.Э. Шилова // Вестник аритмологии (приложение А). – 2012. – С. 35.
29. Козиолова Н.А. Состояние структуры и функций артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий и оценка вазопротективного эффекта омега-3 полиненасыщенных жирных кислот/ Н.А. Козиолова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 3. – С.15-24.
30. Колбасова, Е.В. Факторы риска пароксизмальной тахикардии у детей с асимптоматичным WPW синдромом / Е.В. Колбасова // Анналы аритмологии. – 2011. – № 2 (Прилож.). – С. 39.
31. Копица, Н.П. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе постинфарктного ремоделирования левого желудочка / Н.П. Копица, Н.В. Белая, Н.В. Титаренко // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 55-57.
32. Кручина, Т.К. Гендерные и возрастные особенности клинического течения синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта у детей / Т.К. Кручина, Е.С. Васичкина, Д.Ф. Егоров, Б.А. Татарский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 1. – С. 3338.
33. Кушаковский, М.С. Об изолированной фибрилляции предсердий / М.С. Кушаковский // Вестник аритмологии. – 2002. – № 28. – С. 9-11.
34. Кушаковский, М.С. Аритмии сердца / М.С. Кушаковский – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2012. – 642 с.

35. Кушаковский, М.С. Атлас электрокардиограмм. Аритмии и блокады сердца / М.С. Кушаковский, Н.Б. Журавлева – Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. – 360 с.
36. Левайн, Г.Н. Секреты кардиологии / Гленн Н. Левайн ; пер. с англ. : под ред. С.Н. Терещенко. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 544 с., ил.
37. Лупач, Н.М. Матриксные металлопротеиназы, оксидантный статус и дисфункция эндотелия у лиц с гиперхолестеринемией и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца / Н.М. Лупач, Е.А. Хлудеева, В.Н. Потапов, П.А. Лукьянов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 71-74.
38. Матриксные металлопротеиназы и гипертрофическая кардиомиопатия / Е.В. Привалова [и др.] // Кардиология. – 2014. – № 5 – С. 4-7.
39. Медведев, М.М. К вопросу о показаниях к проведению чреспищеводного электрофизиологического исследования / М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2000. – № 20. – С.55-62.
40. Медведев, М.М. Пробы с аденозинтрифосфатом в комплексной диагностике синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта / М.М. Медведев // Вестник аритмологии. – 2005. – № 41. – С. 51-58.
41. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца / Благова О.В. [и др.] // под ред. Проф. В.А. Сулимова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 448 с.
42. Моисеев, В.С. Кардиомиопатии и миокардиты / В.С. Моисеев, Г.К. Киякбаев – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 352 с.
43. Молекулярные инструменты в ранней (доклинической) диагностике аневризм крупных сосудов / И.А. Винокуров [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия – 2010. – № 2. – С. 39-45.
44. Морфологические и функциональные особенности артериальной стенки у больных хронической сердечной недостаточностью с перманентной формой фибрилляции / Н.А. Козиолова [и др.] // Здоровье семьи -21 век: электронное периодическое издание. – 2013. – 2 (2).

45. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами брюшного отдела аорты // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19 приложение, № 2. – С. 2-72.
46. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / под ред. ак. РАМН Е.В. Шляхто, проф. Г.П. Арутюнова, ак. РАМН и член-корр. РАН Ю.Н. Беленкова // Клиническая практика. – 2012. – № 4. – С. 2-94.
47. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / предс. Л.М. Макаров [и др.] – М. : Российское кардиологическое общество, 2013. – 198 с.
48. Орлов, В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов – 7-е изд., испр. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 560 с.:ил.
49. Особенности гипертрофической кардиомиопатии у пожилых пациентов / А.А. Полякова [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 6. – С. 502-506.
50. Особенности морфометрических показателей и иммуногистохимических параметров фиброза и воспаления в ушках предсердий у пациентов с фибрилляцией предсердий различной этиологии / Л.М. Василец [и др.]// Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 3. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/117-13171>.
51. Перспективы превентивного лечения аневризм крупных сосудов / Д.В. Михайлов [и др.] // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 1. – С. 51-56.
52. Печерина, Т.Б. / Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре / Т.Б. Печерина, О.В. Груздева, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 6. – С.18-24.

53. Прогнозирование возникновения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Н.Е. Григориади [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – №11. – С. 26-29.
54. Ратанова, Е.А. Особенности показателей фиброза при фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией / Е.А. Ратанова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – Электронный журнал. – <http://www.science-education.ru/108-9123>.
55. Рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества / под редакцией: д.м.н., проф. Ю.А. Васюка // Российский кардиологический журнал. – 2012. – приложение 1, № 3(95). – С. 1-28.
56. Роль воспаления и кардиального фиброза в возникновении и становлении фибрилляции предсердий различной этиологии / Н.Е. Григориади [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – № 10. – С. 34-37.
57. Руководство по нарушениям ритма сердца / под. ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицына - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
58. Рыбаков, М.К. Эхокардиография в таблицах и схемах. Настольный справочник / М.К. Рыбаков, В.В. Митьков. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва: Издательский дом Видар-М, 2011. – 288 с.
59. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, Алехин М.Н., Митьков В.В. // изд. 2-е, испр. и доп. – М.: Издательский дом Видар-М, 2008. – 544 с.
60. Сайганов, С. А. Роль дополнительных проводящих путей в развитии фибрилляции предсердий у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта / С. А. Сайганов, Ю. Н. Гришкин // Вестник аритмологии. – 1998. – № 9. – С. 32-34.
61. Салихов, И.Г. Состояние вегетативной регуляции при нарушениях ритма сердца / И.Г. Салихов, Л.И. Садриева, С.А. Еремин // Казанский медицинский журнал. – 2003. – № 5 (84). – С. 372-374.

62. Современные лабораторные маркеры в определении прогноза при остром коронарном синдроме и мониторинге терапии / Л.Б. Гайковая [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – № 58. – С. 52-59.
63. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва [и др.] – М.: Медиа Сфера, 2002. – С. 312.
64. Турна, А.А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А.А. Турна, Р.Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 5. – С. 532-538.
65. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности / Клинические рекомендации. Руководитель рабочей группы по написанию рекомендаций: Терещенко С.Н. / МЗ РФ. Москва. – 2013. – 51 с.
66. Филатов, А.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий / А.Г. Филатов, Э.Г. Тарашвили // Анналы аритмологии. – 2012. – № 2. – С. 5-13.
67. Хан, М.Г. Быстрый анализ ЭКГ / М.Г. Хан ; пер. с англ. под общей ред. проф. Ю.М. Поздняковой. – М.: Издательство БИНОМ, 2009. – 408 с., ил.
68. Холтеровское мониторирование ЭКГ: возможности, трудности, ошибки / А.С. Аксельрод [и др.] // Медицинское информационное агентство. – М., 2010. – С. 65-99, С. 152- 171.
69. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010г. – 336с.: ил.
70. Целуйко, В.Й. Роль интерстициального фиброза как предиктора возникновения фибрилляции предсердий / В.Й. Целуйко, С.Ю. Дмитриев // Медицина Неотложных Состояний. – 2007. – Т. 10, № 3 (10) – С. 124-126.
71. Школьникова, М.А. Генетически детерминированные нарушения ритма сердца / М.А. Школьникова, М.С. Харлап, Р.А. Ильдарова // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 1 (87) – С. 8-25.



72. Экспрессия генов матричной металлопротеиназы-1 (mmp-1), тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 (timp-1), коллагена I и III типов в миокарде больных идиопатической обструктивной гипертрофической кардиомиопатией / Л. А. Бокерия [и др.] // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2005.– № 4 – С. 35-42.
73. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society / V. Fuster [et al.] // Europace. – 2006. – Vol. 8(9). – P. 651-745.
74. Active matrix metalloproteinase-9 is associated with clinical in-stent restenosis / S. Balta [et al.] // Cardiology. – 2013. – Vol. 7, № 125(2). – P. 86.
75. Association of ADRB1 gene polymorphism with atrial fibrillation / Nikulina S.Yu [et al.] // Genetic Testing and Molecular Biomarkers. – 2010. – 14. – P. 249-253.
76. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study / N.F. Marrouche [et al.] – JAMA. – 2014. – 311(5). – P. 498-506.
77. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection / L. Wang [et.al.] // J Vasc Surg. – 2012. – 56(6). – P. 1698-1709.
78. AtheroGene Investigators. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg [et al.] // Circulation. – 2003. – 107. – P. 1579-1585.
79. Atrial natriuretic peptide frameshift mutation in familial atrial fibrillation / D.M. Hodgson-Zingman [et al.] // N Engl J Med. – 2008. – 359. – P. 158-165.

80. Asymptomatic ventricular preexcitation: a long-term prospective follow-up study of 293 adult patients / V. Santinelli [et al.] // *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* – 2009. – 2. – P. 102-107.
81. Biochemical markers of myocardial remodeling in hypertensive heart disease / A. González [et al.] – *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 15 (81/3). – P.509-518.
82. Biomarkers of collagen type I metabolism are related to B-type natriuretic peptide, left ventricular size, and diastolic function in heart failure / J. Löfsjögård [et al.] // *Cardiovascular Medicine.* – 2014. – № 6. – P. 463-469.
83. Biomarkers of myocardial fibrosis / S. De Jong [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2011. – № 57. – P.522-535.
84. Brembilla-Perrot, B. Management of Wolff-Parkinson-White syndrome in the elderly / B. Brembilla-Perrot // *European Cardiology Review.* – 2008. – 4(2). – P. 72-74.
85. Brown, D.L. Differential expression of 92-kDa gelatinase in primary atherosclerotic versus restenotic coronary lesions / D.L. Brown, M.S. Hibbs, M. Kearney, J.M. Isner // *Am J Cardiol.* – 1997. – 79. – P. 878-882.
86. Burstein, B. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation / B. Burstein, S. Nattel // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – 51. – P. 802-809.
87. Burstein, B. Differential behaviors of atrial versus ventricular fibroblasts: a potential role for platelet-derived growth factor in atrial-ventricular remodeling differences / B. Burstein, E. Libby, A. Calderone, S. Nattel // *Circulation.* – 2008. – 117. – P. 1630–1641.
88. C825T polymorphism of the protein beta-3 subunit gene and atrial fibrillation: association of the genotype with a reduced risk for atrial fibrillation / J. Schreieck, [et al.] // *Heart.* – 2004 – Vol. 90 – P. 1310-1314.
89. Can emerging biomarkers of myocardial remodeling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heartfailure? / P. Collier [et al.] // *Eur J Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13(10). – P. 1087-1095.

90. Carotid atherosclerotic plaque matrix metalloproteinase-12-positive macrophage subpopulation predicts adverse outcome after endarterectomy / V.P. Scholtes [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2012. – № 1(6). – P. 1000-1040.
91. Castro, M.M. Inhibition of matrix metalloproteinases (MMPs) as a potential strategy to ameliorate hypertension-induced cardiovascular alterations / M.M. Castro, J. E. Tanus-Santos // *Current Drug Targets*, – 2013. – Vol. 14. – P. 335-343.
92. Characterising the myocardial interstitial space: the clinical relevance of non-invasive imaging / S. White [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98 (10). – P.773-779.
93. Circulating matrix metalloproteinase-1 and -3 in patients with an acute coronary syndrome / T. Inoue [et al.] // *Am J Cardiol.* – 2003. – 92. – P. 1461–1464.
94. Circulating matrix metalloproteinase-2 but not matrix metalloproteinase-3, matrix metalloproteinase-9, or tissue inhibitor of metalloproteinase-1 predicts outcome in patients with congestive heart failure / J. George [et al.] // *American Heart Journal*. – 2005. – Vol. 150 (3). – P. 484-487.
95. Circulating matrix metalloproteinases in adolescents with hypertrophic cardiomyopathy and ventricular arrhythmia / Justin P. Zachariah [et al.] // *Circ Heart Fail.* – 2012. – № 5. – P. 462-466.
96. Collagen Synthesis and Heart Failure / Manuel F Jiménez-Navarro [et al.] // *Revista Española de Cardiología*. – 2005. – Vol. 58 (8) – P. 975-978.
97. Comparison of atrial fibrillation with statins and polyunsaturated fatty acids: review of evidence and clinical relevance / R. Sankaranarayanan [et al.] // *Naunyn Schmiedebedergs Arch Pharmacol.* – 2010. – Vol. 381(3). – P. 1-13.
98. Current strategy for treatment of patients with Wolff-Parkinson-White syndrome and asymptomatic preexcitation in Europe: European Heart Rhythm Association survey / J.H. Svendsen [et al] // *Europace*. – 2013. – № 15. – P. 750-753.
99. Dalloz, F. Manipulating the contractile apparatus: Genetically defined animal models of cardiovascular disease / F. Dalloz, H. Osinska, J. Robbins // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 9-25.

100. Deardorff, R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F.G. Spinale // *Biomark Med.* – 2009. – 3. – P. 513-523.
101. Detection and quantification of left atrial structural remodeling with delayed-enhancement magnetic resonance imaging in patients with atrial fibrillation / R.S. Oakes [et al.] // *Circulation.* – 2009. – 119(13). – P.1758-1767.
102. Dhillon, O.S., Matrix metalloproteinase-2 predicts mortality in patients with acute coronary syndrome / O.S. Dhillon, S.Q. Khan, H.K. Narayan // *Clin Science.* – 2010. – 118. – C. 249-257.
103. Different expression of MMPs/TIMP-1 in human atherosclerotic lesions. Relation to plaque features and vascular bed / J. Orbe [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2003. – 170. – P. 269–276.
104. Duckeck, W. Vorhofflimmen bei Wolf-Parkinson-White Syndrom. Entstehung und Therapie / W. Duckeck, K. H. Kuck // *Herz.* –1993. – Vol. 18(1). – p. 60-66.
105. Durrer, D. Epicardial excitation of the ventricles in a patient with Wolff-Parkinson'-White syndrome (type B) / D. Durrer, J.R. Ross // *Circulation.* – 1967. – Vol. 35. – P. 15.
106. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'Research perspectives in AF' / P. Kirchhof [et al.] // *Eur Heart J.* – 2009. – 30. – P. 2969-2977c.
107. Effect of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype on collagen type I synthesis and degradation in patients with atrial fibrillation and arterial hypertension / D. Tziakas [et al.] // *Expert Opin Pharmacother.* – 2007. – Vol. 8 (14). – P. 2225-2234.
108. Effect of atrial fibrillation on atrial refractoriness in humans / E.G. Daoud [et al.] // *Circulation.* – 1996. – 94. –P. 1600-1606.
109. Ehtisham, J. Is Wolff-Parkinson-White syndrome a genetic disease? / J. Ehtisham, H. Watkins // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2005. – 16(11). – P. 1258-1262.

110. Electrophysiological properties in paroxymal atrial fibrillation complicated with the Wolf-Parkinson-White syndrome / N. Gondo, [et al] // *Cardiology*. – 1994. – Vol. 84(4). – P. 292-297.
111. Evaluation of atrial vulnerability with transoesophageal stimulation in patients with atrioventricular junctional reentrant tachycardia. Comparison with patient with ventricular pre-excitation and with normal subjects / D. D'Esteal [et al] // *Eur. Heart J.* – 1995. – Vol. 16. – P. 1632-1636.
112. Elevated Pre-Operative Serum Peptides for Collagen I and III Synthesis Result in Post-Surgical Atrial Fibrillation / Michael F. Swartz [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2012. – Vol. 60 (18). – P. 1799-1806.
113. Evaluation of metalloproteinase 2 and 9 levels and their inhibitors in combined dyslipidemia/ G. Derosa [et al.] // *Clin Invest Med*. – 2009. – 32 (2). – P. 124-132.
114. Evidence for a critical contribution of haploinsufficiency in the complex pathogenesis of Marfan syndrome / P. Daniel Judge [et al.] // *J Clin Invest*. – 2004. – 114. – P. 172-181.
115. Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial HRS/EHRA/ECAS / H.D. Calkins // *Heart Rhythm*. – 2012. – 9(4). – P. 632-696.
116. Expression of matrix metalloproteinase-12 in aortic dissection BMC / Yi Song [et al.] // *Cardiovascular Disorders* 2013. – 13:34 doi:10.1186/1471-2261-13-34.
117. Fibrosis and cardiac arrhythmias / S. De Jong [et. al.] // *Cardiovasc. Pharmacol*. 2011. – № 57. – P.630-638.
118. Hahurij, N.D. Accessory Atrioventricular Myocardial Connections in the Developing Human Heart. Relevance for Perinatal Supraventricular Tachycardias / N.D. Hahurij, A.C. Gittenberger De Groot, D.P. Kolditz // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117. – P. 2850-2858.
119. Higashi, S. Molecular design of a highly selective and strong protein inhibitor against matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) / S. Higashi, T. Hirose, T. Takeuchi, K. Miyazaki // *The Journal of Biological Chemistry*. – Vol. 288. – P. 9066-9076.

120. Hypertrophic cardiomyopathy: current understanding and treatment objectives / G.S. Soor [et.al.] // *J Clin Pathol.* – 2009. – 62. – P. 226-235.
121. Ibrahim, M.M. The role of transforming growth factor  $\beta$ 1 and matrix metalloproteinases in the development of left ventricular hypertrophy in hypertension / M.M. Ibrahim // *Ukrainian Journal of Cardiology.* – 2009. – № 1. – P. 108-109.
122. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina / D.L. Brown [et al.] // *Circulation.* – 1995. – 91. – P. 2125-2131.
123. Identification of a gene responsible for familial Wolff-Parkinson-White syndrome / M.H. Gollob [et al.] // *Engl J Med.* – 2001. – 344(24). – P. 1823-1831.
124. Idiopathic atrial fibrillation revisited in large longitudinal clinical cohort / B. Weijs [et al.] // *Europace.* – 2012. – Vol. 14(2). – P. 184-190.
125. Imbalances between matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in maternal serum during preterm labor / I. Tency // *PLoS ONE.* – 2012. – Vol. 7. – Article ID e49042.
126. Impact of biomarkers of inflammation and extracellular matrix turnover on the outcome of atrial fibrillation ablation: importance of matrix metalloproteinase-2 as a predictor of atrial fibrillation recurrence / Yasuo Okumura [et al.] // *J Cardiovasc Electrophysiol.* – 2011. – 22(9). – P. 987-993.
127. Increased matrix metalloproteinase-8 and -9 activity in patients with infarct rupture after myocardial infarction / S.W. Borne [et al.] // *Cardiovasc Pathol.* – 2009. – № 18. – P. 37-43.
128. Increased vulnerability to atrial fibrillation in transgenic mice with selective atrial fibrosis caused by overexpression of TGF-beta1 / S. Verheule [et al.] // *Circ. Res.* – 2004. – 94. P. 1458-1465.
129. Jacob-Ferreira, A.L. Activation of intracellular matrix metalloproteinase-2 by reactive oxygen-nitrogen species: consequences and therapeutic strategies in the heart / A. L. Jacob-Ferreira, R. Schulz // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* – 2013. – Vol. 540 (1-2). – P. 82-93.

130. Jaiswal, A. Coexistent Brugada syndrome and Wolff-Parkinson-White syndrome: what is the optimal management? / A. Jaiswal, K. Heretis, S. Goldberg // *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. – 2013. – 13 (5). – P. 173-177.
131. Janusz, K. Rybakowski Matrix Metalloproteinase-9 (MMP9) – A Mediating Enzyme in Cardiovascular Disease, Cancer, and Neuropsychiatric Disorders /Janusz, K. Rybakowski // *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. – 2009. – Article ID 904836. – 7 p. – <http://dx.doi.org/10.1155/2009/904836>
132. Kahan, T. The importance of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease / T. Kahan // *Journal of Hypertension*. – 2012. – Vol.30 (4). – P. 685–687.
133. Kis, K. Myofibroblast differentiation and survival in fibrotic disease /K. Kis, X. Liu, J. S. Hagood // *Expert Reviews in Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 13. – e27.
134. Koziolova, N. Cardiorenal relation in patients with chronic heart failure and permanent atrial fibrillation during treatment by omega-3-unsaturated fatty acids / N. Koziolova [et al] // *Europace*. – 2013. – 15(2). – P. 756.
135. López, B. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease /B. López, A. González, R. Querejeta, J. Díez // *J Hypertens*. – 2005. – 23. – P. 1445-1451.
136. López, B. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases / B. López, A. González, J.Díez // *Circulation*. – 2010. – 121. – P. 1645-1654.
137. Levine, S.A. The WolffParkinsonWhite syndrome with paroxysms of ventricular tachycardia / S.A. Levine, R.B. Beeson // *Am. Heart J*. – 1941. – 22. – 401.
138. Matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in patients with hypertension / G. Derosa [et al.] // *Endothelium*. – 2006. – №13 (3). P. 227–231.
139. Matrix metalloproteinases / O. Zitka [et al.] // *Current Medical Chemistry*. – 2010. – № 17. – P. 3751-3768.
140. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease / J.D. Raffetto [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2008. – 75(2). – P. 346-359.

141. Matsumura, S. Targeted deletion or pharmacological inhibition of MMP-2 prevents cardiac rupture after myocardial infarction in mice / S. Matsumura, S. Iwanaga, S. Mochizuki // *Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115 (3). – P. 599-609.
142. Morrison, C.J. Matrix metalloproteinase proteomics: substrates, targets, and therapy / C.J. Morrison, G.S. Butler, D. Rodríguez, C.M. Overall // *Current Opinion in Cell Biology.* – 2009. – Vol. 5. – P. 645-653.
143. Multiple-polymorphism associations of 7 matrix metalloproteinase and tissue inhibitor metalloproteinase genes with myocardial infarction and angiographic coronary artery disease / B. D. Horne [et al.] // *American Heart Journal.* – 2007. – Vol. 154 (4). – P. 751-758.
144. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection / T. Kurihara [et al.] // *Circulation.* – 2012. – 126(25). – P. 3070-3080.
145. N-terminal truncated intracellular matrix metalloproteinase-2 induces cardiomyocyte hypertrophy, inflammation and systolic heart failure / D.H. Lovett [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8. – Article ID e68154.
146. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. Kalogeropoulos, [et al.] // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2011. – № 28. – P. 11-77.
147. PACES/HRS Expert consensus statement on the management of asymptomatic young patient with a Wolff-Parkinson-White (WPW, ventricular preexcitation) Electrocardiographic pattern / B.C. Cannon [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2012. – 9. – P. 1006-1024.
148. Paladino G. Contribuzione anatomia, gistologia et fisiologia del cuore / G. Paladino // *Movim. Med. Chir. Napoli.* – 1876.
149. Papazafiropoulou, A. Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases / A. Papazafiropoulou, N. Tentolouris // *HIPPOKRATIA.* – 2009. – № 13 (2). – P. 76-82.
150. Pappone, C. Sudden death and ventricular preexcitation: is it necessary to treat the asymptomatic patients? / C. Pappone, A. Radinovic, V. Santinelli // *Current pharmaceutical design.* – 2008. – № 14. – P. 762-765.



151. Paroxysmal tachycardia treatment and management / M. Gugneja [et al.] // <http://emedicine.medscape.com/article/156670-treatmen.-2014>.
152. Phosphorylation status of matrix metalloproteinase 2 in myocardial ischaemia-reperfusion injury / M. Sariahmetoglu [et al.] // *Heart*. – 2012. – Vol. 98(8). – P. 656-662.
153. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease / S. Blankenberg [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (12). – P. 1579-1585.
154. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment / A. Zervoudaki [et al.] // *J Hum Hypertens*. – 2003. – № 17 (2). – P. 119-124.
155. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome / Y. Inokubo [et al.] // Okumura K. *Am Heart J*. – 2001. – 141. – P. 211-217.
156. Plasma metalloproteinase-12 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels and presence, severity, and outcome of coronary artery disease / I. Jguirim-Souissi [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2007. – Vol. 7, № 100(1). – P. 23.
157. Potential role of selected biomarkers for predicting the presence and extent of coronary artery disease / M. Griva [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. – 2010. – 154. – P. 219-225.
158. Prognostic impact of matrix metalloproteinase gene polymorphisms in patients with heart failure according to the aetiology of left ventricular systolic dysfunction / F. Mizon-Gerard, [et al.] // *European Heart Journal*. – 2004. – Vol. 25 (8). – P. 688-693.
159. Progression of leftatrialvolumindex in a population at risk for heartfailure: a substudy of the STOP-HF (StVincent'sScreening to PreventHeartFailure) trial / P. Collier [et al.] // *Eur J Heart Fail*. – 2012. – Vol. 14(9) – P. 957-964.
160. Ramaraj, R. Hypertrophic cardiomyopathy: etiology, diagnosis, and treatment / R. Ramaraj // *Cardiol Rev*. – 2008. – № 16. – P. 172-180.

161. Real-time magnetic resonance imaging-guided radiofrequency atrial ablation and visualization of lesion formation at 3 Tesla / G.R. Vergara, [et al.] // Heart Rhythm. – 2011. – № 8(2). – P. 295-303.
162. Region- and typespecific induction of matrix metalloproteinases in post-myocardial infarction remodeling / E.M. Wilson [et al.] // Circulation. – 2003. – 107. – P. 2857-2863.
163. Relation of circulating markers of fibrosis and progression of left and right ventricular dysfunction in hypertensive patients with heartfailure / R. Plaksej [et al.] // J Hypertens. – 2009. – Vol. 27(1) 2. – P. 2483-1268.
164. Relation of plasma matrix metalloproteinase-8 levels late after myocardial infarction with left ventricular volumes and ejection fraction / E. Ayhan [et al.] // Türk Kardiyol Dern Arş. – 2013. – 41. – P. 617-624.
165. Release of matrix metalloproteinase- 9 during balloon angioplasty in patients with stable angina: a preliminary study / K. Cedro [et al.] // Int J Cardiol . – 2003. – 92. – P. 177-180.
166. Rohr, S. Myofibroblasts in diseased hearts: new players in cardiac arrhythmias? / S. Rohr // Heart Rhythm. – 2009. – № 6. – P. 848–856.
167. Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency depart / F. Giachino [et.al.] // Crit Care. – 2013. – № 17(1). – P. 33.
168. Savelieva, I. Update on atrial fibrillation: part I / I. Savelieva, Camm J. – Clin Cardiol. – 2008. – 31. – P. 55-62.
169. Scheinman, M.M. History of Wolff-Parkinson-White syndrome / M.M. Scheinman // PACE. – 2005. – № 28. – P. 152-156.
170. Shakespeare, C.F. Pathophysiology of supraventricular tachycardia / C.F. Shakespeare, M. Anderson, A.J. Camm // Eur. Heart. J. – 1993. – Vol. 14. – P. 2-10.
171. Sodium channel mutations and susceptibility to heart failure and atrial fibrillation / T.M. Olson [et al.] // JAMA. – 2005. – 293. – P. 447-454.

172. Spinale, F.G. Matrix metalloproteinase therapy in heart failure / F.G. Spinale, N.M. Wilbur // *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 339-346.
173. Spinale, F.G. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure / F. Spinale, J. Jnicksi, M. Zile // *Circulation Research*. – 2013. – Vol. 112 (1). – P. 195-208.
174. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance / A. Radwa [et al.] // *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. – 2012. – 14 (17). – P. 1-13.
175. The prominent expression of plasma matrix metalloproteinase-8 in acute thoracic aortic dissection / Y. Li [et al.] // *J Surg Res*. – 2010. – 163(2). – P. 99-104.
176. Transgenic mouse model of ventricular preexcitation and atrioventricular reentrant tachycardia induced by an AMP-activated protein kinase loss-of-function mutation responsible for Wolff-Parkinson-White syndrome / J.S. Sidhu [et al.] // *Circulation*. – 2005. – 111. – P. 21-29.
177. Usefulness of plasma matrix metalloproteinase-9 level in predicting future coronary revascularization in patients after acute myocardial infarction / Wang, Ko-Fan [et al.] // *Coronary Artery Disease*. – 2013. – Vol. 24 (1) – P. 23-28.
178. Vascular remodeling and prothrombotic markers in subjects affected by familial combined hyperlipidemia and/or metabolic syndrome in primary prevention for cardiovascular disease/ A.F. Cicero [et al.] // *Endothelium*. – 2007. – № 14. – P. 193-8.
179. Vasquez, C. The cardiac fibroblast: functional and electrophysiological considerations in healthy and diseased hearts / C. Vasquez, N. Benamer, G.E. Morley // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. – 2011. – 57 – P. 380-388.
180. Vizir, V.A. The relationship of plasma markers of degradation of extracellular matrix with end-organ damage in hypertension / V.A. Vizir, I.N. Voloshin // *Ukrainian Journal of Cardiology*. – 2011. – № 5. – P. 45-50.
181. Wang, W, Effect of matrix metalloproteinase and their inhibitor on atrial myocardial structural remodeling / W. Wang, H. Zhang, X. Yang // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2013. – Vol. 14 (4). – P. 265-269.

182. Wellens, J.J.H. Should catheter ablation be performed in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White syndrome? / J.J.H. Wellens // *Circulation*. – 2005. – № 112. – P. 2201-2216.
183. Wellens, J.J.H. Preexcitation / J.J.H. Wellens // *Cardiovascular Medicine*. – 2007. – P. 1979-1990.
184. Wolferth, C.C. The mechanism of production of short PR intervals and prolonged QRS complexes in patients with presumably undamaged hearts: Hypothesis of an accessory pathway of auriculoventricular conduction (bundle of Kent) / C.C. Wolferth, F.C. Wood // *Am. Heart J.* – 1933. – 8. – P. 297.
185. Wolff, L. Bundlebranch block with short PR interval in healthy young people prone to paroxysmal tachycardia / L. Wolff, J. Parkinson, P.D. White // *Am. Heart J.* – 1930. – Vol. 5. – P. 685-704.
186. Wolff-Parkinson-White syndrome in young people, from childhood to young adulthood: relationships between age and clinical and electrophysiological findings / J.H. Jung [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2011. – 54(12). – P. 507-511.
187. Yue, L. Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation / L. Yue, J. Xie, S. Nattel // *Cardiovasc.* – 2011. – 89. – P. 744–753.