

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИНГАЛИМОВА АЛЬФИЯ РАВИСОВНА

**Роль миокардиального фиброза и воспаления в развитии
фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших
операцию коронарного шунтирования**

3.1.20. Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор, академик РАН

Драпкина Оксана Михайловна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Воспалительный континуум в патогенезе послеоперационной фибрилляции предсердий.....	12
1.1.1. Патогенез, методы лабораторной и инструментальной диагностики миокардиального воспаления и фиброза в предоперационном периоде	13
1.1.2. Патогенез, методы лабораторной и инструментальной диагностики системного воспалительного ответа в интраоперационном периоде	23
1.1.3. Причины развития миокардиального воспаления в послеоперационном периоде	27
1.2. Эндомиокардиальная биопсия: место в диагностическом алгоритме миокардиального воспаления.....	28
1.3. Диастолическая дисфункция левого желудочка в стратификации риска развития ФП у пациентов, перенесших операцию КШ.....	29
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	32
2.1. Объем наблюдений и дизайн исследования.....	32
2.2. Методы исследования на разных этапах хирургического лечения.....	36
2.2.1. Сбор клинико-демографических данных и обследование до проведения операции КШ.....	36
2.2.2. Обследование на этапе выполнения операции КШ	39
2.2.3. Обследование после операции КШ в условиях кардиохирургической реанимации (1-2 сутки послеоперационного периода).....	42
2.2.4. Обследование после операции КШ в ближайшем послеоперационном периоде (до 7-10 дней) в условиях кардиохирургического отделения	42
2.3 Основные этапы биобанкирования.	44
2.4. Иммуноферментный анализ сывороточных маркеров фиброза и воспаления	47
2.5. Методы статистической обработки данных	48
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49

3.1. Основные характеристики пациентов	49
3.2. Характеристика показателей интраоперационного этапа	57
3.3. Результаты гистологического исследования ушек правого предсердия....	58
3.4. Результаты лабораторных исследований после операции КШ	66
3.5. Результаты контрольного эхокардиографического исследования на 7 сутки после операции	68
3.6. Результаты иммуноферментного анализа маркеров фиброза миокарда и системного воспаления	69
3.7. Результаты госпитального этапа лечения	71
3.8. Анализ факторов, ассоциированных с первично зарегистрированным пароксизмом ФП после операции КШ.....	72
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	80
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются одной из наиболее актуальных и важных проблем здравоохранения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. За последние десятилетия отмечается существенный прогресс в области диагностики и лечения ССЗ, однако, несмотря на это, доля болезней системы кровообращения в общей структуре смертности в РФ составляет более 56 %, а в мире – более 31%. В связи с чем, совершенствование методов диагностики и профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы по-прежнему остается чрезвычайно актуальной темой как для практического здравоохранения, так и для мирового научного сообщества [30].

Несмотря на активное развитие возможностей медикаментозной терапии ишемической болезни сердца (ИБС), хирургическая реваскуляризация миокарда (операция коронарного шунтирования) с 1967 года является эффективным методом лечения пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий [93]. Высокий уровень клинической эффективности и безопасности операции коронарного шунтирования (КШ) не вызывает сомнений, однако поиск новых способов профилактики послеоперационных осложнений, продолжается.

Открытым вопросом остается предупреждение развития послеоперационной фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов, не имеющих нарушений ритма в дооперационном периоде. При кардиохирургических вмешательствах у пациентов с клапанной патологией сердца ФП развивается в 30-50% случаев и ассоциируется с повышенным риском тромбоэмболических событий, прогрессированием сердечной недостаточности, возникновением кардиоэмболических инсультов, тем самым повышая раннюю и отсроченную летальность в послеоперационном периоде [111,64].

В настоящий момент в литературе имеется достаточно данных, описывающих связь послеоперационной ФП с имеющимися у пациентов

заболеваниями щитовидной железы (гипертиреоз, гипотиреоз), хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСН-нФВ) и сахарным диабетом 2 типа [4,10,11,33,40,60,62,121]. Однако, в клинической практике встречаются пациенты без вышеописанной сопутствующей патологии, у которых послеоперационный период осложнился развитием ФП. Именно данная группа пациентов представляет особый научный интерес.

Патогенез ФП, вне зависимости от основного заболевания, протекает по единому пути: воспаление – фиброз – ремоделирование и манифестация ФП (Рисунок 1).

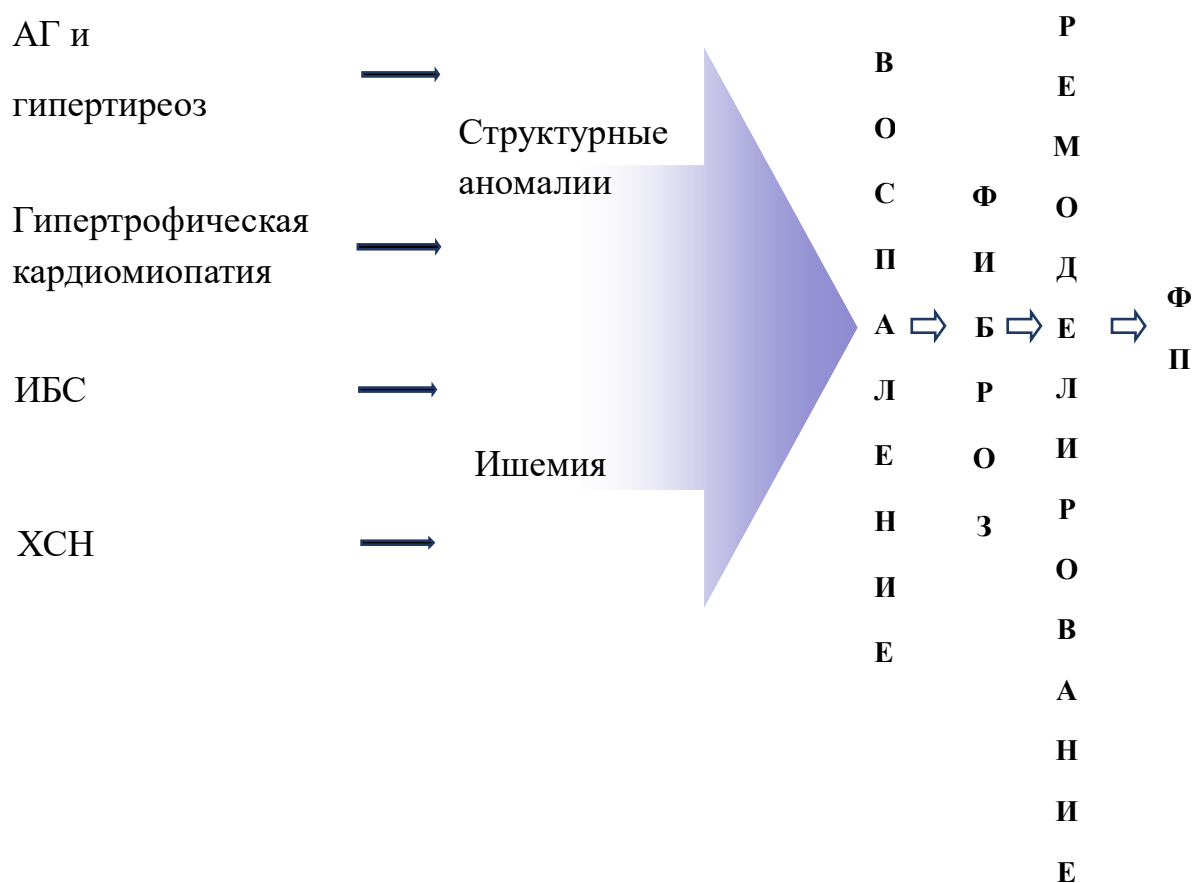


Рисунок 1 – Иллюстрация различных этиологических факторов, приводящих к единому пути развития фиброза и ФП (М. Шинас, А. Камм. Ведение фибрилляции предсердий: практический подход, 2022 г.)

Исследования последних десятилетий, направленные на изучение механизмов, способствующих возникновению ФП, добились определенных

успехов, отмечая немаловажную роль воспалительного процесса в миокарде [13,54,61,80]. Несмотря на широкий спектр проводимых инструментально-лабораторных методов исследования на каждом этапе хирургического лечения, их предиктивная способность в отношении послеоперационной фибрилляции предсердия остается дискуссионной. Высокая распространенность патологии и недостаточная чувствительность диагностических принципов стали причинами поиска новых стратегий обследования пациентов в рамках стратификации риска развития послеоперационной ФП.

Цель исследования

Изучить связь инструментальных, лабораторных и гистологических маркеров фиброза и воспаления с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования.

Задачи исследования

1. Провести анализ и сопоставить результаты инструментально-лабораторных методов исследования и клинико-anamнестические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, и в группе без фибрилляции предсердий.
2. Оценить и сопоставить предоперационный уровень биомаркеров сыворотки крови (галектин-3, фибронектин) у пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, и в группе без фибрилляции предсердий.
3. Оценить наличие и сопоставить выраженность миокардиального воспаления и фиброза в биоптатах ушек правого предсердия по данным гистологического исследования у пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, и в группе без фибрилляции предсердий.

4. Сопоставить до- и послеоперационные значения маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок и маркеров системной воспалительной реакции – нейтрофильно-лимфоцитарного отношения, тромбоцитарно-лимфоцитарного отношения, индекса системного воспаления) в группе пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, и в группе без фибрилляцией предсердий.

5. Определить независимые инструментальные, лабораторные и гистологические маркеры фиброза и воспаления, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования.

Научная новизна

Впервые в РФ изучена и определена ассоциация показателей системного воспаления периферической крови с ФП, развившейся на госпитальном этапе после операции КШ.

Впервые в РФ изучена ассоциация сывороточной концентрации фибронектина со структурным ремоделированием левого желудочка у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Дана комплексная и сравнительная оценка результатов лабораторных, инструментальных и гистологических методов диагностики миокардиального фиброза и воспаления у пациентов с низким хирургическим риском, перенесших операцию КШ.

Разработаны 2 многофакторные регрессионные модели для определения вероятности регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ на основании комбинации следующих факторов: структурное ремоделирование левого желудочка по типу концентрической гипертрофии, наличие умеренного или выраженного фиброза в ушке правого предсердия по результатам гистологического исследования, значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела $\geq 34,4$ мл/м².

Теоретическая и практическая значимость

Результаты проведенного исследования позволили определить концепцию, дополняющую существующую теорию возникновения и развития ФП после операции КШ. Названы дополнительные критерии, которые позволяют выявить пациентов высокого и низкого риска развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ. Разработанные в результате исследования многофакторные регрессионные модели, включающие структурное ремоделирование левого желудочка по типу концентрической гипертрофии, наличие умеренного или выраженного фиброза в ушке правого предсердия по результатам гистологического исследования, значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела $\geq 34,4$ мл/м² могут быть использованы в клинической практике для расчета шансов регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ, что в будущем может способствовать разработке комплексных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на минимизацию рисков развития ФП у пациентов, перенесших операцию КШ.

Методология и методы исследования

Работа представляет собой проспективное наблюдательное исследование с формированием 2 групп. Объект исследования – пациенты, которым в плановом порядке была выполнена операция КШ на базе кардиохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», в период с декабря 2020 по май 2022 гг. Протокол исследования одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России. Для решения задач научно-исследовательской работы использовалась совокупность следующих методов исследования: электрокардиография (ЭКГ), 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ), трансторакальное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), количественное определение в сыворотки крови биохимических маркеров (галектин-3, фибронектин, вЧСРБ), оценка НЛО, ИСВ,

ТЛО до и после операции, оценка наличия и степени выраженности миокардиального фиброза и воспаления в ушке ПП по результатам гистологического исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ФП, впервые зарегистрированная на госпитальном этапе после операции КШ независимо ассоциирована с выраженностью миокардиального фиброза в ушке ПП по данным гистологического исследования.
2. Сывороточные концентрации галектина-3, фибронектина и вчСРБ являются неинформативными для неинвазивного изучения степени миокардиального фиброза и воспаления у пациентов с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ.
3. Для пациентов с послеоперационной ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ характерны более высокие значения НЛО до операции и на 7 сутки после операции КШ, по сравнению с пациентами без ФП.
4. У пациентов низкого хирургического риска структурное ремоделирование миокарда ЛЖ по типу КГЛЖ и отношение объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м² независимо ассоциированы с впервые зарегистрированным пароксизмом ФП на госпитальном этапе после операции КШ.
5. Выявленные ассоциации между степенью миокардиального фиброза в ушке ПП и значениями показателей системной воспалительной реакции позволяют предполагать значимый вклад фиброза и воспаления в формировании ФП у данной категории пациентов.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов выполненного диссертационного исследования подтверждается репрезентативностью и достаточным объемом выборки, использованием корректных методов статического анализа и применением

современных методов лабораторного, гистологического и инструментального обследования пациентов, соответствующих цели и задачам исследования.

Апробация диссертации состоялась на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России 25.05.2023, протокол № 64/1.

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены в виде устных докладов на Международной научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Россия, г. Москва, 16-18 сентября 2020 г.), Всероссийской конференции «RUSSIA PREVENT 2022: Кардиология» (Россия, г. Москва, 29 сентября 2022 г.), XXX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Россия, г. Москва, 10 - 13 апреля 2023 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов "Российское кардиологическое общество – 60 лет на страже сердца" (Россия, г. Москва, 21 - 23 сентября 2023 г.), Международной научно-практической конференции кардиологов «Превентивная кардиология: от первичной профилактики до кардиореабилитации» (Республика Узбекистан, г. Ташкент, 23 - 24 октября 2023г.), постерного доклада на Российском национальном конгрессе кардиологов (Россия, г. Казань, 29 сентября - 1 октября 2022 г.).

Личный вклад автора

Непосредственное участие автора заключалось в формулировке основной цели и задач, разработке дизайна исследования, поиске и анализе данных отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертационной работы. Автором лично были произведены: набор участников в исследование, подписание информированных согласий, анализ медицинской документации, физикальное обследование, до- и послеоперационное лечение пациентов, заполнение индивидуальных карт; организация и участие в проведении дополнительных методов обследования: прижизненного патологоанатомического исследования, биобанкирования крови, 24-часового ХМ-ЭКГ. На основании полученных клинических, гистологических и инструментально-лабораторных

данных автор осуществил обработку, ввод результатов в электронную базу с последующим статистическим анализом, подготовил научные публикации, доклады и тезисы, включающие основные результаты исследования.

Публикация материалов исследования

По теме диссертации опубликованы 14 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 8 тезисов в российских сборниках трудов научных конференций и конгрессов.

Сведения о внедрении результатов исследования

Результаты исследования внедрены в работу кардиохирургического отделения №1 и №2 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах компьютерной верстки, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 147 источник, из которых 66 отечественных и 81 иностранных. Работа иллюстрирована 20 таблицами и 23 рисунками.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Воспалительный континуум в патогенезе послеоперационной фибрилляции предсердий

Согласно литературным данным, ФП после операции КШ чаще всего характеризуется кратковременными пароксизмами, возникающими в промежуток между 2 и 4 сутками послеоперационного периода. В последующем, переход пароксизмальной формы послеоперационной ФП в персистирующую форму происходит в 25% случаев в течение 5-10 лет [40].

На данный момент патогенез развития послеоперационной ФП до конца не изучен. Совокупность всех факторов, непрерывно повреждающих кардиомиоциты и активирующих воспалительный каскад в миокарде, условно можно разделить на 3 группы: дооперационные, интраоперационные и послеоперационные. С целью наилучшего отражения непрерывности и последовательности процесса воспаления в миокарде предложен термин «воспалительный континуум» в рамках патогенеза ФП, ассоциированной с операцией КШ (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Воспалительный континуум в патогенезе послеоперационной ФП

1.1.1. Патогенез, методы лабораторной и инструментальной диагностики миокардиального воспаления и фиброза в предоперационном периоде

В предоперационном периоде можно выделить 2 основные причины развития миокардиального воспаления:

1. ИБС, субстратом которой является атеросклеротическое поражение коронарных артерий – причина эндогенного воспаления (развивающегося в следствие окислительного стресса и хронической гипоксии миокарда).
2. Латентный (без декомпенсации и общевоспалительных изменений) миокардит – экзогенное воспаление миокарда, вызванное флагогеном (бактерией или вирусом, в том числе - коронавирусом, учитывая выполнение исследования в условиях пандемии COVID-19) [6,37,46];

Главной особенностью исследуемой группы пациентов является тяжелое, многососудистое поражение коронарного русла, перенесенные инфаркты миокарда (ИМ) в анамнезе, зачастую повторные, с развитием постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) в бассейнах нескольких артерий.

Как известно, ранним триггером атерогенеза служит повреждение эндотелия различными факторами, воздействующими со стороны просвета артерии. Эти же факторы обуславливают высвобождение синглетного кислорода, окисление липопротеинов низкой плотности и способствуют их проникновению в субинтимальное пространство [57].

Активированные кислородом эндотелиальные клетки продуцируют молекулы клеточной адгезии и хемокины. Это способствует прилипанию лейкоцитов, в особенности моноцитов, которые проникают в интиму, фагоцитируют окисленные липопротеины низкой плотности, потенцируя, тем самым, воспаление в сосудистой стенке [57].

Широкий спектр цитокинов контролирует все стадии атеросклероза и включает: семейство интерлейкинов (ИЛ), в частности, ИЛ-1, семейство факторов некроза опухоли (ФНО), хемокины, семейство трансформирующих ростовых

факторов- β , цитокины, ассоциированные с костной системой, а также матриксные металлопротеиназы (ММП), интерфероны и другие факторы роста [44].

Исследование CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study, 2017), подтвердило правомерность воспалительной теории атеротромбоза. У пациентов с хронически повышенной концентрацией СРБ в сыворотке крови, перенесших ИМ и получающих оптимальные дозы статинов, Канакинумаб (моноклональное антитело к интерлейкину-1 β), дозозависимо уменьшал уровень СРБ в сыворотке крови и снижал частоту повторных сердечно-сосудистых событий в сравнении с плацебо. Успех CANTOS указывает на путь, ведущий от инфламмосомы NLRP3 (цитозольный белок, Nod-подобный рецептор семейства NALP, основной компонент одноимённого типа инфламмосом) через IL-1 β к IL-6 как привлекательной мишени для дальнейших исследований и клинических разработок [70].

ИЛ-1 β был выбран не случайно, а ввиду его вовлечения в целый каскад механизмов, обуславливающих развитие атеротромботической бляшки, включая индукцию прокоагулянтной активности, стимуляцию адгезии моноцитов и лейкоцитов к эндотелиальным клеткам сосудов и рост гладкомышечных клеток сосудов. Один из важных механизмов, определяющий патогенный потенциал ИЛ-1, связан с его способностью индуцировать синтез ИЛ-6 [39].

В свою очередь, ИЛ-6, как воспалительный цитокин, вырабатывается макрофагами, Т- и В-лимфоцитами, а также клетками эндотелия коронарных артерий (КА) и кардиомиоцитами [57,96]. ИЛ-6 – единственный цитокин, непосредственно индуцирующий синтез белков острой фазы в гепатоцитах (в т.ч. СРБ и фибриногена). Еще в 1996г Aranki S.F. и соавт., обследовали 110 пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и выявили корреляцию между *174G/C* геном ИЛ-6, выраженной воспалительной реакцией и развитием послеоперационной ФП [123].

В исследовании Mohammadpanah M и соавт. (2020) сравнивался уровень экспрессии гена ИЛ-6 у пациентов-кандидатов на операцию КШ с контрольной группой без сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты анализа методом

полимеразной цепной реакции свидетельствовали, что средний уровень рибонуклеиновой кислоты ИЛ-6 у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий был значительно выше, чем в контрольной группе [128]. Индекс аугментации (AIP%), как независимый предиктор кардиоваскулярной смертности, так же был связан с повышением количества ИЛ-6 у здоровых людей в работе Paul Pettersson-Pablo и соавт. (2020) [126].

Ряд авторов отводят ведущую роль в развитии неспецифического воспаления ангиотензину II, который, помимо активации ИЛ-6, стимулирует синтез ФНО- α . ФНО- α , впервые идентифицированный в 1975г, согласно опытам Zuo S. и соавт. (2018), увеличивает спонтанное высвобождение Ca^{2+} , а также активирует передачу сигналов и может способствовать электрическому, структурному и сократительному ремоделированию предсердий, что является отличительным признаком молекулярной патофизиологии ФП [67]. В опытах на мышях повышенный уровень ФНО- α способствовал развитию предсердного фиброза, изменяя экспрессию гена коннексина-40 и, тем самым, увеличивая секрецию коллагена [132].

В ответ на выброс ФНО- α и ИЛ-6, гепатоцитами активируется синтез СРБ. Считается, что целевым уровнем вчСРБ является значение <2 мг/л, при котором воспаление в сосудистой стенке, скорее всего, отсутствует. Вместе с тем, уровень вчСРБ > 2 мг/л рассматривается как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных атеросклерозом и диктует назначение липидкорректирующей терапии статинами, которые в свою очередь, обладают противовоспалительным действием, снижая концентрацию СРБ [57].

В работе Григориади Н.Е. (2014) уровень СРБ был достоверно выше у пациентов с ИБС и ФП, в сравнении со здоровыми лицами [18]. Жуйкова Т.А. (2014) продемонстрировала, что увеличенное содержание СРБ в плазме крови больных до операции КШ, оказывает неблагоприятное влияние на скорость прогрессирования системного атеросклероза [26]. В то время как Şaşkın Н. С и соавт. (2016) показал, что СРБ и средний объем тромбоцитов явились

независимыми предикторами аритмии при кардиохирургических вмешательствах [88].

В отличие от других маркеров воспаления, анализ СРБ чувствителен, полностью автоматизирован и надежен, становясь простым инструментом для оценки системного воспалительного процесса. «Центр Соединенных штатов Америки (США) по контролю и профилактике заболеваний и Американская Ассоциация Сердца (CDC/АНА) рекомендует определение концентрации СРБ в сыворотке крови как наиболее благоприятного для использования в клинической практике, по сравнению с другими маркерами воспаления» [100].

В работе Shervin Ziabakhsh-Tabari и соавт. (2008), в которую было включено 54 пациента, оценивался уровень ИЛ-6 и СРБ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий перед операцией КШ. ФП развилась в 20,4% случаев, и ассоциировалась с повышенным уровнем ИЛ-6 [147].

С другой стороны, исследование CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) было «прекращено из-за своей бесполезности», так как Метотрексат не оказал влияния ни на уровень ИЛ-6, ни на содержание СРБ у 7 тысячи пациентов со стабильной ИБС. В связи с чем, имеющиеся на данный момент данные не могут позволить рекомендовать использование противовоспалительных лекарственных средств с целью снижения рисков ССЗ [102].

Как уже было сказано ранее, под действием провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ФНО- α , макрофагами, локализованными в атеросклеротической бляшке, продуцируются ММП нескольких типов.

ММП – это семейство Са- и Zn-зависимых эндопептидаз, способных модифицировать все компоненты экстрацеллюлярного матрикса, а также многие нематриксные молекулы. На основании первичной структуры, субстратной специфичности и клеточной локализации ММП разделяют на три группы, включающие шесть подсемейств [44]. Секретируемые тканевые пептидазы: коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и ММП-13), желатиназы (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10 и ММП-11), мальтризин (ММП-7),

макрофагальная металлоэластаза (ММП-12) и мембранно-связанные эндопротеиназы ММП-14, ММП-17, ММП-25 и ММП-26 [25]. Наиболее изученными ММП в контексте ишемической болезни сердца и ФП являются ММП-9, ММП-7 и ММП-3, играющие также ключевую роль в стабилизации бляшки и развитии миокардиального фиброза в предсердиях [18,26]. Так, в исследовании Рубаненко А.О. и соавт. (2018) наличие G аллеля ММП-9 A820G достоверно ассоциировалось с развитием послеоперационной ФП у пациентов в возрасте > 65 лет [16].

Повышенный уровень матрилизина (ММП-7) наблюдался в плазме крови у пациентов с атеросклерозом, по сравнению со здоровыми пациентами в контрольной группе [101]. В то время как Иванощук Д.Е. и соавт. (2018) отметили «8-кратное статистически значимое увеличение уровня экспрессии ММП-9 ($p < 0,001$) в нестабильных атеросклеротических бляшках дистрофически-некротического вида», а в молодых стабильных атеромах коронарных артерий повышение концентрации ММП-3 и снижение активности тканевого ингибитора металлопротеиназ (ТИМР-1) [2].

Одним из последних направлений в рамках исследования атерогенеза стало изучение роли белка Нетрина-1. Однако данные, полученные в исследованиях, противоречивы. Согласно исследованию Van Gils JM. и соавт. (2012), Нетрин-1 может способствовать развитию атеросклероза, подавляя миграцию пенистых клеток к лимфатическим узлам, попадая в ловушку атеросклеротической бляшки и тем самым способствуя ее развитию и нестабильности [139]. Так, Ramkhelawon B. и соавт. (2014) показали, что адипоциты способны продуцировать большое количество Нетрина-1, способствуя удержанию макрофагов, хроническому воспалению и развитию инсулинорезистентности [107]. В то же время Claro V. и соавт. (2020) выявили, что уровень Нетрина-1 в плазме обратно коррелирует с воспалением в артериальной стенке, а также с общим объемом бляшек. Скорее всего, это связано с тем, что про- и противовоспалительные эффекты белка зависят от его временной и пространственной экспрессии. Нетрин-1, полученный из эндотелия, играет защитную роль, в то время как изоформа,

секретируемая в атеросклеротической бляшке макрофагами, обладает проатерогенным эффектом [81]. В любом случае, истинная роль двух изоформ нейтрина-1 в разных типах клеток в контексте атеросклероза требует дополнительного изучения.

При дальнейшем развитии атеросклеротического процесса коронарный кровоток снижается и развивается дефицит кислорода в миокарде. Пораженные клетки переходят на гораздо менее эффективный, анаэробный, путь метаболизма, с синтезом и продукцией лактата во внеклеточную среду, тем самым, закисляя ее [57].

Развитие ацидоза сопряжено с денатурацией белка и активацией внутриклеточных протеаз, повышающих риск разрушения клеточной мембраны (перекисное окисление липидов) и высвобождением внутриклеточных макромолекул в межклеточное пространство. Так как иммунная система незнакома с внутриклеточными макромолекулами, иммунологическая толерантность к ним отсутствует. Иммунная система активируется, происходит дальнейшее повреждение клетки и продолжается воспалительный процесс [28]. Поскольку атеросклероз – прогрессирующее заболевание, можно предположить корреляцию между уровнем маркеров воспаления и выраженностью атеросклеротического процесса в коронарных артериях. Например, в работе Soltan G. и соавт. (2020) у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом отмечалась тенденция к увеличению сывороточной концентрации галектина-3 в зависимости от количества вовлеченных коронарных артерий [134].

В работе Falcone C. и соавт. (2011) у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом отмечалась тенденция к увеличению сывороточной концентрации галектина-3 в зависимости от количества вовлеченных коронарных артерий. Пациенты с ИБС и поражением трех сосудов имели более высокие уровни галектина-3, чем пациенты с поражением одного или двух сосудов (17,39 нг/мл против 9,18 нг/мл, $p = 0,058$) [91]. В исследовании Драпкиной О.М. и соавт. (2017) отмечалась «положительная корреляционная связь между уровнем

галектина-3 и функциональным классом стенокардии напряжения у пациентов с метаболическим синдромом» [23].

Завершающим этапом хронического воспалительного процесса в миокарде является ремоделирование сердца вследствие развития миокардиального фиброза. Через несколько секунд после нарушения коронарной перфузии снижается концентрация креатинфосфата и АТФ, в связи с чем в клетках повышается концентрация неорганического фосфора, ингибирующая сократимость миокарда. Неспособность адаптироваться к окислительному стрессу, вызванному активными формами кислорода, приводит к развитию профибротического состояния, вызывая функциональные и структурные изменения в клетках [65]. Данный процесс подвержен влиянию многочисленных гуморальных факторов. Воспалительные сигналы (ФНО- α , ИЛ-6) приводят к гипертрофии кардиомиоцитов и к снижению сократительной способности миокарда.

В настоящее время стандартом верификации фиброза в миокарде является эндомиокардиальная биопсия с гистологическим анализом ткани миокарда, при котором оценивается объемная фракция коллагена I и III типов. Методом световой микроскопии в миокардиальной ткани описывают «крупно- и мелкоочаговый, диффузный, перимускулярный, периваскулярный кардиосклероз, плексиморфный фиброз-оплетку» [1].

В рамках проведения операции КШ наиболее безопасным для пациента является исследование ткани ушка ПП, взятого на этапе подключения аппарата искусственного кровообращения (ИК).

В работе Зарубиной Е.Ю. (2005), в группе пациентов с ФП после операции КШ в миокарде ушек правого предсердия в 100% случаев наблюдался значительный интерстициальный фиброз и выраженные изменения миофибрилярного аппарата клетки, вплоть до миолиза [27]. Вышеописанные результаты сопоставимы с данными исследования Григориади Н.Е. (2014), в котором фиброзные и воспалительные изменения в миокарде ушек ПП «прогрессивно увеличивались в группах от идиопатической ФП к ФП в сочетании с ИБС и АГ». Дополнительно было выполнено иммуногистохимическое

исследование, по данным которого в группах с ФП в миокарде ушек правого предсердия наблюдалось увеличение содержания ФНО- α , TGF- β 3, MMP-9, TIMP-1 и NF κ B [18].

Несмотря на то, что в подавляющем большинстве исследований образцы для оценки фиброза, как субстрата ФП, были получены из правого предсердия, и только в нескольких исследованиях изучали ткань левого предсердия (ЛП), некоторые авторы показали наличие диффузного фиброза миокарда на основании результатов аутопсий правого желудочка [52,112,143]. Такие наблюдения характеризуют фиброз миокарда как генерализованный процесс.

В исследовании Goette A. и соавт. (2002) методом регрессионного анализа выявили, что «при объеме фиброза < 13,8% у 16% пациентов в послеоперационном периоде после кардиохирургической операции развилась ФП; при объеме фиброза 13,9-23% – у 21% больных, а при объеме фиброза > 23% – у 33% больных» [85].

С целью поиска альтернативы эндомиокардиальной биопсии ведется активная работа по разработке и изучению неинвазивных методов диагностики миокардиального фиброза: «технология МРТ сердца с контрастированием позволяет визуализировать миокард предсердий у пациентов с впервые выявленной ФП и у лиц, перенесших интервенционные вмешательства» [3].

В то время как начальным признаком миокардиального фиброза на ЭхоКГ может быть нарушение диастолической функции ЛЖ, ассоциированной с эпикардиальным ожирением (толщиной эпикардиальной жировой ткани ≥ 7 мм) [19,119].

Установлено также, что метод вольтажного электроанатомического картирования (ВЭК) позволяет оценить степень выраженности фиброза путем определения низковольтного (<0,5 мВ) сигнала. В исследованиях по изучению результатов катетерной абляции было доказано, что размер низковольтных зон, превышающий 30% от площади ЛП, является сильным предиктором рецидива ФП [47,99].

Особый интерес представляет диагностика биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. К ним относятся: «карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (PICP), который образуется при внеклеточном превращении проколлагена I типа в фибриллярный коллаген I», и N-концевой пропептид проколлагена III типа (PINP), образующийся при внеклеточном превращении проколлагена III в фибриллярный коллаген III. Маркером деградации коллагена служит PICP, маркером активности фибробластов – трансформирующий фактор роста $\beta 1$, а маркерами угнетения деградации коллагена – тканевые ингибиторы ММП-1.

При этом только для PICP и PINP есть доказательства, указывающие на связь между объемом коллагена, полученным при гистологическом исследовании биопсий миокарда и их сывороточными концентрациями [24,74].

Так, в исследовании, проведенном Rizvi F. и соавт. (2020), сообщается о повышенном предоперационном уровне N-концевого пропептида проколлагена III типа и карбокситерминального пропептида проколлагена I типа у пациентов с ФП, развившейся после операции КШ, по сравнению с пациентами без ФП, который коррелировал со степенью фиброза предсердий [108].

В проспективном когортном исследовании CHS (Cardiovascular Health Study), «исследовавшем в течении 8,8 лет 2935 пациентов старшей возрастной группы, определялась плазменная концентрация PINP и TCF- β . Средняя концентрация TCF- β была определена у 1538 пациентов (из них 408 пациентов с ФП) и составила 4703,3 пг/мл, однако установить связь уровня TCF- β с риском развития ФП не удалось. В отношении второго маркера, PINP, отмечена нелинейная корреляция между сывороточной концентрацией и риском развития ФП». Так же была отмечена значимая ассоциация TIMP-1, TCF- β и MMP-1 с объемной фракцией интерстициального коллагена у пациентов с ФП и ишемической кардиомиопатией [79].

Упомянутый ранее галектин-3 также играет важную роль в развитии структурно-функционального ремоделирования миокарда на молекулярном уровне. Галектин-3 – β -галактозид-связывающий лектин, «являющийся мощным

фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвующий в развитии фиброза в миокарде, легких, почках, печени с развитием соответствующих патологических состояний». Согласно литературным данным отмечено, что высокая концентрация галектина-3 выявлена в сыворотке крови у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и стала предиктором смертности у данной группы пациентов [117]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drug Administration) в 2010 году одобрило использование галектина-3 в клинической практике как валидного биомаркера фиброза и воспаления [68]. В исследовании Hernández-Romero. и соавт. (2017), уровень галектина-3 в сыворотке крови был значимо ассоциирован со степенью выраженности миокардиального фиброза в предсердиях у 100 пациентов, подвергшихся кардиохирургическому вмешательству [92].

Еще одним перспективным маркером фиброза миокарда может стать фибронектин — главный адгезивный гликопротеин внеклеточного матрикса (ВКМ) и фибробласта.

Фибронектин участвует во многих биологических процессах в организме человека, таких как свертываемость крови, воспаление, фагоцитоз, синтез коллагена и регенерация. Описаны две формы фибронектина — тканевой (нерастворимый) и плазменный (растворимый). Плазменный содержится в цереброспинальной жидкости и плазме крови. Тканевой содержится во внеклеточном матриксе почти всех клеток и синтезируется эпителиальными клетками, фибробластами или эндотелиоцитами. Фибронектин опосредует сборку коллагена I, III типов, молекул ВКМ и миофибрилл, а также связывает протеогликаны, коллаген и интегрины, [38].

Фибронектин был назван «главным организатором» сборки молекул ВКМ и является одним из первых белков ВКМ, откладывающихся в участках, предрасположенных к атеросклерозу, и предполагается, что он играет роль в образовании атеросклеротических поражений.

Так, исследование, опубликованное более 30 лет назад (Глухова М.А. и соавт, 1989), показало, что экспрессия фибронектина была повышена в стенках сосудов с участками атеросклеротических поражений, в связи с чем, авторы предположили роль фибронектина в развитии атеросклероза [90].

Корреляция между повышенным уровнем плазменного фибронектина и повышенным риском развития атеросклероза дискуссионна, она была продемонстрирована в некоторых исследованиях, но также была опровергнута в других [72,114,116].

Также в настоящее время имеются лишь немногочисленные данные об ассоциации уровня растворимого фибронектина с риском регистрации и возникновения ФП [38]. В исследовании Canrolat U. и соавт. (2015) были представлены данные о том, что у пациентов с пароксизмальной формой ФП концентрация растворимого фибронектина значимо выше, чем у здоровы добровольцев. Также уровень фибронектина в сыворотке коррелировал с объемом ЛП/ППТ, в связи с чем, высказано предположение, что фибронектин является предиктором структурного ремоделирования ЛП [71,103].

В экспериментальном исследовании с монокроталин-индуцированным фиброзом миокарда у животных отмечено, что уровень фибронектина был статистически значимо выше в группе с ФП [130]. Однако данных, подтверждающих корреляцию между концентрацией фибронектина и риском развития послеоперационной ФП, в современной литературе не представлено.

1.1.2. Патогенез, методы лабораторной и инструментальной диагностики системного воспалительного ответа в интраоперационном периоде

В настоящее время «золотым стандартом» реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий является операция КШ [93].

При этом «использование аппарата ИК, ввиду контакта крови во время операции с чужеродными поверхностями экстракорпорального контура, вызывает

активацию системы комплемента, травматизацию форменных элементов крови, гипероксией и гипотермией, транслокацией эндотоксинов в кровь через ишемизированную стенку кишечника на фоне централизации кровотока, а также повреждением тканей операционного поля, в связи с чем, АИК рассматривается в качестве основной причины развития системной воспалительной реакции» [20]. «В совокупности эндотоксины, компоненты комплемента, прооксиданты и погибшие клетки запускают системный воспалительный ответ, в связи с чем высвобождаются большое количество медиаторов, в том числе цитокины, индуцирующие дополнительный каскад гуморальных и клеточных реакций» [17].

Послеоперационное повышение уровня СРБ у кардиохирургических пациентов может отражать степень развития системного воспалительного процесса с источником в перикардальном пространстве, а также быть предиктором развития ФП. В то время как после операции коронарного шунтирования с использованием ИК, значения ИЛ-6 были существенно выше у пациентов с впервые зарегистрированной ФП, чем в группе больных без нарушения ритма [8].

В условиях практической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии особый интерес представляет изучение показателей системного воспалительного ответа периферической крови (НЛО, ТЛО, ИСВ) в рамках стратификации риска развития ФП. Преимуществом использования данных биомаркеров является возможность их рутинного использования, без необходимости задействования дополнительных ресурсов.

Среди пациентов с острым коронарным синдромом, повышение НЛО ассоциировалось с увеличенным риском госпитальной летальности. Согласно литературным данным, увеличение НЛО может «отражать активность воспалительного процесса, атеросклероза и наличие нестабильных бляшек». «Активированные циркулирующие нейтрофилы выделяют мембранные микрочастицы, которые обладают провоспалительными свойствами, включая активацию эндотелиальных клеток и индукцию генов цитокинов» [80].

В исследовании Abdullah Özer. и соавт. (2018), высокое значение НЛО коррелировало с развитием ФП после операции КШ [137]. В то время как в работе Kevin J. Walsh. и соавт. (2017), у пациентов, перенесших обширные внесердечные торакальные операции, в отличие от кардиохирургических операций, не было выявлено доказательств того, что предоперационное или раннее послеоперационное значение НЛО связано с развитием послеоперационной ФП [109].

Другой маркер системного воспаления, ТЛО, так же был ассоциировано с развитием ФП после операции КШ в работе Gungor H и соавт. (2017). Используя модель многомерной логистической регрессии с методом обратного исключения, возраст и ТЛО являлись независимыми предикторами ФП после операции КШ ($p < 0,001$ и $p = 0,005$ соответственно). Уровень ТЛО $> 119,30$ предсказывал послеоперационную ФП с чувствительностью 64% и специфичностью 56% (AUC 0,634, $p = 0,01$) [73].

Помимо системного воспаления, во время операции КШ имеет место местная воспалительная реакция. Пережатие аорты при проведении операции с использованием аппарата ИК приводит к тому, что кислородный резервуар миокарда истощается в течение 8 секунд, происходит сдвиг с аэробного на анаэробный гликолиз с истощением запаса аденозинтрифосфата, аденозиндифосфата и креатинкиназы за следующие 15 минут, а при длительности ишемии миокарда более 45-60 минут в условиях нормотермии, пережатие аорты приводит к снижению запасов аденозинтрифосфата на 90%.

Следует отметить, что специализированные клетки проводящей системы сердца прекращают функционировать раньше и восстанавливаются позже, чем кардиомиоциты. Для них характерен длительный период «оглушения», что является причиной периоперационных нарушений ритма и проводимости [66].

Описанные факторы являются основными причинами развития окислительного стресса в миокарде. Окислительный стресс объясняется повышением содержания внутриклеточного кальция, повышением уровня

митохондриальных каспаз, ухудшением межклеточных щелевых контактов и сокращения рефрактерного периода кардиомиоцитов [53,73].

Значительную роль в развитии окислительного стресса играет супероксиддисмутаза (СОД). СОД, как антиоксидантный фермент, вместе с каталазой и другими биомаркерами защищают организм от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов.

В исследовании Рубаненко О.А. и соавт. (2020) отмечено предоперационное повышение СОД, что свидетельствует об интенсивности перекисного окисления липидов у пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Однако, после операции отмечалось снижение концентрации СОД, отражающий высокий уровень окислительного стресса в ходе операции и свидетельствовало об усиленном потреблении фермента у больных ИБС. При сравнении показателей окислительного стресса между группами без ФП и с ФП в послеоперационном периоде, концентрация СОД оказалась выше в группе с ФП на 51,6% ($p=0,0001$) [31]. В то же время длительное употребление продуктов, богатых антиоксидантами было связано со снижением частоты развития ФП [124].

Дополнительным фактором риска развития ФП является интраоперационная анемия. Кровопотеря, особенно остро развившаяся, вызывает активацию адренергической системы и является еще одной причиной ишемического повреждения кардиомиоцитов предсердий и проводящей системы сердца.

В настоящее время основным способом защиты миокарда при кардиохирургических операциях с использованием ИК является методика кардиopleгии – фармакологически вызванная остановка сердца (часто в сочетании с его охлаждением). Основная цель защиты миокарда – предотвращение обратимой постишемической дисфункции деятельности сердца (феномен «оглушения» миокарда) и необратимого повреждения кардиомиоцитов, которые являются следствием ишемии миокарда и/или повреждения по типу ишемии-реперфузии [66]. Однако применение кардиopleгии не может полностью предохранить миокард от глобальных ишемических повреждений; более того,

методика кардиopleгии совершенно неприменима при реваскуляризации без использования аппарата ИК (off-pump).

1.1.3. Причины развития миокардиального воспаления в послеоперационном периоде

Следующим этапом ведения пациента после операции КШ является наблюдение и лечение в условиях кардиохирургической реанимации. Пациенты, перенесшие операцию КШ, в раннем послеоперационном периоде требуют назначения инотропных препаратов. Чаще всего в практике используется комбинация Добутина с другими катехоламинами (Норадреналин, Адреналин).

Гемодинамические эффекты Дофамина и Добутина зависят от дозы. «Вазопрессорный (α 1-ергический эффект) проявляется в дозах, превышающих 5 мкг/кг/мин. Высокие дозы (более 10 мкг/кг/мин) обычно применяют при выраженной артериальной гипотензии. Однако при этом наблюдается выраженное повышение потребности миокарда в кислороде (за счет избыточного кардиотонического β 1-ергического эффекта), с чем связывают описанные некоторыми исследователями случаи развития некрозов миокарда» [25].

Помимо продолжающегося реперфузионного повреждения и действия инотропных препаратов, большую роль в развитии ФП играют активация симпатической нервной системы, электролитные и метаболические нарушения. В послеоперационном периоде отмечается повышенный тонус симпатической нервной системы, на что указывает увеличение частоты сердечных сокращений и общего количества предсердных экстрасистол, которые часто предшествуют послеоперационной ФП [75]. Так же повышенная концентрация норадреналина в крови у пациентов независимо связана с возникновением ФП [133]. В то же время пери- и послеоперационное использование β -блокаторов, статинов, Амиодарона и Пропафенона снижает частоту возникновения ФП после кардиохирургических вмешательств [15,75].

1.2. Эндомиокардиальная биопсия: место в диагностическом алгоритме миокардиального воспаления

Учитывая выполнение исследования в условиях пандемии COVID-19 (COrona VIRus Disease 2019), еще одной возможной причиной предоперационного воспалительного процесса в миокарде, может быть перенесенный (с исходом в миокардиальный фиброз) или вялотекущий миокардит [82,83]. В настоящее время диагноз «Миокардит» устанавливается согласно гистологическим (Далласские критерии), иммуногистохимическим и иммунологическим критериям [36].

В исследовании Шелемехова А.Е. и соавт. (2019) пациентам с идиопатической ФП во время проведения радиочастотной абляции (РЧА) была выполнена биопсия эндомиокарда из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Степень активности воспаления и выраженности фиброза оценивалась с использованием полуколичественных гистологических критериев, предложенных для оценки морфологических изменений при воспалительной кардиомиопатии. В результате, среди 101 пациента с единственным признаком заболевания сердца в виде ФП, гистологические критерии активного лимфоцитарного миокардита были выявлены у 39 человек (38,6%). Так же, у всех пациентов воспалительные изменения были ассоциированы с наличием вирусных антигенов в миокарде [32].

Учитывая эпидемиологическую обстановку в мире, все чаще появляются данные о манифестации миокардита на фоне заражения SARS-CoV-2, в то время как отсутствие данных о прямой связи с перенесенной вирусной инфекцией, специфической клинической картины и патологических изменений на ЭКГ и ЭхоКГ не позволяют заподозрить манифестацию воспалительного процесса в миокарде, а самопроизвольное выздоровление полностью исключает дальнейший диагностический поиск в этом направлении.

1.3. Диастолическая дисфункция левого желудочка в стратификации риска развития ФП у пациентов, перенесших операцию КШ

Диастолическая функция (ДФ) ЛЖ определяется как «способность желудочка раскручиваться и наполняться до нормального конечного диастолического объема (КДО) во время физической нагрузки и в состоянии покоя при давлении в предсердии, не превышающем 12 мм рт.ст.» [48]. В норме ДФ зависит от скорости активного расслабления и растяжимости (комплаенса) миокарда ЛЖ, наличия в сердечной мышце участков фиброза, ишемии, некроза или воспаления, эластичности листков перикарда; эффективности сокращений предсердий [35].

Длительный анамнез ИБС, перенесенные ИМ с формированием ПИКС могут быть причиной нарушения релаксации миокарда за счет увеличения жесткости мышечного и интерстициального компонентов [21]. Прогрессирование диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, в свою очередь, сопряжено с повышением риска развития ФП [22].

Критериями ДД по данным тканевого доплеровского исследования являются:

- септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана (e' септ.) <7 см/с,
- латеральная скорость фиброзного кольца митрального клапана (e' латер.) <10 см/с,
- отношение максимального скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана (МК) в раннюю диастолу (E/e') >14 ,
- индексированный объем левого предсердия >34 (мл/м²),
- систолическая скорость трикуспидальной регургитации (м/с) $>2,8$ м/с,
- отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A) соответственно типам ДД.

Ограничениями при оценке состояния ДФ ЛЖ по данным ЭхоКГ являются:

- Недостаточность МК выше 2 степени;
- Недостаточность аортального клапана выше 2 степени;
- Тахикардия с ЧСС > 100 уд/мин;
- Ритм ФП на момент исследования;
- Стеноз МК [50].

В настоящее время в литературе имеется достаточно данных о положительном влиянии операции коронарного шунтирования на систолическую функцию ЛЖ за счет восстановления функции "гибернарованного" миокарда и улучшения инотропной характеристики сердца [49,56]. В то время как результаты исследований, оценивающих показатели ДФ ЛЖ у пациентов в дооперационном периоде и после операции хирургической реваскуляризации миокарда, противоречивы.

Так, в исследовании Ashes С.М. с соавт. (2014) ДД имела место у 81% пациентов до операции КШ. У 31% пациентов было отмечено ухудшение ДФ ЛЖ после операции с использованием аппарата ИК, что являлось независимым предиктором развития послеоперационной ФП, совместно с возрастом пациентов ≥ 65 лет [86]. Xie J. с соавт. (2021), напротив, отметил постепенное восстановление ДФ ЛЖ через 1 мес и 3-6 мес после операции КШ. Так же была обнаружена корреляция между значениями ДФ ЛЖ и концентрацией натрийуретического пептида (NT-proBNP) [135]. Похожие результаты были отмечены в исследовании Rowlens M Melduni. с соавт. (2011), в котором развитие или сохранение ДД ЛЖ после хирургической реваскуляризации миокарда названы мощным независимым предрасполагающим субстратом для инициации ФП [87].

Механизмы развития и сроки восстановления функции «гибернарованного» миокарда до конца еще полностью не изучены. Условно можно выделить следующие формы «гибернарованного» миокарда: острую, подострую и хроническую. «При условии восстановления функции миокарда сразу или в ранние сроки после успешной реваскуляризации миокарда можно диагностировать острую форму «гибернарованного» миокарда. При подострой

форме улучшение перфузии «оглушенного» миокарда может происходить в течение нескольких недель, в то время как восстановление функции миокарда в течение года после реваскуляризации миокарда диагностируется хроническая форма «гибернированного» миокарда» [22].

В работе Бокерия Л.А. с соавт. (2002) только через 6 месяцев после трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с КШ отмечено наиболее выраженное и достоверное улучшение перфузии «гибернирующего» миокарда [7].

Отсутствие положительной динамики показателей ДФ ЛЖ после реваскуляризации миокарда наталкивает на мысль о преобладании фиброзного компонента миокарда над «гибернированным». Повышенная жесткость миокарда ЛЖ у пациентов, у которых не отмечено восстановление ДФ ЛЖ в раннем послеоперационном периоде, в свою очередь, может быть причиной перегрузки объемом и/или давлением ЛП и привести к его ремоделированию, к структурной и электрофизиологической неоднородности его ткани, и как следствие, к развитию ФП.

Резюме

Таким образом, в настоящее время проведено большое количество научных исследований, посвященных изучению роли фиброза и воспаления в патогенезе ФП, ассоциированной с операцией КШ. Однако нет единой точки зрения о том, какой из показателей является наиболее диагностически значимым в рамках стратификации риска развития послеоперационной ФП, в связи с чем, вопрос поиска новых стратегий обследования данной группы пациентов, остается открытым как для фундаментальной науки, так и для практической кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем наблюдений и дизайн исследования

Настоящая работа выполнена на базе кардиохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» и ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" МЗ РФ в период с октября 2020 г. по май 2022 г. В исследование были включены 80 участников, среди которых 19 пациентов с впервые зарегистрированной ФП в госпитальный период (до 10 суток) после операции КШ (основная группа), и 61 пациент, у которых в послеоперационном периоде не была зарегистрирована ФП (группа сравнения). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава РФ №02-04/20 от 19.03.2020.

Предварительное обследование и набор пациентов

На этапе скрининга пациентам предоставлялась полная информация о целях и методах исследования, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в научно-исследовательской работе, на обработку персональных данных и биобанкирование крови.

Оригинал подписанного информированного согласия находится на хранении в индивидуальной папке каждого пациента. Конфиденциальность персональных данных пациентов была обеспечена использованием индивидуальных буквенно-цифровых кодовых номеров для идентификации пациентов в компьютерной базе данных. В случае выявления критерия невключения, несоответствия критериям включения или отказа пациента от дальнейшего участия в исследовании, пациент выбывал из протокола на любом этапе.

В соответствии с поставленными задачами при отборе пациентов был введен ряд ограничений – критерии включения и невключения.

Критерии включения в исследование:

1. Наличие стабильной ИБС III-IV функционального класса (ФК);
2. Госпитализация с целью проведения операции КШ на момент включения в исследование;
3. Наличие показаний и отсутствие противопоказаний для проведения операции КШ;
4. Возраст старше 18 лет;
5. Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

1. Наличие любой формы ФП в анамнезе или развитие ФП до проведения операции КШ (отсутствие ФП фиксировалось на ЭКГ перед операцией КШ; по данным анамнеза и предшествующей медицинской документации; по результатам амбулаторно выполненного 24-часового ХМ-ЭКГ);
2. Наличие клапанной патологии сердца тяжелой степени, требующей хирургической коррекции;
3. Наличие ХСН-нФВ по данным ЭхоКГ;
4. Наличие сахарного диабета 1 и 2 типа;
5. Нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз);
6. Наличие обострения хронических заболеваний или острых воспалительных заболеваний в течение 2-х недель до включения в исследование по данным опроса;
7. Выполнение операции КШ в экстренном порядке на фоне острого коронарного синдрома;
8. Ранние сроки перенесенного ИМ (менее 30 дней до госпитализации).

До операции КШ пациенты принимали оптимальную медикаментозную терапию ИБС: бета-блокаторы, статины, нитраты, препараты для специфического и активного ингибирования агрегации тромбоцитов; по показаниям иАПФ/БРА, антагонисты кальция, антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Показания к хирургической реваскуляризации миокарда в плановом порядке выставлялись на основании клинических рекомендаций [43].

Всем пациентам, включенным в исследование, была выполнена операция КШ по общепринятой методике: шунтирование передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ПМЖВ ЛКА) с помощью левой внутригрудной артерии (ЛВГА) - (МКШ); аортокоронарное шунтирование (АКШ) огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА), ветви тупого края (ВТК), правой коронарной артерии (ПКА), диагональной ветви (ДВ), иногда интермедиарной артерии (ИМА) с помощью аутотрансплантатов (аутовена, лучевая артерия, иногда правая внутригрудная артерия). Во время пережатия аорты защита миокарда осуществлялась при помощи кровяной кардиopleгии в условиях нормотермии. После формирования дистальных анастомозов аутотрансплантатов с коронарными артериями осуществлялось снятие поперечного зажима. На боковом отжатию восходящего отдела аорты производилось формирование проксимальных анастомозов аутотрансплантатов с аортой, на фоне искусственного кровообращения в параллельном режиме и восстановленной сердечной деятельности. Затем происходило отключение ИК и ушивание послеоперационной раны.

Впервые зарегистрированным пароксизмом ФП считался эпизод аритмии с характерными ЭКГ-признаками, продолжавшийся не менее 30 секунд [63,97], в 3 временных промежутках:

1. На прикроватном кардиомониторе, в условиях кардиохирургической реанимации (КХР), 1-2 сутки после операции КШ;
2. На участке записи ЭКГ при появлении симптомов ФП (до 10 суток после операции КШ в условиях кардиохирургического отделения (КХО));
3. На 24-часовом ХМ-ЭКГ на 7-10 сутки (перед выпиской) после операции КШ (с целью диагностики бессимптомной ФП).

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

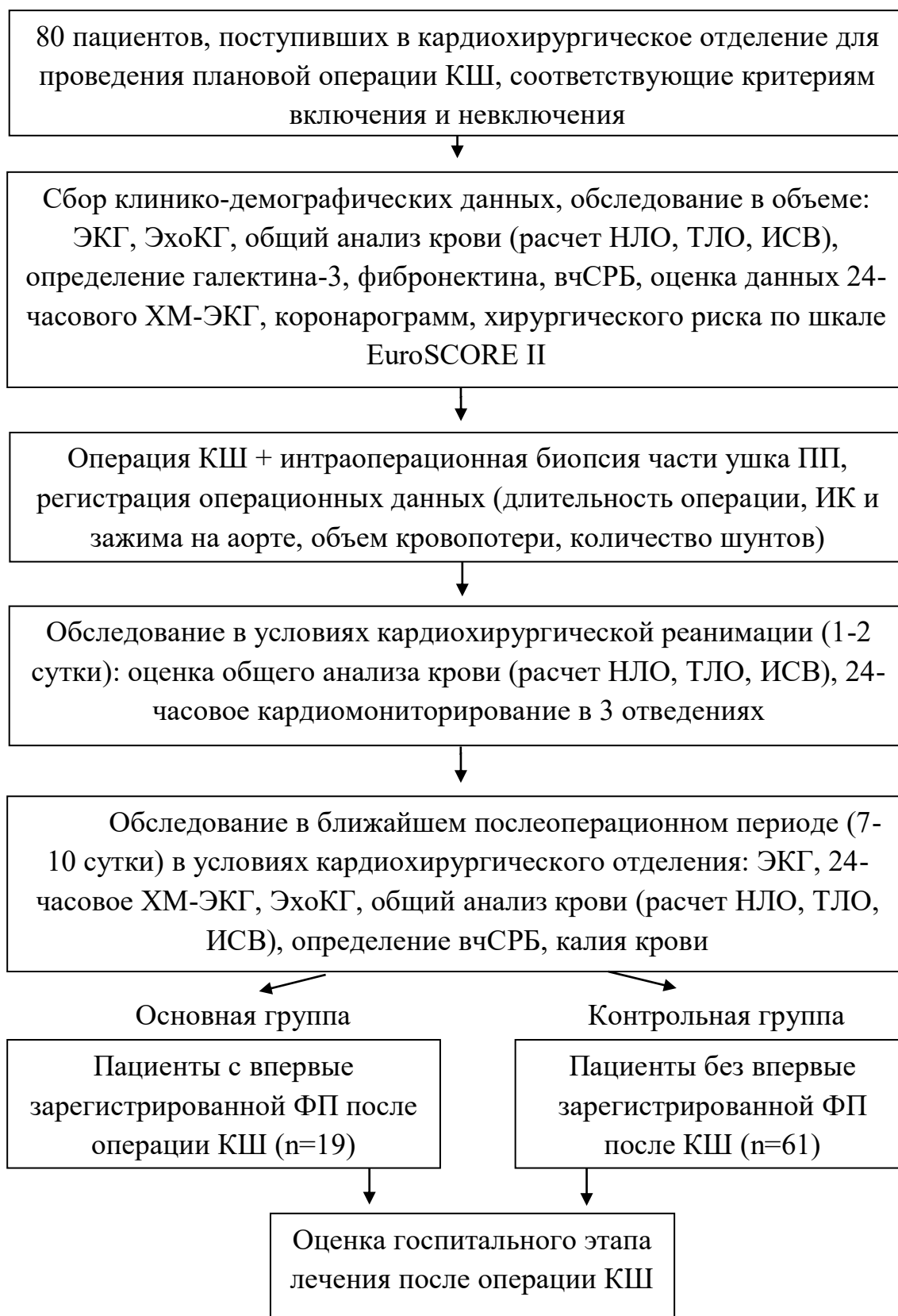


Рисунок 3 — Дизайн исследования

2.2. Методы исследования на разных этапах хирургического лечения

2.2.1. Сбор клинико-демографических данных и обследование до проведения операции КШ

1. Регистрация возраста и пола.
2. Антропометрические данные: рост, вес, расчет ИМТ по формуле Кетле: [ИМТ= масса тела(кг)/рост (м²)]
3. Оценка лабораторных показателей: при поступлении в кардиохирургическое отделение №1 всем пациентам в лаборатории ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» выполнялось развернутое исследование крови, включающее в себя:

1) общий анализ крови (ОАК): на анализаторе ADVIA 2120 Siemens Healthcare Diagnostics Inc, (США), оценивался уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, а также абсолютное количество лимфоцитов и нейтрофилов, с целью расчета следующих показателей:

a. Нейтрофильно - лимфоцитарное отношение (НЛО)

$$\text{НЛО} = \frac{\text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

b. Тромбоцитарно - лимфоцитарное отношение (ТЛО)

$$\text{ТЛО} = \frac{\text{Количество тромбоцитов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

c. Индекс системного воспаления (ИСВ)

$$\text{ИСВ} = \frac{\text{Количество тромбоцитов} \times \text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

2) Биохимическое исследование крови с целью определения уровня общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), уровня IgM

и IgG к COVID-19, тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина свободного (Т4(св)), гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы, креатинина. Анализ вышеописанных показателей в сыворотке крови выполняли на биохимическом анализаторе Olympus AU 2700 Olympus Corporation, Япония.

4. Выявление вредных привычек на момент исследования и в анамнезе (расчет индекса пачка/лет при выявлении факта курения).

5. Сбор информации о приеме препаратов, обладающих антиаритмическим действием.

6. Оценка показателей 24-часового ХМ-ЭКГ, выполненного на амбулаторном этапе: регистрация минимальной, средней и максимальной ЧСС, количества наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ), количества желудочковых экстрасистол (ЖЭС), количества пробежек наджелудочковой тахикардии (НЖТ).

7. ЭхоКГ проводилось одним специалистом функциональной диагностики по стандартному протоколу в В- и М-режимах на УЗИ аппарате экспертного класса Vivid E9 от компании General Electric Healthcare (США) с секторным датчиком 3,5 МГц в положении лежа на левом боку согласно клиническим рекомендациям [50].

Оценивались следующие параметры:

- Степень эпикардального ожирения: критерием эпикардального ожирения служила толщина эпикардального жира ≥ 5 мм у лиц моложе 45 лет, ≥ 6 мм у лиц от 45 до 55 лет и ≥ 7 мм у лиц старше 55 лет [59].

- Количественная оценка размеров камер сердца, массы миокарда и функции желудочков, линейного размера и объема ЛП (обследование проводили из парастернального доступа по длинной и короткой осям, из верхушечного доступа в четырех- и двухкамерной позиции). Конечно- диастолический и конечно- систолический размеры (КДР и КСР) ЛЖ измеряли из длинной и короткой оси на уровне хорд митрального клапана по стандартной методике: КДР ЛЖ рассчитывали как расстояние от эндокарда задней стенки ЛЖ до левой эндокардиальной поверхности межжелудочковой перегородки (МЖП) в момент записи зубца R на синхронно регистрируемой ЭКГ; КСР ЛЖ определяли

аналогичным образом в момент записи нисходящего колена зубца Т на ЭКГ.

Из этой же позиции в диастолу ЛЖ в В- и М- режимах проводили измерение толщины МЖП, задней стенки ЛЖ, стенки и размера правого желудочка (ПЖ), размера ЛП. Из четырехкамерной позиции апикального доступа оценивали размеры ПП, ЛП, объем, отношение объема ЛП/ППТ, ударный объем ЛЖ, конечно- систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), конечно-систолический объем (КДО ЛЖ). ФВ ЛЖ рассчитывалась по модифицированной формуле Симпсона.

- **Диастолическая функция ЛЖ:**

- a. септальная скорость фиброзного кольца МК (e' septal);
- b. латеральная скорость фиброзного кольца МК (e' lateral);
- c. отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (E/e');
- d. систолическая скорость трикуспидальной регургитации (ТР, м/с);
- e. отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A) [50].

- Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов отношения массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) к площади поверхности тела (ППТ) и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ, в зависимости от пола.

Расчет ОТС ЛЖ производили по формуле: $2 \times$ толщина задней стенки ЛЖ (мм)/конечный диастолический размер ЛЖ (мм).

Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ:

- 1) нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ): нормальное отношение ММЛЖ/ППТ (≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$;
- 2) концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ): нормальное отношение ММЛЖ/ППТ и ОТС $> 0,42$;
- 3) концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): увеличение отношения ММЛЖ/ППТ (> 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин) и ОТС $> 0,42$;

4) эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): увеличение отношения ММЛЖ/ППТ и ОТС $\leq 0,42$ [50].

8. Биобанкирование венозной крови в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с целью определения уровня сывороточных биомаркеров: галектин-3, вчСРБ, фибронектин.

9. Оценка локализации, степени выраженности и количества пораженных сосудов, а также типа кровоснабжения по данным селективной коронарной ангиографии, выполненной по методу Judkin (1967г.).

Данные селективной коронарной ангиографии описывались на основании исследований, выполненных на догоспитальном этапе, при необходимости исследование повторно было выполнено на базе ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» с использованием ангиографических комплексов Toshiba Infinix VF-i/VP (Япония) и Siemens Axiom Artis dVc/VC (Германия).

2.2.2. Обследование на этапе выполнения операции КШ

1. Во время операции КШ всем пациентам на этапе подключения аппарата ИК была взята биопсия части ушка ПП для проведения гистологического исследования методом световой микроскопии в отделении патологической анатомии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Рисунок 4,5).

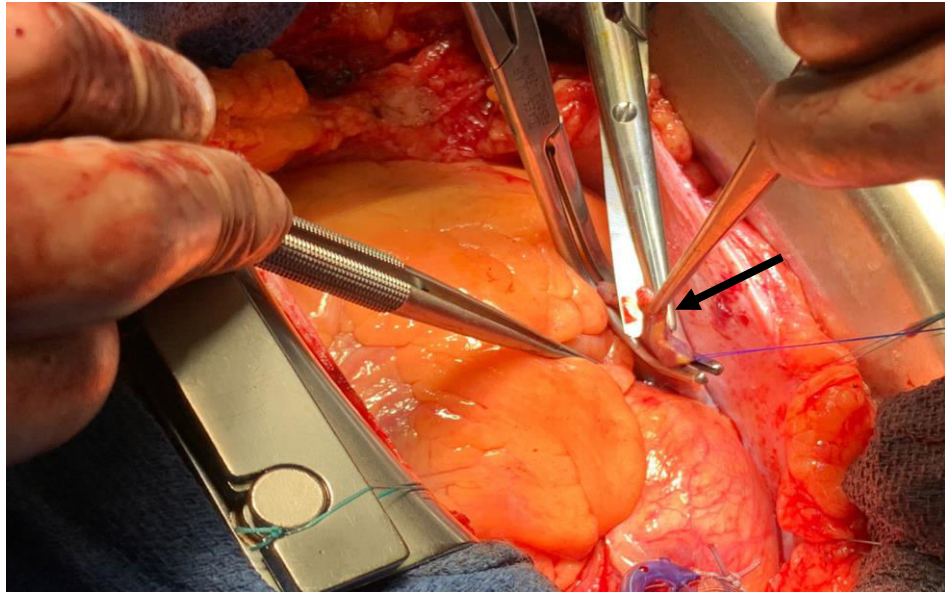


Рисунок 4 – Процесс фиксации ушка ПП перед этапом забора на биопсию

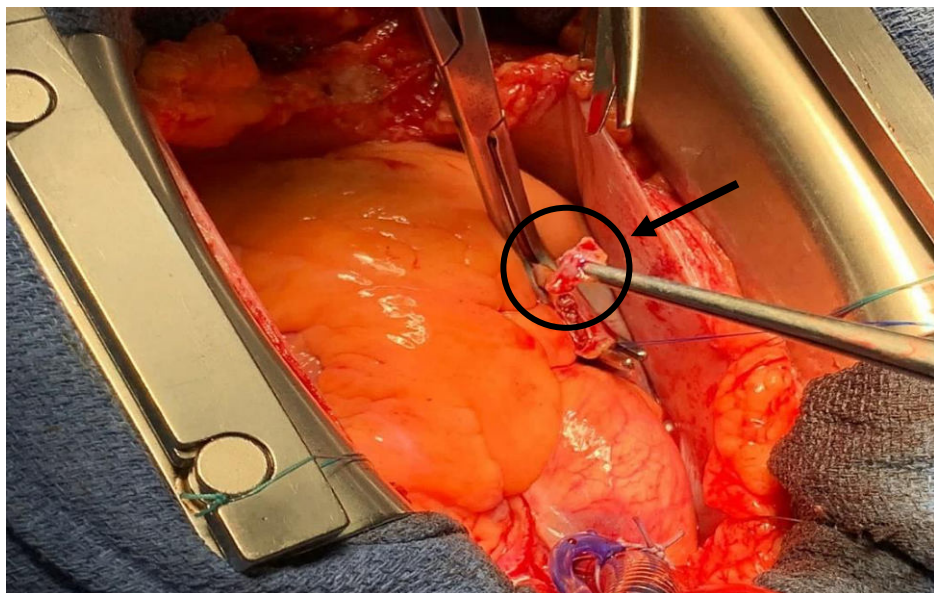


Рисунок 5 – Часть ушка ПП, используемая для гистологического исследования методом световой микроскопии

2. Фрагменты миокарда, полученные интраоперационно, по стандартной методике фиксировались в 4% растворе формалина, обрабатывались и заливались в парафин. Парафиновые серийные срезы толщиной 4-5 мкм окрашивались Гематоксилином и Эозином и по Ван Гизону (Рисунок 6).

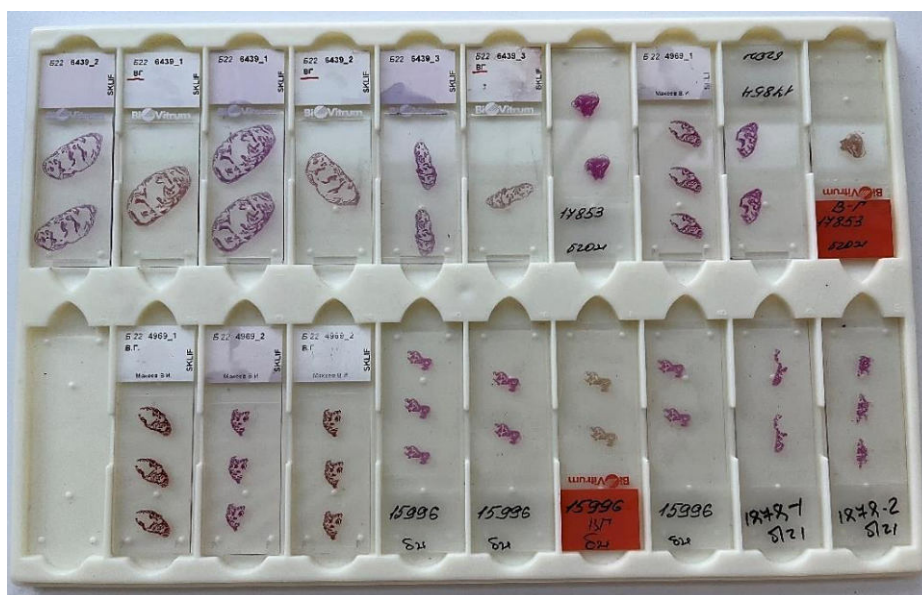


Рисунок 6 – Гистологические микропрепараты ушек ПП

3. В 10 полях зрения при увеличении 200 на световом микроскопе Zeiss Axio Score.A1 (Германия), по 4-балльной шкале оценивали степень выраженности фиброза в миокарде предсердий:

0 – периваскулярный фиброз отсутствует;

1 – незначительный периваскулярный фиброз;

2 – умеренный периваскулярный и интерстициальный фиброз;

3 – выраженный периваскулярный и интерстициальный фиброз.

4. Наличие воспаления фиксировалось при выявлении >14 лимфоцитов и моноцитов/макрофагов на 1 мм^2 при окраске Гематоксилином и эозином или при наличии ≥ 14 клеток инфильтрата на 1 мм^2 биоптата, наличии фиброза, но отсутствии признаков некроза и дистрофии кардиомиоцитов [36].

5. Препараты фотографировали с помощью цифровой камеры Axiosam ER с 5S (Германия) при увеличении 200.

6. Оценивались показатели во время операции: длительность наложения зажима на аорту (мин), длительность ИК (мин) и всей операции (мин), объем интраоперационной кровопотери и внутривенной инфузии (мл), количество выполненных дистальных анастомозов.

2.2.3. Обследование после операции КШ в условиях кардиохирургической реанимации (1-2 сутки послеоперационного периода)

1. Прикроватное мониторирование ЭКГ в 3 отведениях с целью регистрации нарушений ритма и проводимости в раннем послеоперационном периоде.

2. Оценка лабораторных показателей:

3) общий анализ крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов) с целью расчета следующих показателей:

a. Нейтрофильно - лимфоцитарное отношение

$$\text{НЛО} = \frac{\text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

b. Тромбоцитарно - лимфоцитарное отношение

$$\text{ТЛО} = \frac{\text{Количество тромбоцитов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

c. Индекс системного воспаления

$$\text{ИСВ} = \frac{\text{Количество тромбоцитов} \times \text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов.}}$$

2.2.4. Обследование после операции КШ в ближайшем послеоперационном периоде (до 7-10 дней) в условиях кардиохирургического отделения

1. Биобанкирование венозной крови в биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России с целью определения уровня вчСРБ.

2. ЭКГ в покое на 12 - канальном регистраторе по стандартной методике при наличии симптомных эпизодов аритмии на электрокардиографе WelchAllyn CP 200 (США) в положении пациента лежа на кровати. Скорость движения ленты составила 25 мм/сек.

3. Проведение 24-часового мониторинга ЭКГ на DMS 300 Holter recorder (China) на 7-10 сутки после операции КШ для выявления бессимптомной ФП в ближайшем послеоперационном периоде.

4. Проведение контрольного ЭХО-КГ: для количественной оценки размеров камер сердца, функции желудочков, и диагностики ДФ ЛЖ: септальной скорости фиброзного кольца МК (e' септ.), латеральной скорости фиброзного кольца МК (e' латер.), отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца МК в раннюю диастолу (E/e'), систолической скорости ТР, отношения максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока (E/A).

5. Оценка лабораторных показателей:

4) Общий анализ крови (уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, нейтрофилов) с целью расчета следующих показателей:

а. Нейтрофильно - лимфоцитарное отношение

$$\text{НЛО} = \frac{\text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

б. Тромбоцитарно - лимфоцитарное отношение

$$\text{ТЛО} = \frac{\text{Количество тромбоцитов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

с. Индекс системного воспаления

$$\text{ИСВ} = \frac{\text{Количество тромбоцитов} \times \text{Абсолютное количество нейтрофилов}}{\text{Абсолютное количество лимфоцитов}}$$

Конечная точка исследования: зарегистрированный пароксизм ФП на госпитальном этапе после операции КШ (до 10 дней) - эпизод ускоренного нерегулярного предсердного ритма 30 и более секунд, зарегистрированный на

прикроватном кардиомониторе в условиях КХР, на ЭКГ в условиях КХО (при появлении жалоб) и на ХМ-ЭКГ (на 7-10 сутки после операции КШ).

2.3. Основные этапы биобанкирования

1. Сбор биологического материала: образцы венозной крови у участников исследования изучались не менее, чем через 12 часов после последнего приема пищи (натощак), из локтевой вены/центрального венозного катетера, в условиях физиологического покоя в процедурном кабинете Кардиохирургического отделения №1 ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Накануне взятия крови у участников исследования были исключены физиотерапевтические процедуры, физические нагрузки, а также курение в течение 1 часа перед исследованием, употребление спиртных напитков и жирной пищи (Рисунок 7).



Рисунок 7 – Количество пробирок для взятия крови перед операцией КШ от одного участника исследования

2. Маркировка пробирок: маркировка «S» присваивалась пробирке с желтой крышкой на 8,0 мл (для получения сыворотки крови), маркировка «К» присваивалась пробирке с фиолетовой крышкой на 4,0 мл (с этилендиаминтетрауксусной кислотой) - для получения цельной крови,

маркировка «РЕ» присваивалась пробиркам с фиолетовой крышкой на 4,0 мл (для получения плазмы с этилендиаминтетрауксусной кислотой), маркировка «РК» присваивалась пробирке с голубой крышкой на 4,5 мл (для получения плазмы с цитратом натрия).

3. Пробоподготовка: процедура пробоподготовки состояла из двух этапов: центрифугирование крови в центрифуге Universal 320R (Германия) и аликвотирование полученных образцов.

Все пробирки центрифугировали не более чем через 30 мин после взятия крови, со скоростью 1900 g (3500 оборотов в минуту) при температуре +4С в течение 15 мин (Рисунок 8).



Рисунок 8 – Центрифуга в криобанке ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», используемая для пробоподготовки образцов

Полученные образцы сыворотки и плазмы крови аликвотировали в криопробирки с этикеткой, содержащей следующую информацию: название проекта (ALFA), индивидуальный номер пациента, маркировка и 2D-штрих-код (Рисунок 9).

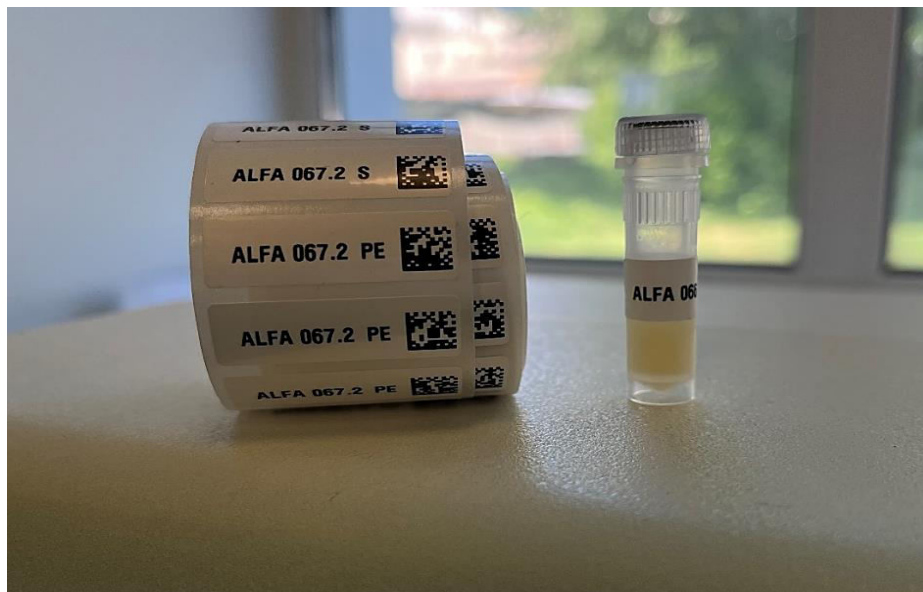


Рисунок 9 – Криопробирка с этикеткой, содержащей информацию о названии проекта (ALFA), индивидуальном номере пациента, маркировке и 2D-штрих-коде для длительного хранения образцов плазмы и сыворотки крови в Биобанке ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России

Вид материала, количество и объем аликвот от каждого участника отображены в таблице 1.

Таблица 1 – вид материала и количество аликвот от каждого участника исследования

Этап взятия и количество аликвот	Наименование и количество пробирок с кровью от одного участника для биобанкирования	Количество и объем аликвот от одного участника
18 аликвот (до операции коронарного шунтирования)	Сыворотка крови (S) 1 пробирка 8,0 мл	8 аликвот по 0,5 мл
	Плазма крови цитратная (PK) 1 пробирка 4,5 мл	4 аликвоты по 0,5 мл
	Плазма крови с ЭДТА (PE)	2 аликвоты по 1 мл, 2

	2 пробирки 4,0 мл	аликвоты по 0,5 мл
	Цельная кровь (К) 1 пробирка 4,0 мл	1 аликвота для выделения ДНК
12 аликвот (на 7 сутки после операции коронарного шунтирования)	Сыворотка крови (S) 1 пробирка 8,0 мл	8 аликвот по 0,5 мл
	Плазма крови с ЭДТА (PE) 1 пробирка 4,0 мл	4 аликвоты по 0,5 мл

4. Заполнение направления на биобанкирование и заморозка образцов: после ввода данных криостативы с криопробирками и пробирки с цельной кровью и клеточным осадком в штативе для замораживания, помещали в морозильную камеру с температурой хранения -40 C° не >3 недель в криобанке ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Далее биообразцы транспортировались в Биобанк ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России для хранения при -70 C° .

5. Передача образцов в Биобанк ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, совместно с информированными добровольными согласиями и направлениями на биобанкирование.

2.4. Иммуноферментный анализ сывороточных маркеров фиброза и воспаления

Для количественного определения высокочувствительного СРБ в сыворотке крови обеих групп методом иммуноферментного анализа (ИФА) использовали биохимический анализатор ARCHITECT c8000 (США) и набор реактивов вчСРБ («Abbott», США). Диапазон измерений: 0,1–160 мг/л. Чувствительность: 0,05 МЕ/л. Референсные значения: 0 – 5 мг/л.

Для количественного определения галектина-3 в сыворотке крови пациентов обеих групп был использован реактив Galectin-3 (RayBiotech, США). Диапазон измерений 0,81 – 8 нг/мл. Чувствительность: 0,6 нг/мл.

Для количественного определения фибронектина в цитратной плазме пациентов обеих групп был использован реактив Fibronectin (Technozym, Австрия). Диапазон измерений 0,13-2 мкг/мл. Чувствительность: 0,1 мкг/мл.

2.5. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ проводили с помощью прикладных программ Excel 2016 («Microsoft», США), GraphPad Prism 8.3.0. и MedCalc statistical software. Первым этапом при помощи критерия Колмогорова – Смирнова с коррекцией Лиллиефорса была произведена проверка количественных показателей на нормальность распределения. Количественные показатели с нормальным распределением описывались в формате среднего значения и стандартного отклонения – « $M \pm SD$ », количественные показатели с ненормальным распределением описывались в формате медианы и межквартильного размаха – « $Me [Q25\%; Q75\%]$ ». Для качественных показателей определялась частота выявления признака (%). Достоверность различий между изучаемыми группами для непрерывных переменных определялась с помощью непараметрического критерия U-Манна – Уитни. Для качественных показателей статистическая значимость различий определялась с помощью критерия χ^2 - Пирсона или точного критерия Фишера для малых выборок. Для изучения возможной связи между определенными факторами и наличием ФП был использован анализ в модели бинарной логистической регрессии с определением ОШ и 95%-го доверительного интервала (ДИ). В регрессионный анализ включались показатели, продемонстрировавшие значимость различий $p < 0,1$. Для оценки качества прогностической модели, определения отрезной точки был проведен ROC-анализ. Отрезная точка определялась в соответствии с максимальными значениями индекса Юдена и соответствующая оптимальным значениям специфичности и чувствительности. Для построения ROC-кривой использовали гибридный метод Вилсона/Брауна. Значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Основные характеристики пациентов

В исследование включили 19 пациентов (18 мужчин, 94,74%) в возрасте 67,00 [61,00; 72,75] лет, ранний послеоперационный период которых осложнился развитием ФП, в среднем на 2,0 [2,0; 3,6] сутки (основная группа). Группу без ФП составили 61 пациент (88,52% мужчин, n=54) в возрасте 62,00 [57,25; 67,00] лет. Пациенты в группе с ФП были значимо старше ($p=0,03$), в то время как небольшое число оперированных женщин в обеих группах не позволило оценить роль пола как фактора риска.

Все пациенты, включенные в исследование, согласно шкале EuroSCORE II имели низкий риск развития послеоперационных осложнений и летальности (EuroSCORE II <4%).

При включении в исследование у всех участников проводили полную оценку клинико-anamnestических характеристик, которые могли быть связаны с развитием ФП. При межгрупповом сравнении показателей, отражающих метаболический статус (рост, вес, ИМТ) отмечено, что ИМТ в группе с ФП был значимо меньше ($p=0,04$). Влияния курения на частоту развития ФП выявлено не было, среднее значение индекса пачка/лет в группе ФП составило $27,20 \pm 17,87$ пачка/лет, в группе без ФП – $26,27 \pm 13,25$ пачка/лет ($p=0,32$).

По частоте перенесенных инфарктов миокарда любой локализации в анамнезе (ПМЖВ ЛКА, ОВ ЛКА, ВТК ОВ, ПКА), а также по частоте выполненных чрезкожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в анамнезе (Транслюминальной баллонной ангиопластики (ТЛБАП) и стентирования коронарных артерий), группы не различались. Степень артериальной гипертензии (АГ), наличие транзиторной ишемической атаки (ТИА) или острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе не были статистически значимо различны среди пациентов сравниваемых групп, таблица 2.

Таблица 2 – Основные характеристики изучаемых пациентов

Показатели		Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Возраст, лет		67,00 [61,00; 72,75]	62,00 [57,25; 67,00]	0,03
Мужчины, n (%)		17 (89,47%)	54 (88,52%)	0,84
Рост, см		172,00±9,07	172,00±7,01	0,81
Вес, кг		80,00±10,27	85,00±13,62	0,18
ИМТ, кг/м ²		26,90±2,77	29,00±3,96	0,04
Степень АГ, n (%)	0-1	0 (0%)	9 (14,75%)	0,34
	2	4 (21,05%)	13 (21,31%)	
	3	15 (78,94%)	39 (63,93%)	
Курение, n (%)		13 (68,42%)	46 (75,40%)	0,31
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	ПМЖВ ЛКА	1 (5,26%)	5 (8,19%)	0,69
	ОВ ЛКА	1 (5,26%)	3 (4,91%)	>0,99
	ВТК ОВ	0 (0%)	1 (1,63%)	>0,99
	ПКА	3 (15,79%)	14 (22,95%)	0,43
ЧКВ в анамнезе, n (%)	ТЛБАП	7 (36,84%)	21 (34,42%)	>0,99
	Стентирование коронарной артерии	6 (31,58%)	21 (34,42%)	0,68
Класс ХСН по NYHA, n (%)	0-II	17 (89,47%)	51 (83,60%)	0,38
	III-IV	3 (15,78%)	9 (14,75%)	
ОНМК, ТИА в анамнезе, n (%)		1 (5,26%)	3 (4,91%)	0,78
ХОБЛ, n		4 (21,05%)	3 (4,91%)	0,03
EuroSCORE II, %		1,30 [0,81; 2,51]	0,87 [0,72; 1,77]	0,03
Медикаментозная терапия до операции КШ				
Бета-адреноблокаторы		12 (63,15%)	45 (73,77%)	0,19

Пропафенон	1 (5,26%)	0 (0,00%)	0,08
Амиодарон	1 (5,26%)	0 (0,00%)	0,08
Статины	12 (63,15%)	43 (70,49%)	0,33

Согласно результатам оценки предоперационной медикаментозной терапии пациенты между собой не различались, двум пациентам основной группы на амбулаторном этапе были назначены Амиодарон и Пропафенон в связи с частой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) (200,50 [33,00; 1336,00] наджелудочковых экстрасистол в основной группе против 33,50 [7,50; 178,80] наджелудочковых экстрасистол в группе контроля, $p = 0,004$). Другие показатели 24-часового ХМ-ЭКГ, были сопоставимы в обеих группах, таблица 3.

Таблица 3 – Характеристика показателей ХМ-ЭКГ пациентов в исследуемых группах перед операцией КШ

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Максимальная ЧСС, уд/мин	104,0 [90,50; 124,8]	108,50 [95,25; 129,00]	0,28
Средняя ЧСС, уд/мин	68,00 [58,50; 78,00]	69,50 [60,25; 79,75]	0,54
Минимальная ЧСС, уд/мин	104,00 [90,50; 124,80]	108,50 [95,25; 129,00]	0,29
Количество НЖЭС, n	200,50 [33,00; 1336,00]	33,50 [7,50; 178,80]	0,004
Количество ЖЭС, n	10,00 [1,25; 545,50]	42,00 [3,00; 569,80]	0,53

По результатам оценки коронарограмм, статистически значимой связи между типом кровоснабжения и регистрацией первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ, выявлено не было. У пациентов обеих групп преобладал правый тип кровоснабжения миокарда, по выраженности

и локализации атеросклеротического поражения коронарных артерий обе группы также были между собой сопоставимы (Таблица 4).

Таблица 4 – Распространенность и локализация поражения коронарных артерий в группах с ФП и без ФП

Показатели		Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Тип кровообращения, n (%)	Правый	16 (84,21%)	47 (77,04%)	0,87
	Левый	0 (0%)	7 (11,47%)	0,11
	Сбалансированный	4 (21,05%)	6 (9,83%)	0,24
Ствол ЛКА, n (%)	Стеноз менее 50%	0 (0%)	4 (6,55%)	0,32
	Стеноз более 50%	7 (36,84%)	28 (45,90%)	
ПМЖВ, n (%)	Стеноз до 70%	1 (5,26%)	0 (0%)	0,24
	Стеноз 70-90%	8 (42,10%)	29 (47,54%)	
	Стеноз 90-100%	3 (15,78%)	13 (21,31%)	
	Окклюзия	8 (42,10%)	18 (29,50%)	
ОВ, n (%)	Стеноз до 70%	3 (15,78%)	13 (21,31%)	0,88
	Стеноз 70-90%	8 (42,10%)	22 (36,06%)	
	Стеноз 90-100%	4 (21,05%)	15 (24,59%)	
	Окклюзия	5 (26,31%)	10 (16,39%)	
ПКА, n (%)	Стеноз до 70%	3 (15,78%)	14 (22,95%)	0,21
	Стеноз 70-90%	4 (21,05%)	17 (27,87%)	
	Стеноз 90-100%	3 (15,78%)	15 (24,59%)	
	Окклюзия	9 (47,36%)	15 (24,59%)	

Следующим этапом был выполнен однофакторный регрессионный анализ, согласно которому, стеноз ПКА > 70% был ассоциирован с первичным пароксизмом ФП – ОШ 2,16 (1,05 – 4,41), p = 0,03.

При сравнении ЭхоКГ показателей до операции КШ отмечено, что в группе с ФП чаще диагностировались большие значения отношения объема ЛП/ППТ ($p=0,008$), толщины ЗСЛЖ ($p=0,006$), и МЖП ($p=0,02$), в то время как поражений клапанов сердца, требующих хирургической коррекции, выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика показателей ЭхоКГ в изучаемых группах

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p	
ФВ ЛЖ, %	60,00 [48,00; 62,00]	58,00 [51,00; 61,00]	0,53	
Толщина ЗСЛЖ, мм	11,00 [10,25; 12,00]	10,00 [10,00; 11,00]	0,006	
Толщина МЖП, мм	12,00 [11,00; 17,50]	11,50 [10,63; 12,00]	0,02	
КДО, мл	107,00 [100,00; 115,50]	105,00 [97,25; 117,00]	0,44	
КСО, мл	41,00 [38,00; 59,75]	45,00 [38,00; 52,00]	0,97	
Размер ЛП, мм	38,50 [36,00; 42,00]	38,00 [36,00; 40,00]	0,27	
Объем ЛП, мл	65,00 [60,00; 75,00]	60,00 [54,00; 69,50]	0,07	
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	35,00 [30,56; 40,48]	29,85 [26,73; 34,40]	0,008	
Объем ПП, мл	46,00 [41,00; 48,00]	45,00 [40,00; 46,00]	0,25	
СДЛА, мм рт. ст.	21,00 [20,00; 30,00]	21,00 [21,00; 24,75]	0,34	
Диаметр НПВ, мм	15,00 [15,00; 15,00]	15,00 [15,00; 15,00]	0,96	
Диаметр ЛА, мм	23,00 [23,00; 23,00]	23,00 [23,00; 23,00]	0,12	
Размер ПЖ, мм	26,00 [26,00; 26,00]	26,00 [26,00; 26,00]	0,41	
Толщина ЭЖ, мм	4,0 [3,62; 5,00]	4,0 [3,0; 5,0]	0,29	
Степень аортального стеноза, n (%)	0	1 (5,26%)	58 (95,00%)	0,77
	1	18 (94,74%)		
Степень трикуспидальной регургитации, n	0	1 (5,26%)	18 (29,50%)	0,006
	1	18 (94,74%)	43 (70,50%)	

(%)				
Степень митральной регургитации, n (%)	0	2 (10,53%)	1 (1,64%)	0,09
	1	17 (89,47%)	60 (98,36%)	
ММЛЖ, г	220,00 [189,50; 307,75]		194,00 [160,25; 222,25]	0,01
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	121,00 [102,50; 157,50]		97,00 [78,75; 112,75]	0,0006
Тип геометрии ЛЖ, n (%)	НГЛЖ	1 (5,26%)	25 (40,98%)	<0,0001
	КРЛЖ	3 (15,79%)	26 (42,62%)	
	КГЛЖ	10 (52,63%)	4 (6,56%)	
	ЭГЛЖ	5 (26,32%)	6 (9,84%)	

По результатам расчетов, ММЛЖ и отношение массы миокарда ЛЖ/ППТ были значимо больше в группе с ФП ($p=0,01$ и $p=0,0006$, соответственно). По типам геометрии группы распределились следующим образом: в группе с ФП у 52,63% пациентов была диагностирована КГЛЖ, в то время как в группе без ФП большинство пациентов (83,60%) имели НГЛЖ и КРЛЖ ($p<0,0001$).

Характеристика показателей ДФ ЛЖ перед операцией КШ по данным ЭхоКГ у больных ФП и группы без ФП представлена в таблице 6. До операции КШ у пациентов обеих групп нарушение ДФ ЛЖ соответствовало 1 типу (ДД по типу нарушения релаксации); 2 и 3 типы ДД ЛЖ диагностированы не были.

Таблица 6 – Характеристика показателей ДФ ЛЖ пациентов с ФП и контрольной группы перед операцией КШ

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
пик E (см/с)	61,00 [53,25; 70,00]	60,00 [51,00; 65,00]	0,33
E/A	0,90 [0,72;0,99]	0,80 [0,70;1,00]	0,27
E/e'	7,50 [5,85;9,00]	6,80 [6,08;8,45]	0,25

e' sept (см/с)	7,00 [6,00;8,00]	7,0 [6,00;8,00]	0,54
e' later (см/с)	8,0 [7,00;10,00]	8,0 [7,00;10,00]	0,68
TP (м/с)	1,65 [1,40;2,28]	1,50 [1,30; 2,00]	0,47

Значения биохимических показателей крови до операции КШ были сопоставимы в обеих группах. Результаты измерения глюкозы крови натощак, ТТГ, Т4 свободного и HbA1c подтвердили отсутствие у исследуемых пациентов сопутствующей патологии в виде СД 2 типа и заболевания щитовидной железы. Уровень креатинина в крови был значимо выше в основной группе ($p=0,04$), однако хроническая болезнь почек в обеих группах не превышала 2 стадию по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ), расчет производился по формуле СКД-EPI. Повышенные уровни IgG к SARS-CoV-2 свидетельствовали о перенесённой коронавирусной инфекции в анамнезе, не ассоциированной с зарегистрированной ФП на госпитальном этапе после операции КШ (Таблица 7).

Таблица 7 – Сравнительная характеристика лабораторных показателей в изучаемых группах

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p	
Триглицериды, ммоль/л	1,42 [0,98;2,20]	1,46 [0,99; 1,94]	0,77	
ТТГ, мМЕ/л	1,22 [0,7275; 1,75]	1,31 [0,72; 2,40]	0,30	
Т4 свободный, пмоль/л	11,94 [10,84; 14,09]	12,30 [11,69; 13,38]	0,68	
Глюкоза, ммоль/л	5,35 [4,81; 6,35]	5,40 [4,83; 5,79]	0,76	
HbA1c, %	5,90 [5,70; 6,00]	5,80 [5,50; 6,00]	0,08	
ОХ, ммоль/л	3,96 [3,12; 5,07]	4,12 [3,47; 4,77]	0,52	
ОХ ЛПНП, ммоль/л	2,37 [1,87; 3,22]	2,44 [1,88; 3,03]	0,87	
ОХ ЛПВП, ммоль/л	0,99 [0,86; 1,20]	1,07 [0,95; 1,27]	0,30	
COVID-19	IgM	0,38 [0,14; 0,59]	0,37 [0,14; 0,95]	0,63

	IgG	34,25 [6,78; 238,10]	59,70 [15,82; 234,80]	0,54
Креатинин, мкмоль/л		97,85 [90,24; 106,50]	90,90 [84,25; 103,40]	0,04
СКФ, мл/мин/1,73 м ²		68,10±15,53	76,00±18,07	0,11
Фибриноген, г/л		3,58±0,64	3,36±0,77	0,31

Следующим этапом был проведен однофакторный регрессионный анализ методом бинарной логистической регрессии показателей, имеющих значимость $p < 0,1$, на основании которого выявлены предоперационные факторы, ассоциированные и имеющие тенденцию к ассоциации с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ, таблица 8.

Таблица 8 – Предоперационные факторы, ассоциированные с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст, лет	1,07 (1,00 – 1,15)	0,03
ХОБЛ, n	5,15 (1,04 – 25,56)	0,04
ИМТ, кг/м ²	0,86 (0,74 – 1,00)	0,06
1 степень ТР	0,39 (0,13 – 1,21)	0,10
Толщина ЗСЛЖ, мм	1,68 (1,09 – 2,59)	0,02
Стеноз ПКА >70%	ОШ 2,16 (1,05 – 4,41)	0,03
Толщина МЖП, мм	1,43 (1,08 – 1,97)	0,01
Объем ЛП, мл	1,04 (0,99 – 1,08)	0,07
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	1,11 (1,02 – 1,20)	0,01
ММЛЖ, г	1,01 (1,005 – 1,02)	0,003
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	1,03 (1,01 – 1,05)	0,001
КГЛЖ	15,83 (4,08 – 61,44)	0,0001
ЭГЛЖ	5,16 (1,36 – 19,57)	0,01
HbA1c, %	6,38 (0,93 – 43,83)	0,06
EuroSCORE II, %	1,90 (1,07 – 3,37)	0,03

Количество НЖЭС, n	1,00 (0,99-1,00)	0,07
--------------------	------------------	------

3.2. Характеристика показателей интраоперационного этапа

Основными показателями проведенной операции КШ являются: время зажима на аорте, объем интраоперационной кровопотери и внутривенной инфузии, длительность операции. По результатам нашего исследования, различий по вышеописанным показателям выявлено не было, а проведение операции реваскуляризации миокарда off pump (без использования аппарата ИК), несмотря на отсутствие влияния интраоперационной ишемии, не уменьшало шансы регистрации ФП в госпитальный период после операции КШ, таблица 9.

Таблица 9 – Операционные показатели больных в зависимости от наличия ФП в раннем послеоперационном периоде

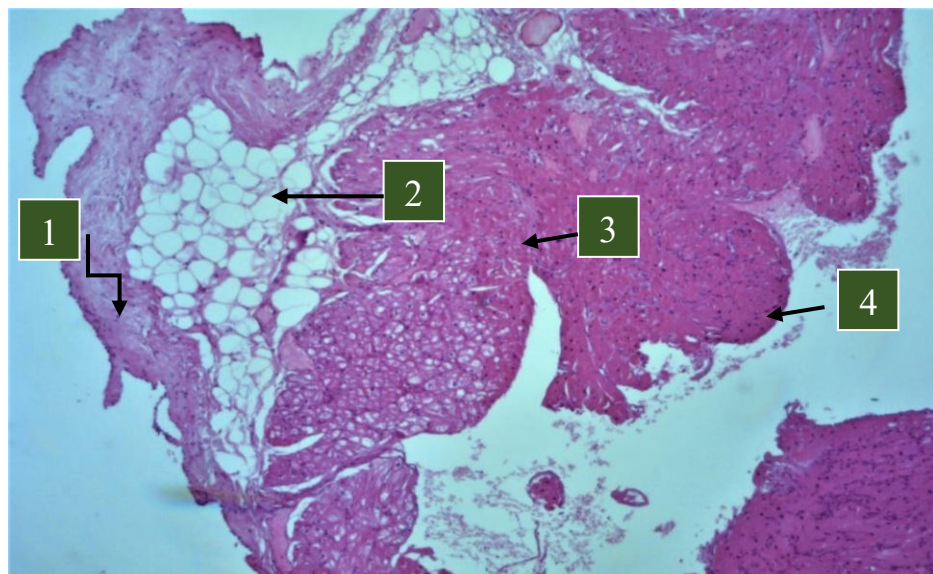
Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Время зажима, мин	54,00 [36,00; 73,00]	51,00 [35,50; 65,00]	0,69
Время ИК, мин	97,50 [45,00; 119,80]	97,50 [72,00; 123,80]	0,99
Дефибрилляция, n (%)	0 (0,00%)	5 (8,19%)	0,18
Операция без использования ИК, n (%)	2 (10,53%)	7 (11,47%)	0,84
Длительность операции, мин	289,00 [225,50; 321,00]	251,00 [222,00; 301,00]	0,43
Объем в/в инфузии во время операции, мл	2110 [1850; 2500]	2200 [1800; 2598]	0,89
Объем кровопотери, мл	500 [500;500]	500 [400;500]	0,85
Количество шунтов, n	3,0 [3,0;4,0]	3,0 [3,0;4,0]	0,37

После снятия зажима с аорты восстановление сердечной деятельности чаще всего происходит через синусовый ритм или через фибрилляцию желудочков. В группе с ФП у 100% пациентов синусовый ритм восстановился самостоятельно, без использования дефибриллятора.

3.3. Результаты гистологического исследования ушек правого предсердия

Всего исследовано 61 ушко ПП, взятых на этапе подключения аппарата ИК. 9 ушек ПП не были изучены в связи с выполнением операции без использования аппарата ИК (off pump), 10 ушек ПП исключены из работы по техническим причинам.

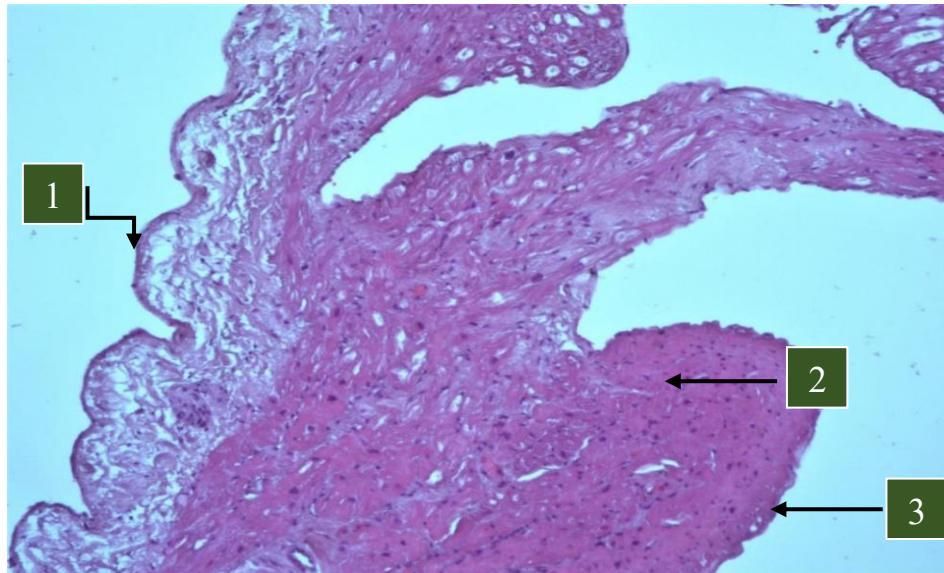
Макроскопически ушко ПП представляет собой слепо-заканчивающийся вырост треугольной формы, имеющий трабекулярное строение. Для выявления общих закономерностей и локальных особенностей строения гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. При увеличении $\times 100$, в препаратах визуализируются три оболочки сердца: эндокард, миокард, эпикард (Рисунки 10,11).



Примечание – 1 – эпикард, 2 – липоматоз, 3 – миокард, 4 – эндокард

Рисунок 10 – Препарат ушка правого предсердия у пациента с ФП.

Окраска гематоксилином и эозином $\times 100$



Примечание – 1 – эпикард, 2 – миокард, 3 – эндокард

Рисунок 11 – Препарат ушка правого предсердия у пациента без ФП. Окраска гематоксилином и эозином x 100

Микроскопически эндокард в ушке предсердия напоминает стенку сосуда и представлен хорошо сформированными четырьмя слоями: эндотелием, субэндотелиальным слоем, мышечно-эластическим слоем и наружным субэндокардиальным слоем. Сосуды можно встретить только в наружном субэндокардиальном слое, в то время как остальные слои питаются путем диффузии веществ непосредственно из крови, проходящей через камеры сердца.

Под эндокардом располагается миокард. В миокарде предсердного ушка различают два мышечных слоя: циркулярный (наружный) и продольный (внутренний). Основная масса миокарда образована сократительными кардиомиоцитами – поперечнополосатой мышечной тканью (Рисунок 12).

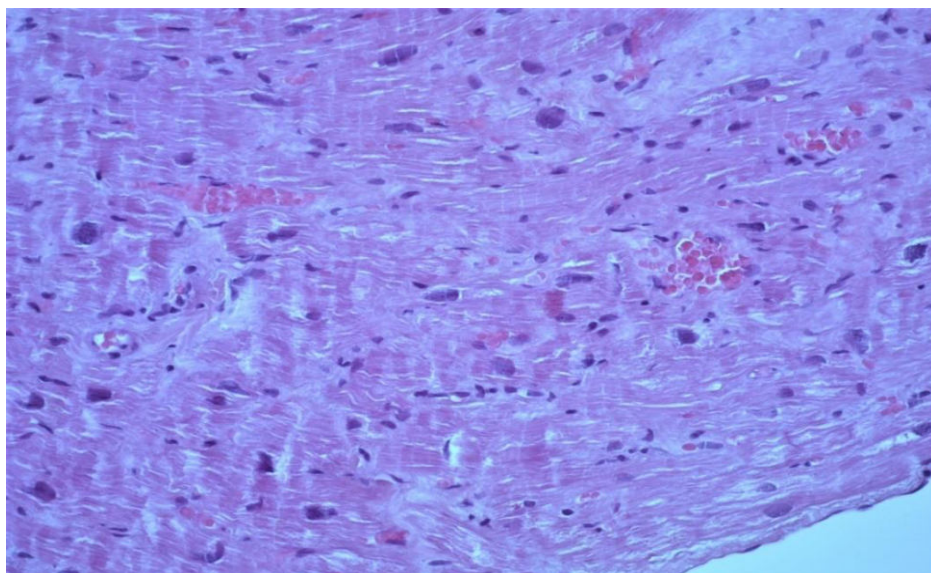
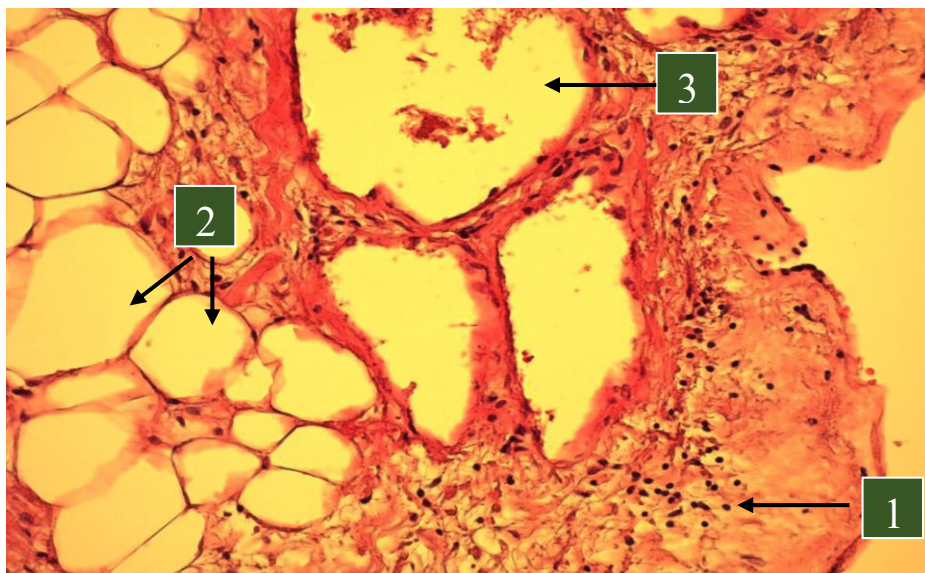


Рисунок 12 – Поперечнополосатая мышечная ткань в ушке правого предсердия у пациента без ФП. Окраска гематоксилином и эозином х 400

На исследуемых гистологических препаратах кардиомиоциты в ушке ПП напоминают по своей форме цилиндры с 1-2 ядрами, иногда раздваивающиеся на обоих концах, между которыми отчетливо визуализируются лимфатические и кровеносные сосуды разного калибра в толще прослоек рыхлой соединительной ткани.

Эпикард в ушке ПП был представлен 3 основными слоями: слоем жировой ткани, представленным как единичными жировыми клетками, так и крупными их скоплениями, тонкой соединительнотканной пластинкой, состоящей из коллагеновых и эластических волокон и залегающих между ними кровеносными сосудами среднего размера и однослойным плоским эпителием, лежащим на базальной мембране, рисунок 13.

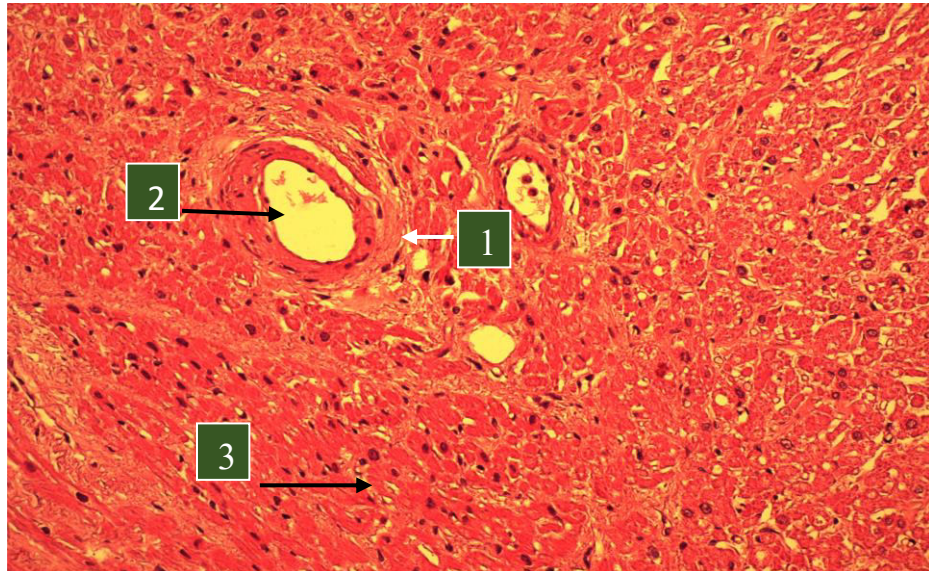


Примечание – 1 – круглоклеточная инфильтрация эпикарда, 2 – липоматоз, 3 – кровеносные сосуды

Рисунок 13 – Круглоклеточная инфильтрация эпикарда. Липоматоз. Окраска гематоксилином и эозином x 200

Гистологическое исследование миокарда предсердий выявило признаки его морфологического ремоделирования в обеих группах пациентов. Как правило, изменения микроскопической картины носили очаговый характер. В исследуемых образцах имел место нежно-волокнистый периваскулярный и диффузный интерстициальный фиброз, равномерно распределенный во всех отделах, который изолировал отдельные кардиомиоциты и их группы. В 100% случаях в ушках правого предсердия был диагностирован миокардиальный фиброз, объем которого оценивался полуколичественно по 4-балльной шкале. Крупноочаговый постинфарктный кардиосклероз не был выявлен ни в одном случае.

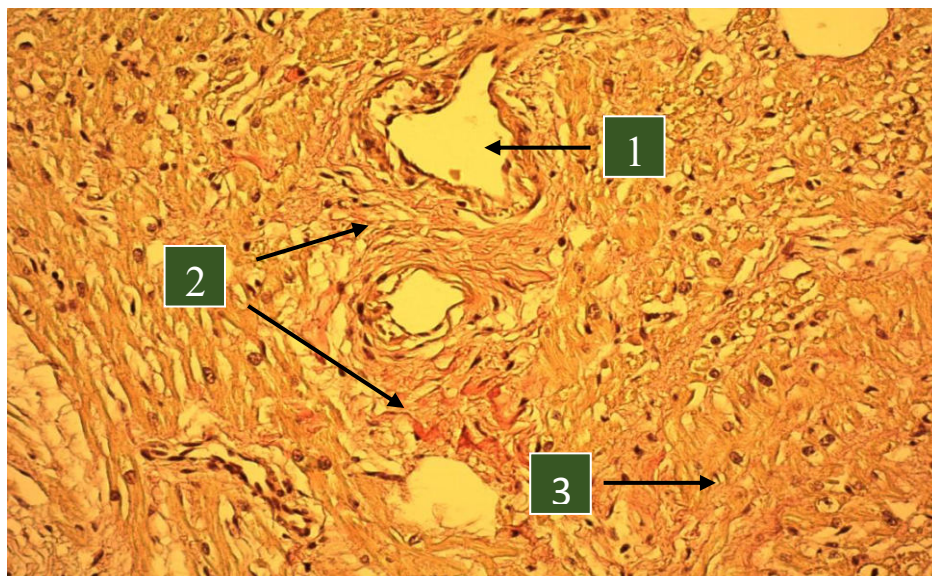
Пример незначительного периваскулярного фиброза у пациента без ФП представлен на рисунке 14. При оценке гистологического препарата обращает на себя внимание разнонаправленные пучки мышечных волокон, в то время как слабовыраженный склероз располагается преимущественно периваскулярно, в наружных отделах.



Примечание – 1– незначительный фиброз, 2 – артериола, 3 – кардиомиоциты

Рисунок 14 – Незначительный периваскулярный фиброз в ушке правого предсердия у пациента без ФП. Окраска гематоксилином и эозином x 200

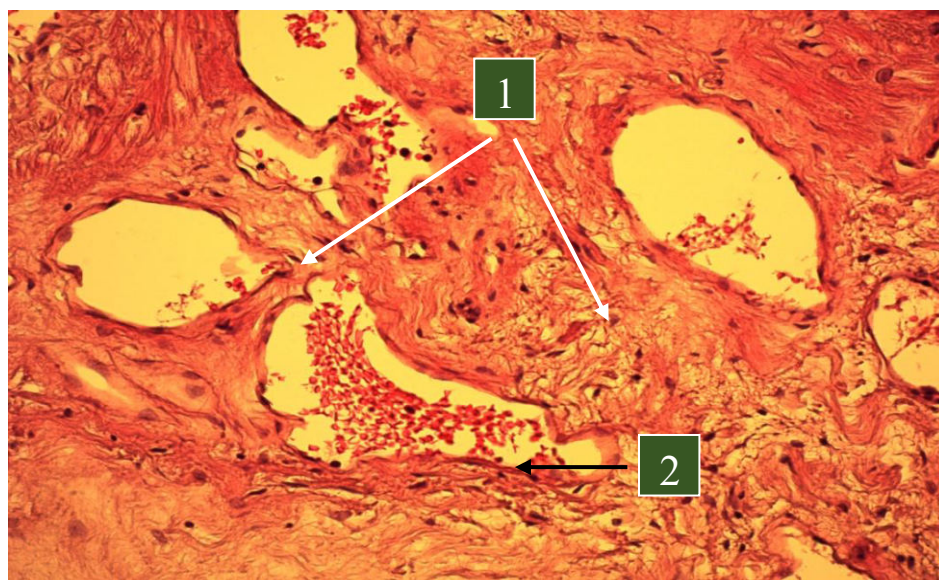
Умеренный интерстициальный фиброз отличался увеличением объема фиброзной ткани и уменьшением объема кардиомиоцитов в поле зрения (Рисунок 15).



Примечание – 1 – артериола, 2 – умеренно выраженный интерстициальный фиброз, 3 – кардиомиоциты

Рисунок 15 – Умеренный интерстициальный фиброз в ушке ПП у пациента с ФП. Окраска по Ван Гизону x 200

Выраженный интерстициальный фиброз был диагностирован у 1 пациента в группе ФП, и характеризовался большим объемом зрелой, плотной волокнистой соединительной ткани. Границы между кардиомиоцитами нечеткие, ядра визуализируются плохо. Данные особенности определяют значительное визуальное уменьшение мышечной массы в поле зрения (Рисунок 16).



Примечание – 1– выраженный интерстициальный фиброз, 2 – артериола

Рисунок 16 – Выраженный интерстициальный фиброз в ушке правого предсердия у пациента с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ. Окраска гематоксилином и эозином x 200

Результаты гистологического исследования представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика степени выраженности интерстициального фиброза в исследуемых группах

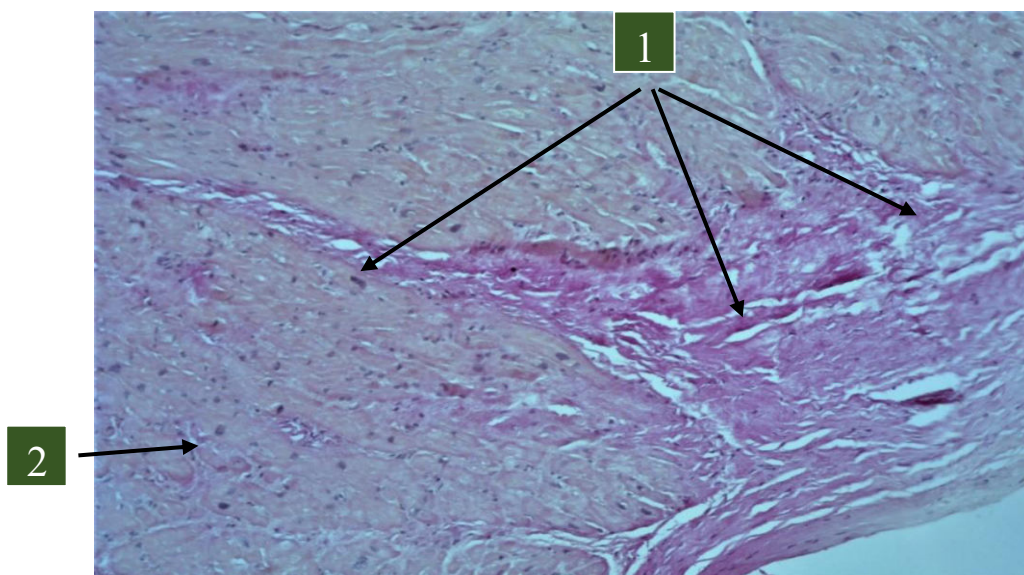
Показатели		Пациенты с ФП (n=15)	Пациенты без ФП (n=46)	p
Степень интерстициального	Незначительная, n (%)	7 (46,67%)	40 (86,95%)	0,003

фиброза, оцененного методом световой микроскопии	Умеренная, n (%)	7 (46,67%)	6 (13,05%)	
	Выраженная, n (%)	1 (6,66%)	0,00%	

В группе с ФП чаще регистрировался умеренный и выраженный фиброз в ушке ПП, в то время как в группе без ФП, в 86,95% случаев был диагностирован незначительный нежно-волокнистый фиброз ($p=0,003$).

По результатам однофакторного регрессионного анализа также отмечена ассоциация степени миокардиального фиброза с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ – ОШ 7,21 (95% ДИ 1,99 – 26,12, $p = 0,002$).

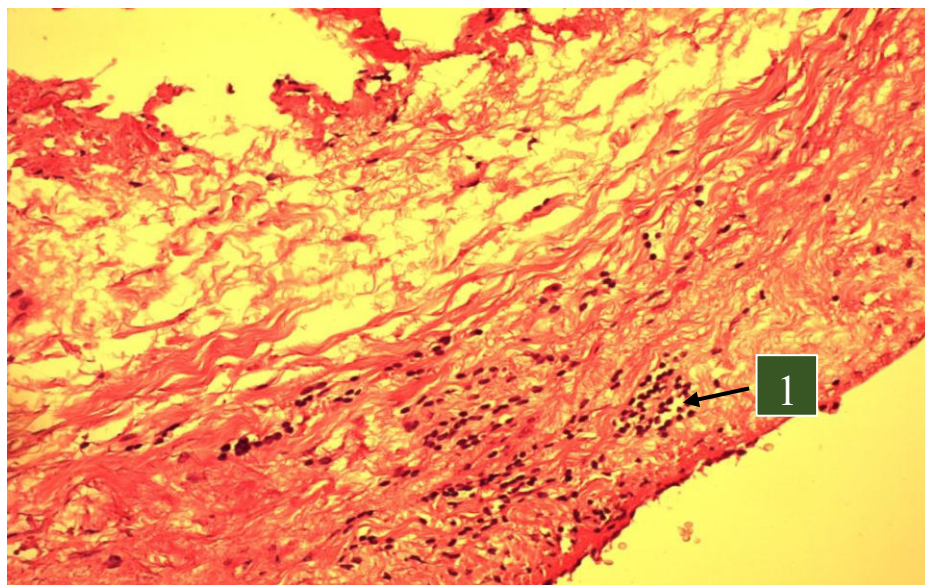
Дополнительно нами был изучен препарат ушка ПП у пациента с постоянной формой ФП. На представленных препаратах визуализируются грубые тяжи фиброзной ткани, распространяющиеся в прилежащий миокард и разделяющие группы кардиомиоцитов (Рисунок 17).



Примечание – 1– Интерстициальный фиброз, 2– кардиомиоциты

Рисунок 17 – Пример выраженного интерстициального фиброза в ушке ПП у пациента с ИБС и постоянной формой ФП. Окраска гематоксилином и эозином х

Признаков миокардиального воспаления в ушке ПП выявлено не было, однако у ряда пациентов регистрировалась круглоклеточная инфильтрация эпикарда (Рисунок 18).



Примечание – 1 – Круглоклеточная инфильтрация эпикарда

Рисунок 18 – Круглоклеточная инфильтрация эпикарда. Окраска гематоксилином и эозином x 200

Круглоклеточная инфильтрация в рамках исследования чаще всего представляла собой скопление лимфоцитов и плазмоцитов под эпикардом, однако не была ассоциирована с первичным пароксизмом ФП (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная характеристика наличия круглоклеточной инфильтрации эпикарда в исследуемых группах

Показатель		Пациенты с ФП (n=15)	Пациенты без ФП (n=46)	p
Наличие круглоклеточной	Диагностирована, n (%)	8 (53,33%)	18 (39,13%)	0,49

инфильтрации эпикарда	Не диагностирована, n (%)	7 (46,67%)	28 (60,87%)	
--------------------------	---------------------------------	------------	-------------	--

3.4. Результаты лабораторных исследований после операции КШ

За время наблюдения в условиях стационара после проведенной операции КШ за счет умеренной интраоперационной кровопотери (400-600 мл) у пациентов с ФП уровень гемоглобина соответствовал $107,10 \pm 9,13$ г/л, в группе без ФП $106,90 \pm 9,14$ г/л ($p=0,99$).

Уровень лейкоцитоза на 1 сутки после операции максимально достигал $14,22 \cdot 10^9$ /л (в группе с ФП), однако к 7-10 суткам снижался до нормальных значений, и не был ассоциирован с развитием ФП ($p=0,47$), таблица 11.

Таблица 11 – Показатели клинического анализа крови в исследуемых группах

Показатели		Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
Гемоглобин (г/л)	До операции	$143,30 \pm 11,68$	$144,60 \pm 13,80$	0,99
	1 сутки после КШ	$116,10 \pm 12,23$	$112,10 \pm 11,15$	0,89
	7 сутки после КШ	$107,90 \pm 9,13$	$106,90 \pm 9,14$	0,99
Лейкоциты (10^9 /л)	До операции	7,29 [5,77; 8,83]	7,27 [5,95; 8,93]	0,88
	1 сутки после КШ	14,22 [11,33; 15,42]	13,94 [11,44; 16,79]	0,82
	7 сутки после КШ	8,09 [6,85; 9,53]	9,03 [7,51; 10,57]	0,47
Тромбоциты (10^9 /л)	До операции	203,00 [173,00; 233,50]	201,00 [179,50; 233,00]	0,75
	1 сутки после КШ	171,50 [147,00; 218,80]	176,50 [136,00; 195,50]	0,99
	7 сутки после КШ	238,00 [197,30; 307,30]	228,00 [178,00; 276,30]	0,38

С целью поиска удобного и простого маркера системного воспаления у пациентов, перенесших операцию КШ, который можно было бы использовать в рутинной клинической практике, были проанализированы данные расчетов НЛО, ТЛО и ИСВ до операции, в раннем послеоперационном периоде (1 сутки после операции) и на 7-10 сутки после операции реваскуляризации миокарда в обеих группах (Таблица 12).

Таблица 12 – Показатели системной воспалительной реакции у пациентов в исследуемых группах

Показатели		Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
НЛО	До операции	2,28 [1,82; 3,43]	2,01 [7,51; 2,69]	0,04
	1 сутки после КШ	10,60 [8,58; 16,78]	12,47 [8,51; 19,04]	0,82
	7 сутки после КШ	3,24 [2,34; 5,13]	2,70 [2,13; 3,55]	0,04
ТЛО	До операции	144,70 [88,52; 135,80]	93,80 [73,78; 114,9]	0,11
	1 сутки после КШ	208,90 [102,20; 340,80]	177,50 [138,10; 273,10]	0,67
	7 сутки после КШ	139,50 [100,40; 206,30]	128,00 [93,67; 151,50]	0,21
ИСВ	До операции	505,00 [309,00; 779,60]	394,50 [276,82; 545,80]	0,06
	1 сутки после КШ	1809 [1377; 3727]	2120 [1502; 3357]	0,89
	7 сутки после КШ	787,50 [532,80; 1254,00]	710,00 [453,30; 940,80]	0,28

Среди параметров, характеризующих системное воспаление, при межгрупповом сравнении было отмечено, что в группе с ФП наблюдались

статистически значимо большие значения НЛО на 1 и 7 сутки после операции КШ ($p=0,04$) и тенденция к повышению значения ИСВ до операции КШ ($p=0,06$).

По результатам однофакторного регрессионного анализа отношение нейтрофилов к лимфоцитам на 7 сутки после операции было ассоциировано с регистрацией ФП в раннем послеоперационном периоде – ОШ 1,40 (95% ДИ 1,03 – 1,90, $p = 0,03$).

После операции КШ всем пациентам также оценивался уровень калия на момент перевода в кардиохирургическое отделение (2 сутки после операции КШ), по результатам кислотно-щелочного состояния (КЩС) венозной крови, согласно которым, в раннем послеоперационном периоде отмечалась гипокалиемия в обеих группах: $3,63 \pm 0,52$ ммоль/л в группе с ФП, против $3,74 \pm 0,42$ ммоль/л в группе без ФП, не ассоциированная с первичной регистрацией пароксизма аритмии ($p=0,85$).

3.5. Результаты контрольного эхокардиографического исследования на 7 сутки после операции

Контрольное ЭхоКГ исследование в рамках работы было выполнено на 7 сутки после операции КШ, таблица 13.

Таблица 13 – Эхокардиографические показатели на 7-10 сутки у пациентов в изучаемых группах

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
ФВ, %	60,00 [56,00; 62,00]	58,00 [56,25; 60,00]	0,26
КДО, мл	87,00 [80,50; 97,75]	90,00 [80,50; 98,00]	0,77
КСО, мл	35,00 [30,50; 40,50]	36,00 [31,25; 39,75]	0,63
пик E, см/с	64,00 [54,00; 70,00]	60,00 [56,50; 69,75]	0,24
E/A	1,00 [0,83; 1,27]	1,00 [0,85; 1,20]	0,92
E/e'	7,50 [6,52; 9,05]	6,70 [6,70; 9,00]	0,70

e' sept, см/с	7,00 [5,25; 8,00]	7,00 [5,00; 8,00]	0,57
e' later, см/с	9,00 [7,00; 10,00]	8,00 [7,00; 9,00]	0,65
TP, м/с	1,50 [1,21; 1,60]	1,52 [1,20; 1,87]	0,23

3.6. Результаты иммуноферментного анализа маркеров фиброза миокарда и системного воспаления

В ходе работы была проведена оценка уровня маркеров фиброза и воспаления сыворотки крови до операции КШ у пациентов обеих групп. В паре корреляции «фибронектин – галектин-3» была выявлена слабая, но значимая положительная связь ($r=0,24$; $p=0,03$). Концентрации галектина-3 и фибронектина в сыворотке крови в группе с ФП и группе без ФП были эквиваленты, таблица 14.

Таблица 14 – Уровень галектина-3 и фибронектина в сыворотке крови у пациентов с ФП и без ФП

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
галектин-3, нг/мл	0,05 [0,05; 5,87]	0,05 [0,05; 5,36]	0,70
фибронектин, мкг/мл	110,10 [86,86; 134,00]	120,90 [92,01; 161,50]	0,19

Следующим этапом был проведен ROC-анализ, по результатам которого отмечено, что концентрация фибронектина $\leq 116,49$ мкг/мл с чувствительностью 78% и специфичностью 53% ассоциирована с КГЛЖ ($p=0,006$), рисунок 19.

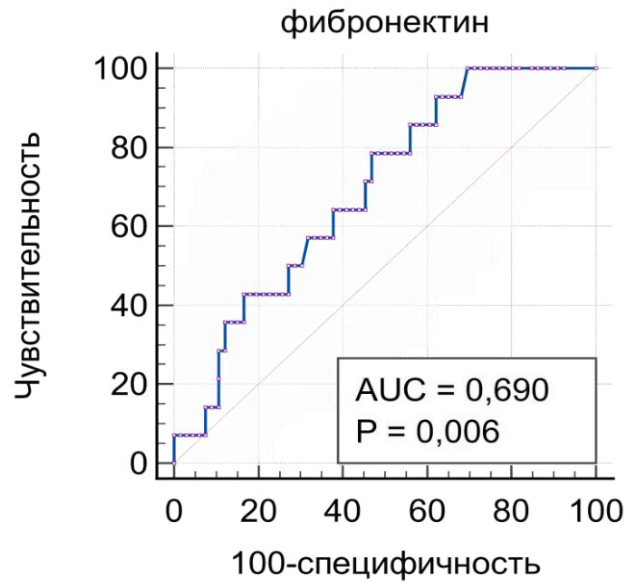


Рисунок 19 – Характеристическая кривая зависимости КГЛЖ от уровня фибронектина в сыворотке крови. Площадь под ROC - кривой = 0,690 с 95% ДИ 0,52 – 0,74

Уровень вчСРБ не различался между исследуемыми группами до операции КШ ($p=0,80$). На 7 сутки концентрация вчСРБ в сыворотке крови значительно увеличилась, как в группе с ФП ($p=0,0005$), так и в группе без ФП ($p<0,0001$), по сравнению с исходными показателями (Рисунок 20).

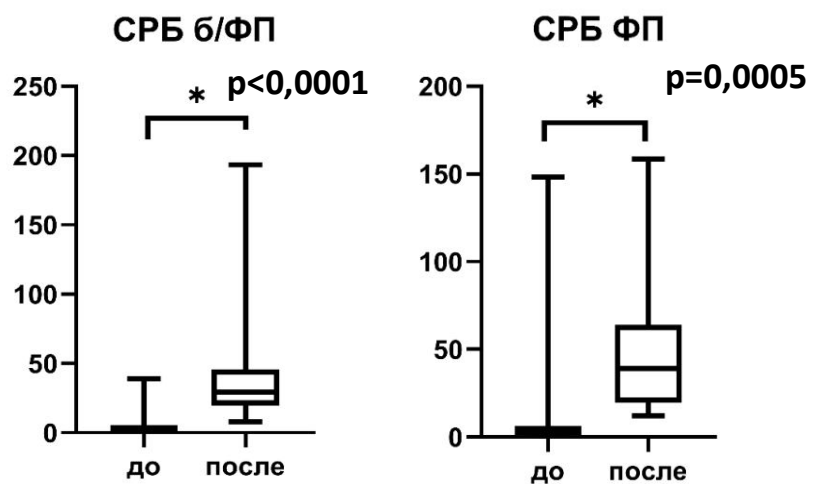


Рисунок 20 – Внутригрупповая госпитальная динамика сывороточного уровня вчСРБ

Послеоперационный уровень вчСРБ также был сопоставим, и не ассоциировался с развитием ФП, таблица 15.

Таблица 15 – Сывороточная концентрация вчСРБ у пациентов с ФП и без ФП перед КШ и на 7 сутки после оперативного лечения

Показатели	Пациенты с ФП (n=19)	Пациенты без ФП (n=61)	p
вчСРБ до операции КШ, ммоль/л	2,72 [1,46; 6,39]	2,50 [1,30; 5,56]	0,80
вчСРБ после операции КШ, ммоль/л	39,12 [19,63; 63,98]	29,33 [19,71; 45,59]	0,34

В результате регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, длительность операции, использование ИК и объема интраоперационной инфузии, не выявлено статистически значимой ассоциации между риском развития ФП и исходной концентраций вчСРБ – ОШ 1,02 (95% ДИ 0,99 – 1,06; p=0,20) и риском развития ФП и уровнем вчСРБ на 7 сутки ОШ 1,01 (95% ДИ 0,99 – 1,02; p=0,42).

3.7. Результаты госпитального этапа лечения

По окончании госпитального этапа лечения у 18 пациентов в послеоперационный периоде был зарегистрирован первичный пароксизм ФП, не сопровождающийся нарушениями центральной гемодинамики, в связи с чем, купирование пароксизма производилось путем проведения медикаментозной кардиоверсии.

Коррекция гипокалиемии производилась путем внутривенной инфузии раствора КСl 4%, доза рассчитывалась индивидуально, согласно уровню калия в КЩС венозной крови (ммоль/л). Медикаментозная кардиоверсия Амиодароном

производилась по общепринятой схеме проведения медикаментозной кардиоверсии.

У 18 пациентов ФП протекала со средней частотой желудочковых сокращений от 110 до 140 уд/мин, сопровождались одышкой (22,9% случаев), головокружением (22,9% случаев) и дискомфортом в области сердца (54,2% случаев). Бессимптомный пароксизм ФП диагностирован у 1 пациента (5,00%), по результатам проведенного 24-часового ХМ-ЭКГ на 8 сутки после операции КШ.

Всем пациентам были даны рекомендации о продолжении приема антиаритмической терапии Амиодароном (78,95%, n=15) и β -блокаторами (21,05%, n=4).

В течение 1 года после операции переход первичного пароксизма ФП в пароксизмальную форму ФП был констатирован у 1 пациента (5,26%), в постоянную форму ФП - у 2 пациентов (10,53%).

3.8. Анализ факторов, ассоциированных с первично зарегистрированным пароксизмом ФП после операции КШ

Однофакторный и многофакторный анализ показателей, ассоциированных с регистрацией первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ, представлен в таблице 16.

Таблица 16 – Данные однофакторного и многофакторного регрессионного анализа связи предоперационных показателей с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ*	
	ОШ (95%-й ДИ)	p	ОШ (95%-й ДИ)	p
Возраст, лет	1,07 (1,00 – 1,15)	0,03	-	-
ИМТ, кг/м ²	0,86 (0,74 – 1,00)	0,06	-	-

ХОБЛ, n	5,15 (1,04 – 25,56)	0,04	-	-
Толщина ЗСЛЖ, мм	1,68 (1,09-2,59)	0,02	-	-
Толщина МЖП, мм	1,43 (1,08-1,97)	0,01	-	-
1 степень ТР	0,39 (0,13 – 1,21)	0,10	-	-
ММЛЖ, г	1,01 (1,005- 1,02)	0,003	-	-
ММЛЖ/ППТ, г/м ²	1,03 (1,01 – 1,02)	0,001	1,04 (1,00-1,07)	0,03
КГЛЖ	15,83 (4,08–61,44)	0,0001	21,58 (3,39-171,23)	0,003
ЭГЛЖ	5,16 (1,36 - 19,57)	0,01	-	-
Объем ЛП, мл	1,04 (0,99-1,08)	0,07	-	-
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	1,11 (1,02 – 1,20)	0,01	2,13 (1,03-4,29)	0,04
Количество НЖЭС, n	1,00 (0,99-1,00)	0,07	-	-
Стеноз ПКА > 70%	2,16 (1,05 – 4,41)	0,03	-	-
ИСВ до операции КШ	1,00 (0,99 - 1,00)	0,62	-	-
НЛО до операции КШ	1,03 (0,87- 1,21)	0,68	-	-
НЛО на 7 сутки после операции КШ	1,40 (1,03 - 1,90)	0,03	-	-
Риск по шкале EuroSCORE II, %	1,90 (1,07 - 3,37)	0,03	-	-
Степень фиброза в ушке ПП	7,21 (1,99- 26,12)	0,002	21,63 (2,43-155,70)	0,007
НбА1с, %	6,38 (0,93-43,82)	0,06	-	-

Креатинин крови, ммоль/л	0,99 (0,98 - 1,01)	0,90	-	-
* - с поправкой на пол, возраст, операционные показатели				

Далее для расчета пороговых значений факторов, ассоциированных с развитием ФП, был выполнен ROC-анализ, таблица 17.

Таблица 17 – Площадь под характеристической кривой и отрезные точки для непрерывных показателей, ассоциированных с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ

Показатель	AUC	Отрезная точка	ОШ (95%-й ДИ)	p	Чувствительность	Специфичность
Масса ЛЖ/ППТ, г/м ²	0,76	≥97	8,78 (1,86 – 41,30)	0,006	89,42%	52,46%
Степень выраженности фиброза в ушке ПП	0,70	≥2	6,36 (1,74 – 23,24)	0,005	53,33%	86,96%
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	0,70	≥34,4	5,25 (1,75 – 15,78)	0,002	63,16%	77,05%

На основании выделенных предикторов был проведен многофакторный регрессионный анализ с помощью метода бинарной логистической регрессии. Первым этапом методом пошагового включения факторов в модель вошли предикторы, достоверно ассоциированные с ФП, ими стали отношение ММЛЖ/ППТ ≥ 97 г/м², отношение объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м², наличие КГЛЖ. Вторым этапом был введен фактор наличия умеренного или выраженного фиброза в ушке ПП (Таблица 18).

Таблица 18 – Предикторы, ассоциированные с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторная модель 1		Многофакторная модель 2	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
ЭГЛЖ, n	5,16 (1,36 –19,57)	0,01	-	-	-	-
ХОБЛ, n	5,15 (1,04 –25,56)	0,04	-	-	-	-
Стеноз ПКА > 70%	2,16 (1,05 – 4,41)	0,03	-	-	-	-
Масса ЛЖ/ППТ \geq 97 г/м ²	8,78 (1,86 – 41,30)	0,006	-	-	-	-
Фиброз ушка ПП \geq 2 степени	6,36 (1,74 –23,24)	0,005	не учитывался		17,04 (2,48-116,75)	0,004
Объем ЛП/ППТ \geq 34,4 мл/м ²	5,25 (1,75 –15,78)	0,002	4,44 (1,26-15,64)	0,02	6,04 (1,11-32,65)	0,03
КГЛЖ, n	15,83 (4,08 – 61,44)	0,0001	13,85 (3,30-58,05)	0,0003	26,78 (3,42-209,37)	0,002

Полученные предикторы включили в 2 прогностические модели:

1. Модель прогноза развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ без учета результатов гистологического исследования.
2. Модель прогноза развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ с учетом результатов гистологического исследования.

Прогностическая модель №1

(без учета результатов гистологического исследования)

Структура многофакторной регрессионной модели без учета данных гистологического исследования представлена в таблице 19.

Таблица 19 – Структура логистической регрессионной модели без учета результатов гистологического исследования.

Предиктор	ОШ	95%-й ДИ	Коэффициент регрессии	p
Константа	-	-	-2,450	<0,0001
Объем ЛП/ППТ \geq 34,4 мл/м ²	1,49	1,26 - 15,64	1,491	0,02
КГЛЖ	13,85	3,30 - 58,05	2,628	0,0003

Полученная регрессионная модель без учета данных гистологического исследования статистически значима ($df = 2$; $\chi^2 = 23,94$; $p < 0,0001$).

Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2) Найджелкерка, модель объясняет 39 % наблюдаемой дисперсии пациентов с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

Где $z = -2,450 + 2,628A_{\text{концентрическая гипертрофия ЛЖ}} + 1,491A_{\text{объем ЛП/ППТ} \geq 34,4 \text{ мл/м}^2}$

P – вероятность регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ, A – предикторы ФП, представленные в виде бинарных переменных (0 – отсутствие предиктора, 1 – наличие предиктора).

Площадь под ROC-кривой составила 0,829 с 95%-м ДИ 0,729 - 0,904 (рисунок 21).

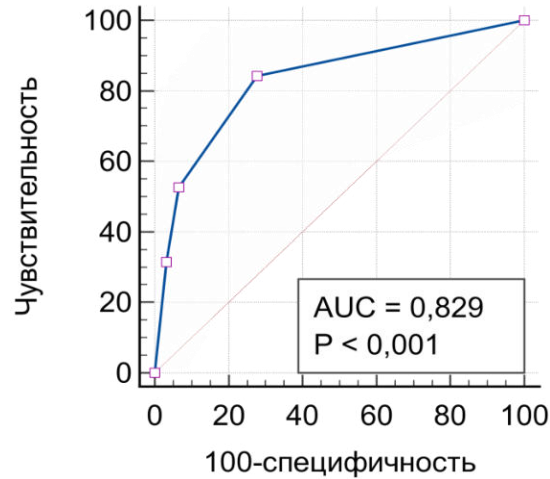


Рисунок 21 – Характеристическая кривая значения логистической функции P в отношении ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ (без включения данных гистологического исследования)

Пороговое значение логистической функции P составило 0,079. Риск развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ прогнозируется при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность модели составила 84,95%, специфичность – 72,33%.

Предсказательная ценность положительного результата составила 78,94%, предсказательная ценность отрицательного результата составила 66,66%.

Прогностическая модель №2 (с учетом результатов гистологического исследования)

Структура многофакторной регрессионной модели с учетом данных гистологического исследования представлена в таблице 20.

Таблица 20 – Структура логистической регрессионной модели с учетом результатов гистологического исследования.

Предиктор	ОШ	95%-й ДИ	Коэффициент регрессии	p
Константа	-	-	-3,752	<0,0001
Объем ЛП/ППТ \geq 34,4 мл/м ²	6,04	1,12 - 32,65	1,799	0,04

Фиброз ушка ПП ≥ 2 степени	17,05	2,48 - 116,78	1,799	0,004
КГЛЖ	26,78	3,42 - 209,37	3,287	0,002

Представленная регрессионная модель с учетом данных гистологического исследования статистически значима ($df = 3$; $\chi^2 = 30,04$; $p < 0,0001$). Исходя из значения коэффициента детерминации (R^2) Найджелкерка, модель объясняет 57 % наблюдаемой дисперсии пациентов с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

Где $z = -3,752 + 3,287A_{\text{КГЛЖ}} + 1,799A_{\text{объем ЛП/ППТ} \geq 34,4 \text{ мл/м}^2} + 1,799A_{\text{умеренный или выраженный фиброз ушка ПП}}$

P – вероятность регистрации первичного пароксизма ФП на госпитальном этапе после операции КШ, A – предикторы ФП, представленные в виде бинарных переменных (0 – отсутствие предиктора, 1 – наличие предиктора).

Площадь под ROC-кривой составила 0,914 с 95%-м ДИ 0,813 - 0,970 (рисунок 22).

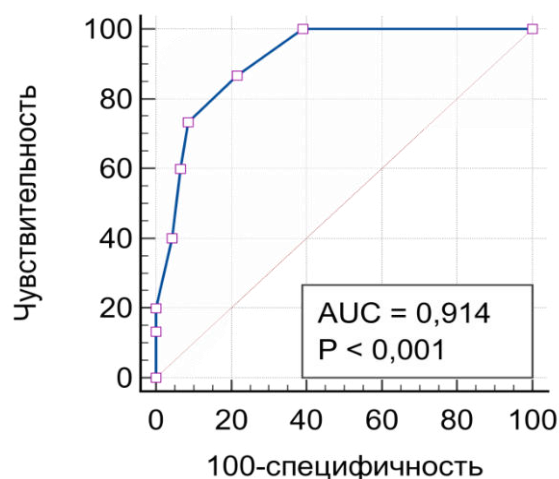


Рисунок 22 – Характеристическая кривая значения логистической функции P в отношении ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ (с учетом данных гистологического исследования)

Пороговое значение логистической функции P составило 0,124. Риск развития ФП на госпитальном этапе после операции КШ прогнозируется при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность модели составила 86,67%, специфичность – 78,26%.

Прогностическая ценность положительного результата составила 79,09%, прогностическая ценность отрицательного результата составила 84,73%.

При сравнении прогностических моделей №1 и №2 разность площадей под характеристической кривой составила 0,070 с 95% ДИ 0,021 – 0,162 ($p=0,13$), рисунок 23.

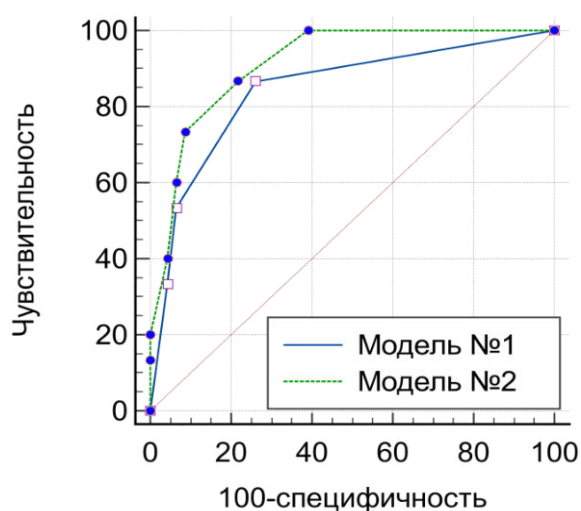


Рисунок 23 – Сравнение характеристических кривых значений логистических функций P в отношении ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ (с включением и без включения данных гистологического исследования)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе настоящей работы проведена детальная оценка клинико-анамнестических характеристик и результатов инструментально-лабораторных методов исследования миокардиального фиброза и воспаления, ассоциированных с пароксизмом ФП, впервые зарегистрированном на госпитальном этапе после операции КШ.

В целом по демографическим характеристикам группа пациентов с ФП была сопоставима с данными ранее выполненных исследований, что, несмотря на относительно небольшой объем выборки, свидетельствует о ее репрезентативности. Подавляющее большинство включенных пациентов составляли мужчины 88,75% (n=71), в связи с чем, роль пола, как фактора риска ФП, оценена не была. Пароксизм ФП развился у 23,75% (n=19) пациентов в раннем послеоперационном периоде, средний срок до манифестации составил 2,0 [2,0; 3,6] дней. Средний возраст больных в основной группе составил 67,00 [61,00; 72,75] лет против 62,00 [57,25; 67,00] лет в контрольной группе (p=0,03).

Согласно литературным данным, ФП регистрируется в среднем у 20-60% пациентов в ходе первой недели после кардиохирургического вмешательства, купируется в течение 24-48 часов, и большинство пациентов выписывается на амбулаторный этап лечения с синусовым ритмом [104].

Роль пожилого возраста и мужского пола в развитии ФП после операций на сердце также описана во многих исследованиях. Считается, что «пожилой возраст связан с дегенеративными и воспалительными процессами в предсердиях, которые вызывают изменения электрофизиологических свойств (короткое время эффективного рефрактерного периода, дисперсия рефрактерности и проводимости, аномальная автоматность и анизотропная проводимость)» [33].

Так, в исследовании S.R. Ottman и соавт. (1997), риск развития ФП после операции КШ повышался в зависимости от возраста пациентов (у пациентов моложе 40 лет < 5%, у пациентов в возрасте 60 лет риск развития ФП составил 25 – 30%, у пациентов в возрасте свыше 80 лет – около 60%) [111]. Схожие

результаты получены в работе А. F. Ferreira и соавт. (2018), включавшей 2511 пациентов, среди которых 78,70% мужчин, средний возраст в группе ФП составил 67 ± 9 лет, и стал независимым предиктором развития аритмии после операции КШ – ОШ 1,03 (95% ДИ 1,01–1,06, $p = 0,001$) [125].

Оценка показателей, ассоциированных с ФП, требует комплексного подхода и учета факторов, связанных как непосредственно с хирургическим вмешательством, так и с особенностями соматического статуса каждого пациента. В рамках настоящей работы аритмия развилась у пациентов, исходно не рассматриваемых как группа лиц с высокой вероятностью возникновения ФП, так как в исследование не включались пациенты с наиболее известными факторами риска: СД 1 и 2 типа, заболеваниями щитовидной железы, клапанными пороками сердца, требующих хирургической коррекции, ХСН со сниженной ФВ ($<40\%$ по данным ЭхоКГ) [34,146].

Расчетный риск послеоперационных осложнений по шкале EuroSCORE II также соответствовал низкому риску и не превышал 4% у пациентов обеих групп (1,30 [0,81; 2,51]% в основной группе против 0,87 [0,72; 1,77]% группы контроля), $p=0,03$. Несмотря на то, что в условиях кардиохирургической практики шкала EuroSCORE II не рекомендована для стратификации риска развития ФП, в нашей работе риск по шкале EuroSCORE II ассоциировался с зарегистрированным на госпитальном этапе пароксизмом ФП по результатам однофакторного анализа – ОШ 1,90 (1,07 – 3,37), $p=0,03$, что согласуется с ранее выполненными исследованиями.

Так, в работе Dogan A и соавт. (2019) при сравнении шкал EuroSCORE II, STS и Logistic EuroScore, на предмет их прогностической способности в отношении послеоперационной ФП, отмечено, что с точки зрения ROC-анализа, площадь под кривой была выше в EuroSCORE II ($AUC = 0,69$), чем STS (ACSD Operative Risk Calculator) и Logistic Euroscore ($AUC = 0,66$ и $0,65$ соответственно) [76].

В то время как в работе Potdar S.P. и соавт. (2022) площадь под ROC-кривой для EuroSCORE II составила 0,62, а для STS (ACSD Operative Risk Calculator) –

0,64, что свидетельствует о том, что как шкала EuroSCORE II, так и шкала STS могут быть удовлетворительным вариантом для прогнозирования ФП после операции КШ [95].

Доля лиц с нормальной и избыточной массой тела в обеих группах была существенно выше, чем с ожирением 1 степени, что может быть обусловлено строгими критериями отбора на операцию КШ, однако ИМТ в группе с ФП все же был статистически значимо ниже ($26,90 \pm 2,77$ кг/м² в основной группе против $29,00 \pm 3,96$ кг/м² группы контроля), $p=0,04$, что существенно отличается от данных, опубликованных ранее.

В крупном исследовании N. Echahidi и соавт. (2007) включавшем 5085 пациентов, перенесших операцию изолированного КШ без сопутствующей операции на клапанах, показано, что у пациентов старше 50 лет наличие ожирения 1 степени увеличивало риск развития ФП в 1,4 раза (95% ДИ 1,10 – 1,71, $p=0,004$), а ИМТ свыше 35 кг/м² был независимо ассоциирован с 2,3-кратным (95% ДИ 1,71 – 3,13, $p<0,0001$) увеличением риска ФП [110]. В работе S. Dublin и соавт. (2006) отношение шансов для пациентов с избыточным весом и ожирением, по сравнению с лицами с нормальным ИМТ, было следующим: избыточный вес – ОШ 0,97 (95% ДИ 0,68 – 1,38); ожирение 1 степени – ОШ 1,18 (95% ДИ 0,80 – 1,73); ожирение 2 степени – ОШ 1,34 (95% ДИ, 0,82 – 2,18); и ожирение 3 степени – ОШ 2,31 (95% ДИ, 1,36 – 3,91), $p = 0,002$. Причем связь ФП с ИМТ была сильнее для постоянной формы ФП, чем для персистирующей или пароксизмальной форм [131].

Согласно результатам оценки предоперационной медикаментозной терапии пациенты между собой не различались, двум пациентам основной группы на амбулаторном этапе были назначены Амиодарон и Пропафенон в связи с частой наджелудочковой экстрасистолией (200,50 [33,00; 1336,00] наджелудочковых экстрасистол в основной группе против 33,50 [7,50; 178,80] наджелудочковых экстрасистол в группе контроля, $p = 0,004$).

Согласно клиническим рекомендациям по реваскуляризации миокарда (2018), для пациентов, перенесших кардиохирургическую операцию, прием бета-

адреноблокаторов рекомендован в качестве препаратов первого ряда для профилактики ФП, а в исследовании ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery), Аторвастатин в дозе 40 мг/сут, по сравнению с плацебо, значительно уменьшал риск развития послеоперационной ФП [105,127,113], однако описанные результаты не нашли подтверждения в нашем исследовании.

В рамках предоперационной подготовки всем пациентам, включенным в исследование, также были оценены данные коронарограмм. Считается, что в 84% случаев ветвь синусового узла отходит от ПКА, а в 16% от ЛКА, в связи с чем, в литературе имеют место работы, отмечающие ассоциацию ФП с атеросклеротическим поражением ПКА, так как при нарушении кровотока может развиваться дисфункция синусового узла, что как следствие, приводит к возбуждению гетеротропных очагов в предсердиях и развитию аритмии [62]. Вышеописанные данные нашли подтверждение в настоящей работе: согласно полученным результатам, наличие стеноза ПКА > 70% увеличивало шансы регистрации ФП в раннем послеоперационном периоде после операции КШ в 2,16 раз (1,05 – 4,41, $p=0,03$).

В качестве маркера фиброза была выбрана сывороточная концентрация галектина-3, так как он хорошо известен своей значительной ролью в опосредовании миокардиального фиброза и воспаления, а в 2010 году галектин-3 был одобрен FDA как биомаркер, обладающий прогностическими свойствами в отношении ХСН [68].

В исследовании Hernández-Romero D. и соавт. (2017) наблюдали различия в концентрациях галектина-3 в сыворотке между пациентами с послеоперационной ФП и контрольной группой с постоянной ФП ($14,25 \pm 4,15$ нг/мл против $17,61 \pm 6,84$ нг/мл; $p = 0,02$) [92], в работе Bening и соавт. (2020) исследователи не обнаружили существенной разницы между группами с ФП и без ФП (концентрация галектина-3 в группе с послеоперационной ФП составила $10,35 \pm 4,28$ нг/мл, а в группе с синусовым ритмом - $9,67 \pm 3,22$ нг/мл, $p= 0,30$) [77]. Противоположные результаты получены в исследовании Polineni S. и соавт

(2018), в котором была отмечена значимая связь по результатам однофакторного регрессионного анализа – ОШ 1,44 (95% ДИ 1,13-1,84, $p = 0,03$) [118].

Согласно результатам настоящего исследования, концентрация галектина-3 в обеих группах была существенно ниже, по сравнению с литературными данными (0,05 [0,05; 5,87] нг/мл в основной группе, против 0,05 [0,05; 5,36] нг/мл группы контроля), и не была ассоциирована с регистрацией первичного пароксизма ФП ($p=0,70$).

Галектин-3 взаимодействует с различными лигандами, расположенными в экстрацеллюлярном матриксе сердца, в том числе, и с фибронектином [23]. Совместно они играют немаловажную роль в активации воспалительного процесса и синтезе фибриллярного коллагена [136].

Предыдущие исследования сообщали о противоречивых результатах относительно ассоциации уровня фибронектина и наличием ИБС. Так, в трех отдельных небольших исследованиях [89,115,138] сообщалось, что сывороточная концентрация фибронектина была повышена у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС, в то время как в самом крупном исследовании Zhang и соавт. (2006) [72] с участием 232 человек, концентрация фибронектина у пациентов с ИБС была значимо ниже (245 ± 87 мг/л против группы контроля - 354 ± 88 мг/л, $p < 0,001$). В сравнении, в нашей работе концентрация фибронектина была эквивалентна в обеих группах, и составила 110,10 [86,86; 134,00] мкг/мл в группе с ФП против 120,90 [92,01; 161,50] мкг/мл в группе без ФП, $p = 0,19$.

Несмотря на то, что ассоциации уровня фибронектина в сыворотке крови с регистрацией первичного пароксизма ФП диагностировано не было, результаты выполненного исследования показали, что уровень фибронектина в сыворотке крови обладает достаточно высокой чувствительностью (78%) в отношении ассоциации с КГЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий. В то время как в исследовании Canpolat U и соавт. (2015) уровень фибронектина стал предиктором структурного ремоделирования ЛП у пациентов с пароксизмальной формой ФП (ОШ 1,003, 95% ДИ: 1,001–1,005, $p=0,032$) [71].

На данный момент работ, посвящённых ассоциации сывороточного уровня фибронектина с признаками структурного ремоделирования миокарда нет, что делает выполненную работу пионерской в данном направлении.

Концепция постинфарктного ремоделирования сердца занимает значительное место среди достижений современной кардиологии. Считается, что замедление релаксации левого желудочка, его гипертрофия и концентрическое ремоделирование ассоциируются с большей клинической тяжестью приступов ФП и увеличением риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ИБС [45]. Также, по результатам Фремингемского исследования именно в группе пациентов с КГЛЖ уровень сердечно-сосудистого риска был наиболее высоким [12].

В выполненной работе структурное ремоделирование миокарда ЛЖ по типу КГЛЖ у стало независимым предиктором развития ФП в госпитальном периоде после операции КШ, увеличивающим шансы развития аритмии в 21,58 раз (95% ДИ 3,39 – 171,23, $p=0,003$).

Сопоставимые данные были получены в работе Джанашия П.Х. и соавт. (2008) в которой при оценке результатов ХМ-ЭКГ и типов геометрии ЛЖ по результатам ЭхоКГ, отмечено, что «у больных страдающих СД в сочетании с АГ и эссенциальной АГ, суправентрикулярные аритмии регистрировались достоверно чаще при гипертрофических типах структурного ремоделирования ЛЖ ($p_{II}=0,015$ и $p_{III}=0,0003$), по сравнению с негипертрофическими» [51].

В исследовании Гаджиевой Л.Х. и соавт. (2013), при анализе нарушений ритма у больных пожилого и старческого возраста в зависимости от типов ремоделирования ЛЖ, также выявлено преобладание сочетания наджелудочковой и желудочковой экстрасистолии со значительным перевесом их среди пациентов с КГЛЖ ($p<0,001$), частота встречаемости ФП также преобладала в группе с КГЛЖ [14].

Также стоит отметить, что во время операции с использованием аппарата ИК возможна неравномерная перфузия гипертрофированного миокарда кардиopleгическим раствором, что по данным некоторых авторов также

ассоциировано с нарушения ритма и проводимости в послеоперационном периоде [9].

Исследование молекулярных основ структурно-функциональной реорганизации ВКМ сердца может позволить составить целостное представление о механизмах ремоделирования миокарда при ИБС, и в том числе, помочь верифицировать пациентов с повышенным риском развития ФП после операции КШ, требующих своевременной пред- и интраоперационной профилактики аритмии.

Вслед за повышением давления в гипертрофированном ЛЖ на фоне диастолической дисфункции миокарда очень быстро расширяется ЛП. Согласно данным литературы, это приводит к возникновению наджелудочковой экстрасистолии, трепетанию и фибрилляции предсердий у 25% – 75% пациентов с АГ [94].

В настоящем исследовании, по данным многофакторного анализа, отношение объема ЛП/ППТ $\geq 34,4$ мл/м² стало независимым предиктором развития ФП после операции КШ, что сопоставимо с работами Ana Filipa Ferreira и соавт. (2018), Рубаненко О.А и соавт. (2022), Бокерия Л.А. и соавт. (2006), в которых увеличение размера и объема ЛП также стали независимыми факторами, увеличивающими шансы развития ФП, ассоциированной с хирургическим вмешательством [125,55, 42].

Несмотря на то, что механизмы развития и поддержания ФП обычно исходят из ЛП и легочных вен, практические и этические соображения подтолкнули нас к изучению образцов ткани из ПП, ограничение, характерное для многих предыдущих исследований [106,120,122]. Тем не менее, следует отметить, что ткань ушка ПП отражает большинство патологических изменений, наблюдаемых как при хронической ФП, так и при дилатационной кардиомиопатии [129].

Гистологическое исследование, как «золотой стандарт» диагностики миокардиального фиброза, продемонстрировало усугубление признаков структурного ремоделирования в группе пациентов с ФП. В частности, в ушках ПП, взятых на этапе подключения ИК, по итогам анализа, у пациентов с ФП, по

сравнению с пациентами без ФП, чаще встречалась умеренная (46,67% против 13,05%) и выраженная степень интерстициального фиброза в ушке правого предсердия (6,66% против 0%, $p=0,003$).

Полученные результаты сопоставимы с результатами исследования Зарубиной Е.Ю. и соавт. (2005), в котором в группе пациентов с ФП после операции КШ в миокарде ушек ПП в 100% случаев наблюдался значительный интерстициальный фиброз и выраженные изменения миофибрилярного аппарата клетки, вплоть до миолиза [27]. В работе Nakai T. и соавт. (2007), степень интерстициального фиброза ушка ПП также имела тенденцию к корреляции с частотой развития послеоперационной ФП ($p=0,08$) [106]. Противоположные данные представили Cosgrave J. и соавт (2006), в которых у 94 пациентов не было обнаружено связи между 10 оцениваемыми признаками в ушках ПП, включая миолиз, фиброз и липофусциновую пигментацию с развитием послеоперационной ФП [120].

При оценке интраоперационных показателей отмечено, что объемы кровопотери и внутривенной инфузии, объемы трансфузии компонентов крови во время операции, среднее количество дистальных анастомозов, время ишемии достоверно не различались между группами больных. Средняя продолжительность операции (289,00 [225,50; 321,00] мин в основной группе против 251,00 [222,00;301,00] мин в группе контроля) и время работы аппарата ИК (97,50 [45,00; 119,80] мин в основной группе vs 97,50 [72,00;123,80] мин в группе контроля), были эквивалентны в обеих группах и не ассоциировались с ФП, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции КШ.

В то время как в работе Stuart J. Head и соавт. (2013) отмечено, что операционными показателями, ухудшающими прогноз по послеоперационной ФП можно назвать длительность хирургического вмешательства более 240 минут и период искусственного кровообращения более 100 минут [84]. В исследовании Бокерия Л.А. и соавт. (2006) пороговое значение работы аппарата ИК, увеличивающим шансы развития ФП в ранние сроки после операции КШ составило > 140 минут, пороговое значение пережатия аорты составило более 75

минут [42]. На данный момент имеются убедительные экспериментальные исследования, описывающие, что «процедура проведения ИК включает в себя множество факторов, которые являются нефизиологичными и могут провоцировать запуск целого ряда патологических процессов, результатом которых может стать развитие СВР» [98].

Критерии диагностики и классификация СВР были сформулированы еще в 1992 году Американским колледжем пульмонологов, совместно с Обществом специалистов критической медицины, и до сих пор остаются неизменными, однако, эти критерии были описаны для диагностики септического воспаления, а во время кардиохирургических операций имеет место «асептическое» системное воспаление, в связи с чем, критерии постановки диагноза СВР в сердечно-сосудистой хирургии не определены [20,78].

В условиях клинической практики, СРБ считается одним из наиболее чувствительных и доступных для широкого исследования маркером воспаления [41]. Благодаря своим свойствам, СРБ способен быстро реагировать на изменения гомеостаза и в норме, после оперативного лечения достигает пика к 3 суткам, а затем, начиная с 6 суток происходит его снижение, коррелирующее с улучшением состояния больного (отсутствием признаков сердечной и дыхательной недостаточности, стенокардии, отсутствием признаков воспаления в области послеоперационной раны) [29].

В настоящем исследовании продемонстрировано, что дооперационный уровень вчСРБ, в подавляющем большинстве случаев, находился в рамках референсных значений, и не был ассоциирован с развитием пароксизма ФП в послеоперационном периоде. Полученные данные сопоставимы с результатами исследования, проведенного Limite LR и соавт. (2016), в котором медиана предоперационного уровня вчСРБ составила 2,5 мг/л, и также не продемонстрировала связи с первичным пароксизмом ФП после операции КШ ($p=0,89$) [140]. Противоположные данные продемонстрированы в работе Turkkoğlu ST и соавт. (2021), в которой, по данным многофакторного анализа,

предоперационный уровень вчСРБ >5 мг/л увеличивал шансы развития послеоперационной ФП в 2 раза – ОШ 2,0 (95% ДИ 1,2-3,2, $p=0,004$) [144].

Также не было выявлено существенной вариабельности повышенного послеоперационного уровня вчСРБ между пациентами, у которых сохранялся синусовый ритм, по сравнению с основной группой. Некоторыми авторами высказано предположение, что рост этого показателя отражает развитие СВР в перикардальном пространстве, а избыточное высвобождение СРБ приводит к повреждению миокарда, вызывая изменения электрической активности миокарда, выступающие триггерами нарушений сердечного ритма [33].

В свою очередь, Anselmi A и соавт. (2009) предположили, что связь между СРБ и послеоперационной ФП может носить не прямой характер, а являться следствием окислительного стресса, ишемии и некроза, связанных с ИК, что также может стать триггером к манифестации ФП у пациентов высокого риска [69].

Также известно, что воспалительный процесс тесно связан с нейтрофилией, тромбоцитозом, лимфопенией и нормохромной анемией, и преимуществом использования показателей СВР является возможность их использования без необходимости задействования дополнительных ресурсов. Так, среди всех изученных параметров, дооперационные и послеоперационные значения отношения нейтрофилов к лимфоцитам были статистически значимо выше в группе с ФП ($p=0,04$ и $0,04$, соответственно), а уровень НЛО на 7 сутки после операции КШ увеличивало шансы регистрации ФП в 1,40 раз (95% ДИ 1,03 – 1,90), что согласуется с ранее выполненными исследованиями.

В исследовании Maranta F. и соавт. (2018) предоперационное значение НЛО $\geq 2,95$ (ОШ 1,77, 95% ДИ 1,174–2,672; $p=0,006$) стало независимым предиктором развития ФП после хирургической коррекции клапанной патологии сердца [141]. В то время как в работе Patrick H.Gibson и соавт. (2010), послеоперационное значение НЛО $\geq 10,14$ коррелировало с ФП с чувствительностью 43% и специфичностью 78%, ОШ свыше этого порогового уровня составило 2,68 (95% ДИ 1,57 – 4,57, $p < 0,001$) [145].

Согласно данным метаанализа Qingmiao Shao и соавт. (2015), среди 11 исследований с участием в общей сложности 2766 участников, в возрасте от 48 до 66 лет, суммарное отношение шансов регистрации ФП после операции КШ и РЧА для исходного уровня НЛО составило 1,25 (95% ДИ 1,16–1,35, $I^2 = 82,7\%$, $p < 0,01$), а для послеоперационного уровня - 1,518 (95% ДИ 1,07–2,14, $I^2 = 93,7\%$, $p = 0,017$) [146].

Полученные результаты можно объяснить тем, что нейтрофилы представляют собой активированное неспецифическое воспаление, а лимфопения является маркером плохого общего состояния здоровья и физиологического стресса. НЛО отражает баланс между уровнями нейтрофилов и лимфоцитов и объединяет эти два важных и противоположных иммунных пути, что служит мерой как системного воспаления, так и реакции на стресс.

Таким образом, изучение уровня НЛО является недорогим и легко воспроизводимым методом в рутинной клинической практике, который, после дополнительного изучения, может служить многообещающим и полезным предиктором развития ФП после операции КШ.

В заключении стоит отметить, что выполненное исследование имеет ряд сильных сторон, включая определение широкого спектра маркеров фиброза и воспаления в том числе, данные гистологического исследования, и глубокую оценку результатов клинических и инструментально-лабораторных методов исследования на каждом этапе хирургического лечения (дооперационном, интраоперационном и раннем послеоперационном). Однако, стоит учесть свойственные данной работе ограничения, которые отчасти обусловлены большим количеством критериев невключения, с целью выявления пациентов низкого хирургического риска и без сопутствующей патологии, в связи с чем, когорта пациентов была относительно небольшой, тем не менее, тщательно охарактеризованной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы эволюции, патогенеза и профилактики ФП, ассоциированной с кардиохирургическими вмешательствами, в частности, с операцией КШ, объединяют интересы специалистов в различных областях клинической медицины.

Подчеркивается, что понимание последовательности и очередности развития взаимосвязанных состояний в рамках патогенеза послеоперационной ФП делает естественным и логичным постановку вопроса о своевременных профилактических мерах на каждом этапе хирургического лечения.

В ходе настоящего исследования проведен анализ предикторной роли клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных показателей, главным образом, отражающих наличие миокардиального фиброза и воспаления у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, что позволило подтвердить и дополнить существующую теорию возникновения и развития послеоперационной ФП.

Описаны независимые факторы, ассоциированные с ФП, развившейся на госпитальном этапе после операции КШ у пациентов низкого хирургического риска. Предложены две прогностические модели, включающие диагностированное структурное ремоделирование левого желудочка по типу концентрической гипертрофии, наличие умеренного и выраженного фиброза в ушке правого предсердия по результатам гистологического исследования и значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела свыше $34,4 \text{ мл/м}^2$, которые, в перспективе, могут способствовать разработке алгоритмов в контексте повышения благоприятных исходов после операции КШ.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий, характеризовались более старшим возрастом (67,00 [61,00; 72,75] лет vs 62,00 [57,25; 67,00] лет; $p=0,03$), большим количеством наджелудочковых экстрасистол (200,50 [33,00; 1336;00] vs 33,50 [7,50; 178,80]; $p=0,004$), большим расчетным риском летальности по шкале EuroSCORE II (1,30 [0,81; 2,51] % vs 0,87 [0,72; 1,77] %; $p=0,03$), но меньшим индексом массы тела ($26,90 \pm 2,77$ кг/м² vs $29,00 \pm 3,96$ кг/м²; $p=0,04$).
2. У пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий, статистически значимо чаще регистрировались: стеноз правой коронарной артерии > 70% (ОШ 2,16, 95% ДИ 1,05-4,41; $p=0,03$), большие значения отношения массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела (121,00 [102,50; 157,50] г/м² vs 97,00 [78,75; 112,75] г/м²; $p=0,0006$), большие значения отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела (35,00 [30,56; 40,48] мл/м² vs 29,85 [26,73; 34,40] мл/м²; $p=0,008$) и структурное ремоделирование миокарда левого желудочка по типу концентрической гипертрофии (52,63% vs 6,56%; $p<0,0001$).
3. У пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий, дооперационные сывороточные концентрации галектина-3 и фибронектина не различались ($p=0,70$ и $p=0,19$ соответственно).
4. У пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий, согласно результатам гистологического исследования, чаще встречалась умеренная (46,67% vs 13,05%)

и выраженная степень интерстициального фиброза в ушке правого предсердия (6,66% vs 0%, $p=0,003$).

5. У пациентов с фибрилляцией предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий, чаще регистрировались более высокие значения нейтрофильно-лимфоцитарного отношения до операции коронарного шунтирования (2,28 [1,82; 3,43] vs 2,01 [7,51; 2,69]; $p=0,04$) и на 7 сутки после операции (3,24 [2,34; 5,13] vs 2,70 [2,13; 3,55]; $p=0,04$), в то время как концентрации высокочувствительного С-реактивного белка до- и после операции коронарного шунтирования не различались ($p=0,80$ и $p=0,34$, соответственно).

6. Независимыми предикторами фибрилляции предсердий, впервые зарегистрированной на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования, служат умеренная или выраженная степени интерстициального фиброза в ушке правого предсердия (ОШ 7,21, 95% ДИ:1,99-26,12; $p=0,002$), значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела $\geq 34,4$ мл/м² (ОШ 6,04, 95% ДИ:1,11-32,65; $p=0,03$) и наличие структурного ремоделирования левого желудочка по типу концентрической гипертрофии (ОШ 26,78, 95% ДИ:3,42-209,37; $p=0,002$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, которым планируется плановая операция коронарного шунтирования, наряду с общепринятыми лабораторными и инструментальными методами исследований, целесообразен расчет отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела, отношения массы миокарда левого желудочка к площади поверхности тела, с определением типа структурного ремоделирования левого желудочка при поступлении в стационар.
2. Выполнение интраоперационной биопсии части ушка правого предсердия с последующим гистологическим исследованием возможно для уточнения риска регистрации пароксизма фибрилляции предсердий на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования.
3. Для расчета вероятности регистрации первичного пароксизма фибрилляции предсердий на госпитальном этапе после операции коронарного шунтирования у пациентов низкого хирургического риска могут использоваться предложенные многофакторные регрессионные модели, включающие: структурное ремоделирование левого желудочка по типу концентрической гипертрофии, наличие умеренного или выраженного фиброза в ушке правого предсердия по результатам гистологического исследования и значение отношения объема левого предсердия к площади поверхности тела $\geq 34,4$ мл/м².

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

АИК – аппарат искусственного кровообращения

АКШ – аортокоронарное шунтирование

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВТК ОВ – ветвь тупого края огибающей ветви левой коронарной артерии

вчСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Николая Васильевича Склифосовского» Департамента здравоохранения Москвы

ДВ – диагональная ветвь передней межжелудочковой артерии

ДД – диастолическая дисфункция

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДФ – диастолическая функция ЛЖ

ЖЭС – желудочковая экстрасистолия

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИЛ-1 β – интерликин-1 β

ИЛ-6 – интерликин-6

ИМТ – индекс массы тела

ИСВ – индекс системного воспаления

ИФА – иммуноферментный анализ

КДД – конечно-диастолическое давление

КДО – конечно-диастолический объем

КДР – конечно-диастолический размер КМ – кишечная микробиота

КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
КА – коронарная артерия
КШ – коронарное шунтирование
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
Ме – медиана 130
МЖП – межжелудочковая перегородка
МК – митральный клапан
МКШ – маммарокоронарное шунтирование
ММП – матриксная металлопротеиназа
НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия
НЖТ – наджелудочковая тахикардия
НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение
ОВ ЛКА – огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек
Пик А – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу позднего диастолического наполнения
Пик Е – максимальная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения
ПИКС – постинфарктный кардиосклероз
ПМЖВ ЛКА – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
ПКА – правая коронарная артерия
ПОЛ – перикисное окисление липидов
ПП – правое предсердие
СД – сахарный диабет
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

РФП – радиофармацевтический препарат

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

США – Соединенные Штаты Америки

ТИА – транзиторная ишемическая атака

ТЛБАП – транслюминальная баллонная ангиопластика

ТЛО – тромбоцитарно-лимфоцитарное отношение

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4 свободный – тироксин свободный

УЗИ - ультразвуковое исследование

ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФК – функциональный класс

ФНО- α – фактор некроза опухоли- альфа

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХМ – ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

AUDIT – The Alcohol Use Disorders Identification Test

COVID-19 – COrona VIRus Disease 2019

E/A – отношение максимальных скоростей раннего и позднего наполнения трансмитрального кровотока

E/e' – отношение максимальных скоростей раннего наполнения трансмитрального кровотока и движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу

e' lateral – латеральная скорость фиброзного кольца митрального клапана

e' septal – септальная скорость фиброзного кольца митрального клапана

EuroSCORE II - European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

HbA1c – гликированный гемоглобин

NF-kB – ядерный фактор kB

NO – оксид азота

NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца

PACES -Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG

PCRP – С-терминальный пропептид проколлагена I типа

PIINP – N-терминальный пропептид проколлагена III типа

TGF- β – трансформирующий фактор роста β

TIMP – тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминева, Х.К. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда: пособие для врачей / Х.К. Аминева, Л.Б. Митрофанова; под ред. Г.Б. Ковальского. – Санкт-Петербург.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт кардиологии МЗ РФ, 1994. – 16 с.
2. Анализ дифференциальной экспрессии матриксных металлопротеиназ в стабильной и нестабильной атеросклеротических бляшках методом полногеномного секвенирования РНК: пилотное исследование / Д.Е. Иванощук, Ю.И. Рагино, Е.В. Шахтшнейдер и др.// Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 8. – С. 52-58.
3. Апарина, О.П. Магнитно-резонансная томография с отсроченным контрастированием при фибрилляции предсердий: первые достижения и перспективы / О.П. Апарина, О.В. Стукалова, С.К. Терновой // Медицинская Визуализация. – 2017. – № 4. – С. 47 – 57.
4. Бабенко, А.Ю. Фибрилляция предсердий при тиреотоксикозе – детерминанты развития и сохранения / А.Ю. Бабенко, Е.Н. Гринева, В.Н. Солнцев // Клиническая и Экспериментальная Тиреоидология. – 2013. – №1. – С. 29 – 37.
5. Базылев, В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в ремоделировании миокарда / В.В. Базылев, Т.В. Канаева // CardioСоматика. – 2020. – №3. – С. 22 – 28.
6. Благова, О.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу) / О.В. Благова, А.В. Недоступ // Российский Кардиологический Журнал. – 2014. – № 5. – С. 13 – 22.
7. Бокерия, Л.А. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда с Tl в оценке результатов трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации в сочетании с коронарным шунтированием / Л.А. Бокерия, И.П. Асланиди, М.Н. Вахрамеева // Анналы хирургии. – 2002. – №3. – С. 37 – 45.
8. Бокерия, О.Л. Послеоперационная фибрилляция предсердий: роль воспалительных цитокинов и использование колхицина как профилактического

средства / О.Л. Бокерия, Т.Н. Канаметов // *Анналы Аритмологии*. – 2015. – № 3. – С.141 – 151.

9. Боткин, Д.А. Оптимизация защиты миокарда методом изотермической прерывистой кровяной кардиopleгии / Д.А. Боткин, А.В. Наймушин, М.Л. Гордеев и др. // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – №2. – С. 138 – 141.

10. Бунин, Ю.А. Фибрилляция предсердий и хроническая сердечная недостаточность: практические аспекты и дискуссионные вопросы рациональной фармакотерапии / Ю.А. Бунин, С.В. Миклишанская // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2017. – № 6. – С. 856 – 862.

11. Взаимосвязь фибрилляции предсердий и хронической сердечной недостаточности. Современные подходы к лечению/ Д.А. Гаглоева, Н.Ю. Миронов, Л.Ю. Лайович и др. // *Кардиологический вестник*. – 2021. – № 2. – С. 5 – 14.

12. Волкова, И.И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / Волкова И.И. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2010. – №4. – С. 96 – 98.

13. Воспалительный континуум в патогенезе фибрилляции предсердий после операции коронарного шунтирования / А.Р. Мингалимова, О.М. Драпкина, М.А. Сагиров и др. // *Кардиоваскулярная Терапия И Профилактика*. – 2022. – № 3. – С. 99 - 107.

14. Гаджиева, Л.К. Типы ремоделирования левого желудочка у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Л.К. Гаджиева, К.А. Масуев, М.И. Ибрагимова // *Российский кардиологический журнал*. – 2013.– №1. – С. 70 – 74.

15. Галанихина, Е.А. Сравнение эффективности Амиодарона и Пропафенона для профилактики и купирования пароксизмов фибрилляции предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: дисс. канд. мед. наук: 14.01.20/ Галанихина Екатерина Александровна – М., 2014. – 101 с.

16. Генетические полиморфизмы матриксной металлопротеиназы-9, тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 и развитие послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста / А.О. Рубаненко, О.А.

Рубаненко, Л.В. Лимарева, Ю.В. Щукин // Российский кардиологический журнал. – 2018. – № 10. – С. 48-52.

17. Генетические макеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор) / А. В. Понасенко, М. Ю. Сеницкий, М. В. Хуторная, О. Л. Барбараш// Gen. Reanimatol. – 2017. – № 6. – С. 48–59.

18. Григориади, Н.Е. Фибрилляция предсердий: роль фиброза и воспаления в формировании структурно-функционального и электрического ремоделирования миокарда, прогностическая значимость: дис. кандидат мед. наук: 14.01.05 / Григориади Наталия Евгеньевна. – М., 2014. – 320 с.

19. Гриценко, О.В. Speckle-tracking эхокардиография в ранней диагностике липотоксического поражения миокарда при эпикардальном ожирении / О.В. Гриценко, Г.А. Чумакова, Е.В. Трубина // Артериальная гипертензия. –2021. – №3. – С. 269 – 278.

20. Головкин, А.С. Механизмы синдрома системного воспалительного ответа после операций с применением искусственного кровообращения: дис. докт. мед. наук.: 14.03.03/ Головкин Алексей Сергеевич – М., 2014. – 256 с.

21. Джиева, О.Н. Оптимизация подходов к прогнозированию и коррекции сердечно-сосудистых осложнений при плановых больших хирургических вмешательствах у больных с низким периоперационным риском: дисс. докт. мед. наук: 14.01.05/ Джиева Ольга Николаевна – М, 2020. – 217 с.

22. Диастолическая дисфункция левого желудочка при эндоваскулярном лечении фибрилляции предсердий у больных с сохраненной фракцией изгнания/ А.М. Баймуканов, Г.Е. Гендлин, И.Г. Никитин и др.// Кардиология. – 2017. – №2S. – С. 331 – 336.

23. Драпкина, О.М. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца / Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. // Российский кардиологический журнал. – 2017. – №3. – С. 30 – 36.

24. Драпкина, О.М. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом / Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2016.– № 26. – С. 1727-1731.

25. Еременко А.А. Применение добутамина в клинической практике/ А.А. Еременко // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2009. – №3. – С. 31 – 34.
26. Жуйкова, Т.А. Факторы воспаления и липид-высвобождающая способность лейкоцитов у больных стабильной стенокардией и их динамика в периоперационном периоде коронарного шунтирования дис. кандидат мед. наук: 14.01.05 / Жуйкова Татьяна Александровна. – Пермь, 2014. – 112 с.
27. Зарубина, Е.Ю. Миолиз ткани предсердия как фактор риска развития фибрилляции предсердий в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование: дис. кандидат мед. наук.: 14.01.05/ Зарубина Елена Юрьевна. – М, 2005. – 164 с.
28. Зилбернагель, С. Клиническая патофизиология: атлас/ С. Зилбернагель пер. с англ.; под ред. П.Ф. Литвицкого. – М.: Практическая медицина, 2016. – 448 с.
29. Значение С-реактивного белка у кардиохирургических больных / О.В. Петрова, О.Б. Гордеева, С.А. Шашин и др. // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – №2. – С. 63 – 71.
30. Карпов, Ю.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах российской федерации, участвующих в исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России”/ Ю.А. Карпов, Шальнова С.А., Конради А.О., и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – №5. С. 6-11.
31. Клинические, эхокардиографические показатели и маркеры окислительного стресса, ассоциированные с развитием фибрилляции предсердий у пациентов, подвергающихся операции коронарного шунтирования / О.А. Рубаненко, А.О. Рубаненко, Ю.В. Щукин и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – № 7. – С. 72 – 79
32. Клиническая эффективность катетерного лечения фибрилляции предсердий в зависимости от гистологических изменений в миокарде / А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С.Ю. Усенков и др. // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №7. – С. 3418.

33. Лебедев, Д.И. Факторы развития фибрилляции предсердий после операции на «открытом» сердце / Д.И. Лебедев, А.В. Евтушенко, А.А. Хорлампенко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – №2. – С.40 – 44.
34. Марусенко, И.М. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий / И.М. Марусенко, Е.Г. Петрова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – №3. – С. 398 – 402.
35. Машина, Т.В. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки/ Т.В. Машина, Е.З. Голухова // Креативная кардиология. – 2014. – №4. – С. 43 – 52.
36. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Г.П. Арутюнов, Ф.Н. Палеев, О.М. Моисеева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – №11. – С. 136 – 182.
37. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган, Ю.С. Березовский, О.В. Благова и др.// Кардиология. – 2020. – № 7. – С. 4–10.
38. Мосейчук, К.А. Маркеры фиброза миокарда у пациентов с фибрилляцией предсердий / К.А. Мосейчук, А.С. Синяева, Е.В. Филиппов // Доктор.Ру. – 2020. – №5. – С. 14–18.
39. Насонов, Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии атеросклероза / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-Практическая Ревматология. – 2019. – № 0. – С. 28–34.
40. Петракова, Е.С. Фибрилляция предсердий после операций аортокоронарного шунтирования: факторы риска, профилактика и лечение / Е.С. Петракова, Н.М. Савина, А.В. Молочков // Кардиология. – 2020. – № 9. – С. 134–148.
41. Петракова, Е.С. Факторы риска и прогнозирование развития ранней послеоперационной фибрилляции предсердий после коронарного шунтирования / Петракова, Е. С., Н. М. Савина, А. В. Молочков. // Кремлевская медицина. – 2020. – №3. –С. 107-114.

42. Прогностические факторы развития аритмий в ранние сроки после операций коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце / Л. А. Бокерия, Е. З. Голухова, В. Ю. Мерзляков и др. // *Анналы аритмологии*. – 2006. – №2. – С. 72 – 77.
43. Показания к реваскуляризации миокарда (Российский согласительный документ). – М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 162 с.
44. Полонская, Я.В. Металлопротеиназы и атеросклероз / Я.В. Полонская, Ю.И. Рагино. // *Атеросклероз*. – 2017. – № 3. – С. 50–55.
45. Попов В. В. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца / В.В.Попов // *Анналы аритмологии*. – 2006. – №5. – С. 27– 36.
46. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов/ О.В. Благова, Е.А. Коган, Ю.А. Лутохина и др. // *Кардиология*. – 2021. – № 6. – С. 11 – 27.
47. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий / Т.П. Гизатулина, Л.У. Мартьянова, А.В. Павлов и др. // *Кардиология*. – 2020. – № 2. – С. 47 – 53.
48. Развитие диастолической дисфункции в послеоперационном периоде у пациентов с приобретенными пороками сердца. / И. И. Аверина, О. Л. Бокерия, М. Ю. Мироненко и др. // *Кардиология*. – 2019.– №5. – С. 26 – 35.
49. Ранние результаты после шунтирования коронарных артерий у пациентов с выраженной ишемической дисфункцией левого желудочка / М.Х. Мазанов, П.В. Чернявский, М.А. Сагиров и др. // *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. – 2020. – №3. – С. 377 – 382.
50. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // *Российский Кардиологический Журнал*. – 2012. –№ 4 – С. 1 – 27.
51. Ремоделирование сердца и его роль в формировании аритмий у больных сахарным диабетом типа 2 и артериальной гипертонией / П.Х. Джанашия, П.А.

Могутова, Н.Г. Потешкина и др. // Российский кардиологический журнал. – 2008. – №6. – С. 10-13.

52. Ретроспективный анализ судебно-медицинских секционных исследований после операций коронарного шунтирования / А.Е. Рубцов, А.В. Рубцова, М.Ю. Морозов и др. // Судебная медицина. – 2021. – № 1. – С. 21–28.

53. Роль супероксиддисмутазы в развитии послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, С.М. Хохлунов и др. // Российский кардиологический журнал. – 2017 – № 3. – С. 20-24.

54. Рубаненко, О.А. Роль факторов воспаления в развитии фибрилляции предсердий / О.А. Рубаненко, О.В. Фатенков, С.С. Хохлунов // Кардиология Новости Мнения Обучение. – 2015. – № 2. – С. 43 – 47.

55. Рубаненко О.А. Влияние коронарного шунтирования на возникновение послеоперационной фибрилляции предсердий у пациентов пожилого возраста / О.А. Рубаненко О.А., А.О. Рубаненко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2022. – №2. – С.160 – 164.

56. Рустамова, Я.К. Актуальные вопросы диагностики жизнеспособного миокарда / Я.К. Рустамова // Кардиология. – 2019. – №2. – С. 68 – 78.

57. Сергиенко И.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: монография / И.В. Сергиенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук – М.: ООО ПатиСС, 2020. – 295 с.

58. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических больных/ А.Д. Каприн, С.Т. Мацкеплишвили, В.И. Потиевская и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. –№ 2. – С. 139 – 147.

59. Мазур, Е.С. Эпикардальное ожирение и фибрилляция предсердий: акцент на предсердном жировом депо / Мазур Е.С., Мазур В.В., Баженов Н.Д.// Ожирение и метаболизм. – 2020. – №3. – С. 316-325.

60. Тавровская, Т.В. Фибрилляция предсердий и тиреотоксикоз / Т.В. Тавровская, Т.Б. Моргунова, А.В. Тимофеев и др. // Вестник Аритмологии. – 2009. – № 56. – С. 59 – 80.

61. Тарзиманова, А.И. Роль воспаления в патогенезе фибрилляции предсердий/ А.И. Тарзиманова, И.Г. Фомина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 7. – С. 91 – 94.
62. Связь фибрилляции предсердий с поражениями коронарного русла (по данным регистра коронарной ангиографии)/ Е. И. Ярославская, В. А. Кузнецов, И. С. Бессонов // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 12 – 18.
63. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020 / М.Г. Аракелян, Л.А. Бокерия, Е.Ю. Васильева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 7. – С. 190 – 260.
64. Фибрилляция предсердий после кардиохирургических операций: патофизиология и методы профилактики / В. В. Ломиворотов, С. М. Ефремов, Е. А. Покушалов и др. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – № 1. – С. 58 – 66.
65. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы / В.Н. Каретникова, В.В. Кашталап, С.Н. Косарева и др. // Терапевтический архив. – 2017. – №1. – С. 88 – 93.
66. Хубулава, Г.Г. Защита миокарда при операциях на сердце: монография / Г. Г. Хубулава, Н. Н. Шихвердиев, А. А. Пайвин; под ред. Г. Г. Хубулава. – М.: 2013. – 143 с.
67. Acute administration of tumour necrosis factor- α induces spontaneous calcium release via the reactive oxygen species pathway in atrial myocytes / S. Zuo, L.L. Li, Y.F. Ruan et al. // Europace. – 2018. – Vol. 20 (8). – P. 1367–1374.
68. Amin, H.Z. Galectin-3: a novel biomarker for the prognosis of heart failure / H.Z. Amin, L.Z. Amin, I.P. Wijaya // Clujul Medical. – 2017. – Vol. 90 (2). – P. 129 – 132.
69. Anselmi, A. Postoperative Inflammatory Reaction and Atrial Fibrillation: Simple Correlation or Causation? / A. Anselmi, G. Possati, M. Gaudino / Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88 (1). – P. 326 – 333.
70. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease / P.M. Ridker, B.M. Everett, T. Thuren et al. // N. Engl. J. Med. – 2017. – Vol. 377 (12). – P. 1119–1131.

71. Association of Plasma Fibronectin Level with Left Atrial Electrical and Structural Remodelling in Lone Paroxysmal Atrial Fibrillation: A cross-sectional study / U. Canpolat, A. Oto, H. Yorgun et al. / *Turk Kardiyol. Dernegi Arsivi-Arch.* – 2015. – Vol. 43 (3). – P. 259 – 268
72. Association study between fibronectin and coronary heart disease / Y. Zhang, X. Zhou, J.C. Krepinsky et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2006. – Vol. 44 (1). – P. 37-42.
73. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / H. Gungor, A.S. Babu, C. Zencir et al. // *Med. Princ. Pract. Int. J. Kuwait Univ. Health Sci. Cent.* – 2017. – Vol. 26. – № 2. – P. 164–168.
74. Atrial fibrillation: a developmental point of view / M.T. Mommersteeg, V.M. Christoffels, R.H. Anderson et al. // *Heart Rhythm.* – 2009. – Vol. 6 (12). – P. 1818–1824.
75. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting is associated with sympathetic activation / J.M. Kalman, M. Munawar, L.G. Howes et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60 (6). – P. 1709–1715.
76. Atrial Fibrillation Prediction by Surgical Risk Scores Following Isolated Coronary Artery Bypass Grafting Surgery / A. Dogan, F. Gunesdogdu, K. Sever et al. // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2019. – Vol. 29 (11). – P. 1038 – 1042.
77. Atrial contractility and fibrotic biomarkers are associated with atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting / C. Bening, E.A. Mazalu, J. Yaqub et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 159 (2). – P. 515–523.
78. Bone, R.C. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure / R.C. Bone, W.J. Sibbald, C. L. Sprung / *Chest.* – 1992. – Vol. 101 (6). – P. 1481–1483.
79. Circulating fibrosis biomarkers and risk of atrial fibrillation: The Cardiovascular Health Study (CHS) / M.A. Rosenberg, M. Maziarz, A.Y. Tan et al. / *Am. Heart J.* – 2014. – Vol. 167 (5). – P. 723-728.e2.
80. Characterisation and validity of inflammatory biomarkers in the prediction of post-operative atrial fibrillation in coronary artery disease patients / D. Kaireviciute,

- A.D. Blann, B. Balakrishnan et al. // *Thromb. Haemost.* – 2010. – Vol. 104 (07). – P. 122–127.
81. Claro, V. Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis / V. Claro, A. Ferro // *JRSM Cardiovasc. Dis.* – 2020. – Vol. 9. – P.1 – 10.
82. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia / G. Giustino, S.P. Pinney, A. Lala et al. / *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 76 (17). – P. 2011–2023.
83. Coronavirus Disease and New-Onset Atrial Fibrillation: Two Cases / M.E. Taha, W. Alsafi, M. Taha et al. // *Cureus.* – 2020. – 2(5). – P. e8066.
84. Coronary artery bypass grafting: Part 1: the evolution over the first 50 years / S.J. Head, T.M. Kieser, V. Falk et al. // *Eur Heart J.* – 2013. – Vol. 34 (37). – P. 2862 – 2872.
85. Determinants and consequences of atrial fibrosis in patients undergoing open heart surgery / A. Goette, G. Juenemann, B. Peters et al. // *Cardiovasc. Res.* – 2002. – Vol. 54 (2). – P. 390–396.
86. Diastolic dysfunction, cardiopulmonary bypass, and atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery / C.M. Ashes, M. Yu, M. Meineri et al. // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113 (5). – P. 815 – 821.
87. Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery / Melduni RM, Suri RM, Seward JB et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58 (9). – P. 953–961.
88. Do preoperative C-reactive protein and mean platelet volume levels predict development of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting? / H. Şaşkın, Ç. Düzyol, R. Aksoy et al. / *Postepy W Kardiologii Interwencyjnej Adv. Interv. Cardiol.* – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 156–163.
89. Evaluation of fibronectin, vitronectin, and leptin levels in coronary artery disease: impacts on thrombosis and thrombolysis / H. Ekmekci, O.B. Ekmekci, H. Sonmez et al. // *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* – 2005. – Vol. 11 (1). – P. 63–70.

90. Expression of extra domain A fibronectin sequence in vascular smooth muscle cells is phenotype dependent / M.A. Glukhova, M.G. Frid, B.V. Shekhonin et al. / *J. Cell Biol.* – 1989. – Vol. 109 (1). – P. 357–366.
91. Galectin-3 Plasma Levels and Coronary Artery Disease: A New Possible Biomarker of Acute Coronary Syndrome / C. Falcone, S. Lucibello, I. Mazzucchelli et al. // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24. (4). – P. 905–913.
92. Galectin-3 as a marker of interstitial atrial remodelling involved in atrial fibrillation / D. Hernández-Romero, J.A. Vílchez, Á. Lahoz et al. // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7 (1). – P. 40378.
93. Head, S.J. Coronary artery bypass grafting: Part 2--optimizing outcomes and future prospects/ S.J. Head, J. Börgermann, R.L. Osnabrugge // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2862–2872.
94. Hypertension and sudden death: disparate effects of calcium entry blocker and diuretic therapy on cardiac dysrhythmias /Messerli FH, Nunez BD, Nunez MM, et al. // *Arch Intern Med.* – 1989. – Vol. 149(6). – P. 1263-7.
95. Incidence, predictors, and outcome for post-operative atrial fibrillation in Indian patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting—a prospective observational study / S.P. Potdar, S. Shales, M. Baviskar et al. // *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2022. – Vol. 38 (4). – P. 366–374.
96. Interleukin-6: A Novel Target for Cardio-Cerebrovascular Diseases / J.H. Su, M.Y. Luo, N. Liang et al. // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 745061.
97. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Russ. J. Cardiol.* – 2021. – Vol. 26 (9). – P. 4701.
98. Laffey J.G. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist / J.G. Laffey, J.F. Boylan, D.C. Cheng // *Anesthesiology.* – 2002 – Vol. 97(1). P. 215 – 252.
99. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study / G.A. Begg, R. Karim, T. Oesterlein // *PLOS ONE.* – 2018. – Vol. 13 (1): e0189936.

100. Lowe G.D. C-reactive protein and cardiovascular disease: weighing the evidence / G.D. Lowe, M.B. Pepys // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2006. – Vol. 8 (5). – P. 421–428.
101. Matrix Metalloproteinase 7 is associated with symptomatic lesions and adverse events in patients with carotid atherosclerosis / A. Abbas, P. Aukrust, D. Russell et al. // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9 (1): e84935.
102. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // *Russ. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 25 (5). – P. 3826.
103. Nattel, S. Molecular and Cellular Mechanisms of Atrial Fibrosis in Atrial Fibrillation/ S. Nattel // *JACC Clin Electrophysiol.* – 2017. – Vol. 3(5). – P. 425 – 435.
104. Nattel, S. Atrial Remodeling and Atrial Fibrillation / S. Nattel, B. Burstein, D. Dobrev // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63 (22). P. 2335 – 2345.
105. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* – 2019. – Vol. 40 (2). – P. 87–165.
106. Nakai, T. Histologic Assessment of Right Atrial Appendage Myocardium in Patients with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery / T. Nakai, J. Chandy, K. Nakai et al. // *Cardiology.* – 2007. – Vol. 108 (2). – P. 90–96.
107. Netrin-1 promotes adipose tissue macrophage retention and insulin resistance in obesity / B. Ramkhelawon, E.J. Hennessy, M. Ménager et al. // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20 (4). – P. 377–384.
108. Noninvasive biomarker-based risk stratification for development of new onset atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery / F. Rizvi, M. Mirza, S. Olet et al. // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 307. – P. 55 – 62.
109. Neutrophil-lymphocyte ratio and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery / K.J. Walsh, K.S. Tan, H. Zhang et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2017. – P. 555 – 559

110. Obesity and Metabolic Syndrome Are Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery / N. Echahidi, D. Mohty, P. Pibarot et al. // *Circulation*. –2007. – Vol. 116 (11) – P. 213 – 219.
111. Ommen, S.R. Atrial Arrhythmias after Cardiothoracic Surgery // S.R. Ommen, J.A. Odell, M.S. Stanton // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336 (20). – P. 1429–1434.
112. Ozben, B. Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Two-dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study / B, Ozben, D, Akaslan, M, Sunbul et al. // *Heart Lung Circ.* – 2016. – Vol. 25(10). – P. 993–999.
113. Pharmacological strategies for prevention of postoperative atrial fibrillation / M.K. Turagam, F.X. Downey, D.C. Kress et al. // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 233–250.
114. Plasma fibronectin level and its association with coronary artery disease and carotid intima-media thickness / C. Orem, I. Durmuş, K. Kiliç et al. // *Coron. Artery Dis.* 2003. – Vol. 14 (3). – P. 219–224.
115. Plasma fibronectin levels in ischemic heart disease / K.S. Song, H.K. Kim, W. Shim et al. // *Atherosclerosis*. – 2001. – Vol. 154 (2). – P. 449 – 453.
116. Plasma fibronectin levels and coronary artery disease / J.P. Vavalle, S.S. Wu, R. Hughey et al. // *J. Thromb. Haemost.* 2007. – Vol. 5 (4). – P. 864 – 866.
117. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction / R.A. De Boer, D.J. Lok, T. Jaarsma // *Ann. Med.* – 2011. – Vol. 43 (1). – P. 60 – 68.
118. Predictive Ability of Novel Cardiac Biomarkers ST2, Galectin-3, and NT-ProBNP Before Cardiac Surgery / S. Polineni, D.M. Parker, S.S. Alam et al. // *J. Am. Heart Assoc.* – 2018. – Vol. 7 (14). – P. e008371.
119. Predictors of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: the potential role of epicardial adipose tissue/ H. Min-Hi, P. David, D. Rohan vanden, et al. // *J. Xiangya Med.* AME Publishing Company. – 2018. – Vol. 3 (0).

120. Preoperative atrial histological changes are not associated with postoperative atrial fibrillation / J. Cosgrave, J.B. Foley, R. Flavin et al. / *Cardiovasc. Pathol.* – 2006. – Vol. 15 (4). – P. 213 – 217.
121. Preoperative hemoglobin A1c predicts atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery / T. Kinoshita, T. Asai, T. Suzuki et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – P. 102 – 107
122. Potential preoperative markers for the risk of developing atrial fibrillation after cardiac surgery / N. Ad, E. Snir, B.A. Vidne B.A, et al. // *Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery.* – 1999. – Vol. 11(4). P. 308 – 313.
123. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: Current trends and impact on hospital resources / S. F. Aranki, D. P. Shaw, D. H. Adams et al.// *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 390-397.
124. Postoperative atrial fibrillation and total dietary antioxidant capacity in patients undergoing cardiac surgery: The Polyphemus Observational Study / S. Costanzo, A. De Curtis, V. di Niro, et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. –Vol. 149 (4). – P. 1175 – 1182.
125. Postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery/ A.F. Ferreira, F.A. Saraiva, R.J. Cerqueira et al. // *Eur. Heart J.* – 2018. – Vol. 39 (1). – P. 245 – 248.
126. Pulse wave velocity, augmentation index, and carotid intima-media thickness are each associated with different inflammatory protein signatures in young healthy adults: The lifestyle, biomarkers and atherosclerosis study / P. Pettersson-Pablo, Y. Cao, L.H. Breimer et al. // *Atherosclerosis.* – 2020. – Vol. 313. – P. 150–155.
127. Randomized Trial of Atorvastatin for Reduction of Postoperative Atrial Fibrillation in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) Study / G. Patti, M. Chello, D. Candura et al. // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114 (14). – P. 1455–1461.
128. Relationship of hypomethylation CpG islands in interleukin-6 gene promoter with IL-6 mRNA levels in patients with coronary atherosclerosis / Mohammadpanah M,

Heidari MM, Khatami M, et al. // *J. Cardiovasc. Thorac. Res.* – 2020. – Vol. 12 (3). – P. 214 – 221.

129. Relationship between atrial histopathology and atrial fibrillation after coronary bypass surgery / G. Mariscalco, K.G. Engström, S. Ferrarese et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. Vol. 131 (6). – P. 1364–1372.

130. Right Atrial Mechanisms of Atrial Fibrillation in a Rat Model of Right Heart Disease / R. Hiram, P. Naud, F. Xiong // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2019. – Vol. 74 (10). – P. 1332–1347.

131. Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Relation to Body Mass Index / S. Dublin, B. French, N.L. Glazer et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 166 (21). – P. 2322-2328.

132. Role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of atrial fibrosis and development of an arrhythmogenic substrate / R. Liew, K. Khairunnisa, Y. Gu et al. // *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* – 2013. – Vol. 77 (5). – P. 1171–1179.

133. Role of the Autonomic Nervous System in Atrial Fibrillation: Pathophysiology and Therapy/ P.S. Chen, L.S. Chen, M.C. Fishbein et al. // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. (9). – P. 1500 – 1515.

134. Soltan, G. Galectin 3 Level in Patients with Acute Coronary Syndrome and its Relation to Severity of Coronary Artery Disease / G. Soltan, N. Samy, A. Mashal // *World Journal of Cardiovascular Diseases.* – 2020. – Vol. 10. – P 784 – 795.

135. The correlation between tissue Doppler imaging and N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentration during left ventricular diastolic function recovery after coronary artery bypass grafting / J. Xie, D.X. Xie, J.W. Xie et al. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2021. – Vol. 25 (1). – P. 293–300.

136. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study / T.D. Trippel, M. Mende, H.D. Düngen et al. // *ESC Heart Fail.* – 2021. – Vol. 8 (2). – P. 829–841.

137. The effect of neutrophil-lymphocyte ratio on the postoperative course of coronary artery bypass graft surgery / A. Özer, B. Mardin, Y. Kılıç et al. // *Turk. J. Med. Sci.* – 2018. – Vol. 48 (5). – P. 1036 – 1040.
138. The molecular markers of hemostatic activation on coronary artery disease / T. Ulutin, H. Sönmez, N. Uçışık et al. // *Thromb. Res.* – 1997. – Vol. 88 (3). – P. 329 – 332.
139. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques / J.M. van Gils, M.C. Derby, L.R. Fernandes et al. // *Nat. Immunol.* – 2012. – Vol. 13 (2). – P. 136 – 143.
140. The predictive role of renal function and systemic inflammation on the onset of de novo atrial fibrillation after cardiac surgery / L.R. Limite, M. Magnoni, M. Berteotti et al. // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2016. – Vol. 23 (2). – P. 206 – 213.
141. The neutrophil to lymphocyte ratio: a new preoperative predictive index of postoperative atrial fibrillation/ F. Maranta, L. Fossati, P. Cere et al. // *European Heart Journal.* – 2018. – Vol. 39. – P. 2873- 2886.
142. Thyroid Hormone Therapy and Incident Stroke / M. Papaleontiou, D.A. Levine, D. Reyes-Gastelum D // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106 (10). – P. e3890 – e3900.
143. Treibel, T.A. Myocardial Tissue Characterization: Histological and Pathophysiological Correlation / T.A. Treibel, S.K. White, J.C. Moon et al. // *Curr. Cardiovasc. Imaging Rep.* – 2014. – Vol. 7 (3). – P. 9254.
144. Turkkolu, S.T. Biochemical predictors of postoperative atrial fibrillation following cardiac surgery / S.T. Turkkolu, E. Selçuk, C. Köksal // *BMC Cardiovasc. Disord.* – 2021. – Vol. 21 (1). – P. 167.
145. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio As Predictor of New-Onset Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Grafting / P.H. Gibson, B.H. Cuthbertson, B.L. Croal et al./ *Am. J. Cardiol.* – 2010. – Vol. 105 (2). – P. 186–191.
146. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis/ S. Qingmiao, C. Kangyin, R. Seung-Woon // *Archives of Medical Research.* – 2015. – Vol. 46 (3). P. 199-206.

147. Ziabakhsh-Tabari, S. Can perioperative C-reactive protein and interleukin-6 levels predict atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery? / S. Ziabakhsh-Tabari // Saudi Med. J. – 2008. – Vol. 29 (10). – P. 1429 – 1431.