

19. Messner T., Haggstrom I., Sandahl I. No covariation between the geomagnetic activity and the incidence of acute myocardial infarction in the polar area of northern Sweden. *Int. J. Biometeorol.* 2002; 46 (2): 90—4.
20. Szczeklik E., Mergentaler J., Kotlarek-Haus S. et al. Solar activity and myocardial infarction. *Cor et Vasa.* 1983; 25 (1): 49—55.
21. Stoupele E., Babayev E.S., Mustafa F.R. et al. Clinical cosmobiology — sudden cardiac death and daily/monthly geomagnetic, cosmic ray and solar activity — the Baku study (2003—2005). *Sun and Geosphere.* 2006; 1: 13—6.
22. Babayev E.S., Allahverdiyeva A.A., Mustafa F.R., Shustarev P.N. An influence of changes of heliogeophysical conditions on biological systems: some results of studies conducted in the Azerbaijan National Academy of Sciences. *Sun and Geosphere.* 2007; 2 (1): 48—52.
23. Babayev E.S. Solar and geomagnetic activities and related effects on the human physiological and cardio-health state: Some results of Azerbaijani and Collaborative Studies. *MEARIM.* 2008; 1: 235—41.
24. Otto W., Hempel W.E., Wagner C.U. et al. Various periodical and aperiodical variations of heart infarct mortality in the DRG. *Z. Ges. Inn. Med.* 1982; 37 (22): 756—63.
25. Dashieva D.A., Semenova T.T. The influence of solar activity (DST-index) on the cardiovascular system of a person in the Eastern Trans-Baikal. *Vestnik Buryatskogo gosuniversiteta.* 2009; 4: 183—5 (in Russian).
26. Dimitrova S., Mustafa F.R., Stoilova I. et al. Heliogeophysical activity and mortality from acute myocardial infarction: results of studies based on data from Bulgaria and Azerbaijan. *Solnechno-zemnaya fizika.* 2008; 12 (2): 344—9 (in Russian).
27. Kornilova L.S., Nikitin G.A. Features of occurrence and course of myocardial infarction in different periods of solar activity. *Klinicheskaya meditsina.* 2008; 86 (8): 39—44 (in Russian).
28. Gnevyshev M.N., Ol' A.I. On the methods of some heliobiological research. V kn. Chernigovskiy V.N., red. *Problemy kosmicheskoy biologii.* M.: Nauka; 1982: 216—20 (in Russian).
29. Kiselev V.B. *Recurrence Analysis — Theory and Practice.* Nauchno-tehnicheskii vestnik. 2006; 29: 136—40 (in Russian).
30. Electronic Textbook Statsoft. Available at: <http://www.statsoft.ru/home/textbook/> (in Russian).

Поступила 27.05.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.12-008.313-02:616-002-004]-07

## ИЗМЕНЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО МАРКЕРА КАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА И ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.Е. Григориади<sup>2</sup>, Л.М. Василец<sup>1</sup>, Е.А. Ратанова<sup>1</sup>, Н.С. Карпунина<sup>1</sup>, А.В. Туев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России; <sup>2</sup>Пермская краевая клиническая больница

*Изучены показатели кардиального фиброза медиаторов системного воспаления у пациентов с идиопатической фибрилляцией предсердий (ФП) и ФП на фоне артериальной гипертензии; эти показатели также исследованы в зависимости от формы аритмии. Установлено, что при ФП повышаются уровни сывороточных маркеров фиброза и воспаления: С-концевого пропептида проколлагена типа I (PICP), интерлейкина-6, причем в большей степени при сочетании артериальной гипертензии с ФП. Имеется зависимость показателей фиброза от формы ФП. Уровень PICP повышается при хронической и рецидивирующей формах ФП. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 не зависит от формы ФП, а концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 имеет тенденцию к снижению при перманентной ФП. У пациентов с рецидивирующей ФП показатель ИЛ-6 по сравнению с таковым у практически здоровых людей имеет более высокие значения и еще больше повышается при перманентной ФП. Уровень фактора некроза опухолей α незначительно повышен при перманентной ФП.*

*Ключевые слова:* фибрилляция предсердий; артериальная гипертензия; фактор некроза опухолей α; интерлейкин-6; матриксная металлопротеиназа-9; С-концевой пропептид проколлагена типа I; тканевый ингибитор металлопротеиназы-1.

### CHANGES IN THE SERUM MARKER OF CARDIAC FIBROSIS AND INFLAMMATION ASSOCIATED WITH ATRIAL FIBRILLATION

N.E. Grigoriadi<sup>2</sup>, L.M. Vasilets<sup>1</sup>, E.A. Ratanova<sup>1</sup>, N.S. Karpunina<sup>1</sup>, A.V. Tuev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical Academy; <sup>2</sup>Perm Regional Clinical Hospital, Russia

*This work was designed to study characteristics of cardiac fibrosis and inflammation associated with idiopathic atrial fibrillation (AF) and AF with concomitant arterial hypertension (AH). The same parameters were investigated in connection with different types of arrhythmia. It is shown that patients with AF have increased levels of serum markers of fibrosis and inflammation (C-terminal propeptide of type I procollagen (PICP) and IL-6); they are especially high in case of combination of AF and AH. Characteristics of fibrosis are related to the form of AF. PICP levels increase in patients with chronic and recurrent AF. Activity of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) does not depend on the type of AF whereas concentration of tissue metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) tends to decrease in case of permanent AF. Patients with recurrent and especially permanent AF have higher IL-6 levels than practically healthy subjects. Permanent AF is associated with a slightly elevated level of tumour necrosis factor-α.*

*Key words:* atrial fibrillation; arterial hypertension; tumour necrosis factor-α; interleukin-6; matrix metalloproteinase-9; C-terminal propeptide of type I procollagen; tissue metalloproteinase inhibitor-1.

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что фибрилляция предсердий (ФП) остается самой частой клинически значимой аритмией и важной ме-

дико-социальной проблемой, так как ассоциирована с пятикратным увеличением риска развития инсульта и двукратным увеличением риска общей смерти [1].

В Российской Федерации примерное число больных с ФП составляет около 2,5 млн человек; при этом распространенность у мужчин составляет 2,8 на 1000 населения, а у женщин — 3,6 на 1000 населения [2]. Согласно современным представлениям, для возникновения аритмии необходимы определенные взаимоотношения между триггерами, субстратом и модулирующими факторами. При этом именно структурное ремоделирование левого предсердия определено в качестве ключевого механизма, при котором интерстициальный фиброз может являться доминирующим фактором [3].

В ряде исследований были предприняты попытки изучить гистопатологический субстрат при различных формах ФП. При изучении биоптатов из области перехода легочных вен в левое предсердие и тканей ушка правого предсердия у пациентов с хронической формой ФП выявлено наличие пятнистого фиброза, причем среднее количество участков фиброза у пациентов с ФП больше, чем у пациентов с синусовым ритмом [4].

В более поздних исследованиях обсуждалось, что фиброз и воспаление могут нарушать упорядоченное распространение электрического возбуждения, выступая в качестве непосредственных препятствий [5, 6]. Таким образом, не вызывает сомнений, что системное воспаление, интерстициальный фиброз и накопление коллагена способны влиять на электрофизиологические свойства миокарда. Точные механизмы возникновения ФП при наличии фиброза и системного воспаления еще обсуждаются и остаются до конца не ясными.

Цель работы — изучить показатели кардиального фиброза и системного воспаления у пациентов с ФП различной этиологии, а также оценить эти показатели в зависимости от формы аритмии.

## Материал и методы

В основную группу были включены 45 пациентов (42% женщин и 26% мужчин; средний возраст  $54,5 \pm 5,64$  года) с идиопатической ФП (у 15) и ФП на фоне артериальной гипертензии — АГ (у 30). В группу сравнения вошли 30 пациентов с АГ без нарушений ритма сердца (НРС) и 10 практически здоровых лиц (43% женщин и 57% мужчин; средний возраст  $52,2 \pm 6,71$  года), что позволило нам более точно оценить влияние АГ на степень изменения изучаемых параметров. В группу с идиопатической ФП включали пациентов с документированной ФП, но без признаков АГ, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, сахарного диабета, тиреотоксикоза. Среди больных с ФП у 35 пациентов была персистирующая форма, у 10 — хроническая. Обе группы были сопоставимы по гендерному распределению (критерий Фишера,  $p = 0,56$ ) и возрасту ( $U$ -критерий,  $p = 0,16$ ).

Критерии исключения из исследования: возраст старше 70 лет; заболевания печени; хроническая болезнь почек; пневмофиброз и тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких; злокачественные опухоли; диффузные заболевания соединительной ткани; установленный кардиостимулятор; кардиовертер-дефибриллятор; ишемическая болезнь сердца; кардиомиопатии; клапанные пороки сердца; острый миокардит; перикардит; нарушение функции щитовидной железы; недостаточность кровообращения более II функционального класса по NYHA и фракцией выброса левого желудочка менее 45%; сахарный диабет; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до включения в исследование.

У всех больных проводили общеклиническое обследование, эхокардиографию с расширенной оценкой параметров левого предсердия, мониторингирование ЭКГ

с оценкой variability сердечного ритма, длительное мониторирование артериального давления, а также определение сывороточных маркеров кардиального фиброза и системного воспаления.

В качестве показателей кардиального фиброза использовали количественное определение матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 (ТИМП-1) и С-концевого пропептида проколлагена типа I (P1СР) в сыворотке крови. Забор крови производили в стерильных условиях по стандартным методикам. Образцы крови немедленно центрифугировали, плазму замораживали при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Хранение плазмы при температурном режиме  $-20$ — $70^{\circ}\text{C}$  продолжалось не более 6 мес.

Уровни ММП-9, ТИМП-1, P1СР в крови измеряли, используя энзимные иммунологические тест-системы. Определение P1СР проводили с использованием диагностического набора Metra C1PС EIA Kit («Quidel Corporation», США) методом иммуноферментного анализа. Для оценки уровня ММП-9 применяли набор реагентов Human MMP-9 ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Уровень ТИМП-1 определяли с помощью набора реагентов Human TIMP-1 ELISA («Bender MedSystems», Австрия).

Определяли уровни показателей местного воспаления миокарда: фактор некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6). Применяли метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем: DSL-10-42100 серия 07144-A ООО «Биохиммак» (Москва) — для СРП; и ProConTNF $\alpha$  код K020 ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) — для ФНО $\alpha$ .

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате Hewlett-Packard, Sonos 4500 (США) в модальном и двухмерном режимах.

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью компьютерной программы Statistica 6.1. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как  $M \pm \sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение), с ненормальным распределением — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [25; 75]). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При  $p < 0,05$  различия считали статистически значимыми. Дизайн исследования представлен открытым контролируемым исследованием.

## Результаты и обсуждение

При анализе показателей фиброза выявлено, что у больных с идиопатической ФП, ФП на фоне АГ и АГ без НРС достоверно отличался от показателей у практически здоровых лиц только уровень P1СР ( $p = 0,01$ ;  $p = 0,001$  и  $p = 0,0005$  соответственно). При этом его концентрация в крови у больных была достоверно выше, чем у практически здоровых лиц (табл. 1).

Наибольшая концентрация P1СР определялась при ФП на фоне АГ (131 нг/мл), несколько ниже (125 нг/мл), но без значимой разницы ( $p = 0,74$ ) была концентрация P1СР у пациентов с АГ без НРС. У пациентов с идиопатической ФП уровень P1СР (84 нг/мл) был значительно ниже, чем у пациентов с ФП на фоне АГ ( $p = 0,01$ ) и с АГ без НРС ( $p = 0,001$ ). При сравнительной оценке показателей фиброза у пациентов с АГ (АГ без НРС и АГ с ФП) и без нее (идиопатическая ФП и практически здоровые лица) выявлены более высокие показатели P1СР у пациентов с АГ (131 нг/мл), чем у пациентов с идиопатической ФП (84 нг/мл;  $p = 0,001$ ) и практически здоровых лиц (51 нг/мл;  $p = 0,0002$ ). Таким образом, повышение уровня P1СР при идиопатической

Таблица 1. Показатели фиброза и воспаления у больных с идиопатической ФП, ФП на фоне АГ, АГ без НРС и практически здоровых пациентов (Ме [25; 75])

Показатель	Основная группа		Группы сравнения		Критерий Манна—Уитни	
	идиопатическая ФП (n = 15)	ФП на фоне АГ (n = 30)	АГ (n = 30)	здоровые лица (n = 10)		
ММП-9, нг/мл	21,9 [19,9; 24,5]	22 [18,1; 24,1]	22,2 [20,2; 24,4]	23,1 [22,1; 24,1]	$p_{1-4} = 0,57$ $p_{2-4} = 0,35$ $p_{3-4} = 0,57$	$p_{1-2} = 0,74$ $p_{1-3} = 1,0$ $p_{2-3} = 0,55$
ТИМП-1, нг/мл	518 [500; 547]	493 [409; 774]	537 [485; 572]	528 [410; 543]	$p_{1-4} = 0,71$ $p_{2-4} = 0,4$ $p_{3-4} = 0,13$	$p_{1-2} = 0,74$ $p_{1-3} = 0,44$ $p_{2-3} = 0,64$
СICP, нг/мл	84 [53; 102]	131 [65; 218]	125 [66; 172]	51 [37; 79]	$p_{1-4} = 0,01$ $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,0005$	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,74$
ФНО $\alpha$ , пг/мл	0,2 [0; 2,3]	0,4 [0; 3,1]	2,1 [1,2; 4,8]	1,2 [0,8; 1,5]	$p_{1-4} = 0,16$ $p_{2-4} = 0,87$ $p_{3-4} = 0,02$	$p_{1-2} = 0,83$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} = 0,15$
ИЛ-6, пг/мл	2,1 [0,6; 7,9]	5,6 [2,3; 18,6]	2,5 [1,6; 4,8]	1,6 [0,9; 2,2]	$p_{1-4} = 0,32$ $p_{2-4} = 0,0005$ $p_{3-4} = 0,01$	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} = 0,7$ $p_{2-3} = 0,01$

Таблица 2. Показатели фиброза и воспаления у больных с разными формами ФП по сравнению с показателями у практически здоровых пациентов (Ме [25; 75])

Показатель	Рецидивирующая ФП — 1 (n = 35)	Перманентная ФП — 2 (n = 10)	Практически здоровые лица — 3 (n = 12)	Критерий Манна—Уитни
ММП-9, нг/мл	22 [19,1; 24,1]	20,5 [16,1; 24,5]	23,1 [22,1; 24,1]	$p_{1-2} = 0,73$ $p_{1-3} = 0,36$ $p_{2-3} = 0,56$
ТИМП-1, нг/мл	520,5 [473; 712]	418 [346,7; 523,5]	527,8 [410; 542,8]	$p_{1-2} = 0,04$ $p_{1-3} = 0,21$ $p_{2-3} = 0,33$
PCP, нг/мл	85,2 [54; 151]	182,4 [120; 282]	51 [37,2; 79,2]	$p_{1-2} = 0,01$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{2-3} = 0,002$
ФНО $\alpha$ , пг/мл	0,2 [0; 3]	2,4 [0; 5,2]	1,2 [0,8; 1,5]	$p_{1-2} = 0,73$ $p_{1-3} = 0,3$ $p_{2-3} = 0,6$
ИЛ-6, пг/мл	5,2 [1,6; 7,9]	7,7 [0,9; 141,2]	1,6 [0,9; 2,2]	$p_{1-2} = 0,43$ $p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,05$

ФП в сравнении с показателями у здоровых лиц позволяет нам предположить возможную взаимосвязь этого маркера именно с наличием ФП, однако наличие более высоких значений PCP при АГ даже вне зависимости от наличия ФП указывает на значительное влияние и самой АГ на уровень PCP. Следует отметить, что ассоциация PCP с кардиальным фиброзом более изучена при гипертонической болезни и представлена в виде аномального повышения уровня PCP в крови при изолированной АГ, что подтверждается рядом исследований [7—9]. В литературе имеются описания фиброза и воспаления в тканях предсердий при изолированной ФП [10], но работ именно по изучению PCP мы не встретили.

При изучении сывороточных маркеров воспаления концентрация ФНО $\alpha$  у больных с АГ без НРС достоверно превышала показатели у практически здоровых лиц (2,1 пг/мл против 1,2 пг/мл;  $p = 0,02$ ), а уровень ИЛ-6 значимо превышал показатели у здоровых лиц в обеих группах пациентов с АГ (2,5 пг/мл при АГ без НРС и 5,6 пг/мл при ФП на фоне АГ против 1,6 пг/мл у здоровых ( $p = 0,01$  и  $p = 0,0005$  соответственно)).

При сравнении значений ФНО $\alpha$  в группах с патологией показатели распределились следующим образом: наибольшая концентрация наблюдалась при АГ без

НРС (2,1 пг/мл), что превышало значения при идиопатической ФП (0,2 пг/мл;  $p = 0,03$ ), а показатели ФНО $\alpha$  у больных с ФП на фоне АГ заняли среднюю позицию между значениями при изолированной АГ и идиопатической ФП, в связи с чем достоверно не отличались от показателей в остальных группах ( $p = 0,15$  и  $p = 0,83$ ).

Концентрация ИЛ-6 была наибольшей у пациентов с ФП на фоне АГ (5,6 пг/мл), что превышало значения при изолированной АГ (2,5 пг/мл;  $p = 0,01$ ). А вот значения ИЛ-6 у пациентов с идиопатической ФП имели достаточно большой размах (2,1 пг/мл), что сделало их неотличимыми от показателей во всех остальных группах ( $p > 0,05$ ).

При перманентной ФП в сравнении с рецидивирующей формой аритмии выявлены более низкие значения ТИМП-1 (520,5 нг/мл против 418 нг/мл;  $p = 0,04$ ) и значительно более высокие концентрации PCP (85,2 нг/мл против 182,4 нг/мл;  $p = 0,01$ ; табл. 2). В сравнении же с практически здоровыми лицами явным было лишь повышение уровня PCP при рецидивирующей и в еще большей степени при перманентной ФП ( $U$ -критерий;  $p = 0,003$  и  $p = 0,002$  соответственно).

Уровень ФНО $\alpha$  был незначительно выше при перманентной ФП (2,4 пг/мл) по сравнению с рецидивирующей ФП (0,2 пг/мл;  $p = 0,73$ ), не отличаясь при этом

Таблица 3. Показатели фиброза у пациентов с разной формой ФП на фоне АГ в сравнении с АГ без НРС (Ме [25; 75])

Показатель	Рецидивирующая ФП на фоне АГ — 1 (n = 21)	Перманентная ФП на фоне АГ — 2 (n = 9)	АГ без НРС — 3 (n = 30)	Критерий Манна—Уитни
ТИМП-1, нг/мл	525 [490,4; 588,5]	418 [347; 523,5]	537,2 [485; 571,5]	$p_{1-2} = 0,02$ $p_{1-3} = 0,43$ $p_{2-3} = 0,01$
PCRP, нг/мл	114 [62,4; 168,3]	225,6 [127; 312]	125,4 [66; 171,6]	$p_{1-2} = 0,03$ $p_{1-3} = 0,37$ $p_{2-3} = 0,04$

от его значений у практически здоровых лиц (1,2 пг/мл;  $p = 0,6$  и  $p = 0,3$ ). Уровень ИЛ-6 также имел незначительную тенденцию к более высоким значениям при перманентной ФП (7,7 пг/мл) по сравнению с рецидивирующей ФП (5,2 пг/мл;  $p = 0,43$ ); при этом от значений у практически здоровых лиц (1,6 пг/мл) уровень ИЛ-6 отличался только при рецидивирующей ФП ( $p = 0,007$ ).

С учетом выявленных различий значений показателей фиброза в зависимости от формы аритмии отдельно проанализированы показатели PCRP и ТИМП-1 у пациентов с ФП на фоне АГ в сравнении с больными с АГ без НРС (табл. 3).

Установлено, что у пациентов с ФП на фоне АГ сохраняется закономерность в распределении концентраций маркеров фиброза. Уровень ТИМП-1 при перманентной форме ниже (418 нг/мл), чем при рецидивирующей форме (525 нг/мл;  $p = 0,02$ ), а концентрация PCRP при постоянной ФП выше (182 нг/мл), чем при рецидивирующей форме (82 нг/мл;  $p = 0,03$ ). При этом значения концентраций ТИМП-1 и PCRP при рецидивирующей форме ФП не отличаются от показателей у пациентов с АГ без НРС (537,2 и 125,4 нг/мл;  $p = 0,43$  и  $p = 0,37$ ), а при перманентной форме эти различия становятся достоверны ( $p = 0,01$  и  $p = 0,04$ ).

Таким образом, у пациентов с ФП имеются значимые различия показателей ТИМП-1, PCRP, ФНО $\alpha$ , ИЛ-6 при разных формах аритмии. При перманентной ФП значения ТИМП-1 ниже, а уровень PCRP вы-

ше, чем при рецидивирующей форме ФП. Концентрация MMP-9 не зависит от формы ФП. Показатели ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 несколько выше у пациентов с перманентной ФП.

## Выводы

1. Фибрилляция предсердий сопровождается повышением уровня сывороточных маркеров кардиального фиброза и воспаления, особенно С-концевого пропептида проколлагена типа I и интерлейкина-6, причем в большей степени при сочетании артериальной гипертензии с фибрилляцией предсердий.

2. Сывороточные показатели фиброза зависят от формы фибрилляции предсердий. Уровень С-концевого пропептида проколлагена типа I повышается при хронической и рецидивирующей формах, более высокие значения отмечены при хроническом течении. Концентрация матриксной металлопротеиназы-9 не зависит от формы фибрилляции предсердий, а концентрация тканевого ингибитора металлопротеиназы-1 имеет тенденцию к снижению при перманентной фибрилляции предсердий.

3. Параметр сывороточного воспаления интерлейкин-6 в сравнении с показателями у практически здоровых лиц имеет более высокие значения при рецидивирующей фибрилляции предсердий и максимальные — при перманентной фибрилляции предсердий. Уровень фактора некроза опухолей  $\alpha$  незначительно повышается при перманентной фибрилляции предсердий.

## Сведения об авторах:

### Пермская краевая клиническая больница

Григориади Наталия Евгеньевна — канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей квалификационной категории кардиологического отделения; grigoriadinata@mail.ru

### Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России

#### Кафедра госпитальной терапии № 1

Туев Александр Васильевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

Василец Любовь Михайловна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Карпунина Наталья Сергеевна — д-р мед. наук, доцент кафедры.

Ратанова Елена Александровна — аспирант кафедры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Camm A., Kirchhof P., Lip G. et al. ESC Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation (2010 Version). Eur. Heart J. 2010; 6: 1—61.
2. Савченко А.П., Жиров И.В., Руденко Б.А. и др. Эндоваскулярная аппликация устройства WATCHMAN для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентки с фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2012; 8: 93—6.
3. Aldhoon B., Melenovsk@y V., Peichl P., Kautzner J. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. Physiol. Res. 2010; 59 (1): 1—12.
4. Nguyen B., Fishbein M., Chen L. et al. Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. Heart Rhythm. 2009; 6 (4): 454—60.
5. Spach M., Boineau J. Microfibrosis produces electrical load variations due to loss of side-to-side cell connections: a major mechanism of structural heart disease arrhythmias. Pacing Clin. Electrophysiol. 1997; 20: 397—413.
6. Wolk R., Cobbe S., Hicks M., Kane K. Functional, structural, and dynamic basis of electrical heterogeneity in healthy and diseased cardiac muscle: implications for arrhythmogenesis and anti-arrhythmic drug therapy. Pharmacol. Ther. 1999; 84 (2): 207—31.
7. Gluba A., Bielecka A., Mikhailidis D., et al. An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. J. Hypertens. 2012; 30 (9): 1681—9.
8. Lopez B., Gonzalez A., Querejeta R. et al. The use of collagen-derived serum peptides for the clinical assessment of hypertensive heart disease. J. Hypertens. 2005; 23 (8): 1445—51.
9. Macias B., Fatela-Cantillo D., Jimenez L. et al. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. Med. Clin. (Barc). 2012; 138 (4): 139—44.
10. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F. et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation. 1997; 96 (4): 1180—4.

Поступила 19.05.13