Д-р Ангелина Петрова Боризанова- Петкова

ЕХОКАРДИОГРАФСКИ ПРЕДИКТОРИ ЗА РЕЦИДИВИРАЩО ПРЕДСЪРДНО МЪЖДЕНЕ

Д И С Е Р Т А Ц И Я

за присъждане на образователна и научна степен “доктор”

Научен ръководител: Чл. кор. проф. д-р Асен Гудев, д.м.н

София, 2022 г.

Съдържание:

Въведение 6

Глава I Литературен обзор 8
1.1. Исторически данни 8

1.2. Предсърдно мъждене – определение и класификация 10

1.3. Епидемиология и рискови фактори на предсърдно мъждене 11

1.4. Патофизиология на предсърдното мъждене 20

1.5. Биомаркери и предсърдно мъждене 28
1.6. Роля на ехокардиографията при предсърдно мъждене 36
1.7. Изводи от литературния обзор 47

Глава II Цел и задачи 49

Глава III Материали и методи 50
3.1. Клиничен контингент 50
3.2. Субективни оплаквания и физикален преглед 52
3.3. Инструментални изследвания 54
3.3.1. Електрокардиография 54
3.3.2. Ехокардиография- конвенционална 54
3.3.3. Ехокардиография- STE 58
3.3.4. Лабораторни изследвания 62
3.4. Статистически анализ 63

Глава IV Резултати
4.1. Характеристика на пациентите 65
4.1.1. Демографска характеристика 65
4.1.2. Рискови фактори за Предсърдно мъждене 65
4.1.3. Жизнени показатели 66
4.1.4. Медикаментозно лечение 67
4.1.5. Биомаркери 67
4.1.6. Ехокардиографска показатели за оценка на лява камера 68
4.1.7. Структурни и функционални показатели на дясна камера 69
4.1.8. Структурни и функционални показатели на дясно предсърдие 70
4.1.9. Структурни и функционални показатели на ляво предсърдие 71
4.1.10. Електромеханично куплиране 72
4.2. Корелационен анализ 73
4.3. Регресионен анализ 86
4.4. Възпроизводимост и повторяемост на ехокардиографски показатели-предиктори за предсърдно мъждене 89
Глава V Дискусия 92

5.1. Характеристика на пациентите 92

5.1.1. Демографска характеристика 93
5.1.2. Рискови фактори за Предсърдно мъждене 94
5.1.3. Жизнени показатели 95
5.1.4. Медикаментозно лечение 95
5.1.5. Биомаркери 95
5.1.6. Ехокардиографска показатели за оценка на лява камера 98
5.1.7. Структурни и функционални показатели на дясна камера 100
5.1.8. Структурни и функционални показатели на дясно предсърдие 100
5.1.9. Структурни и функционални показатели на ляво предсърдие 102
5.1.10. Електромеханично куплиране 104
5.2. Корелационен анализ 106

5.3. Регресионен анализ 110

5.4. Възпроизводимост и повторяемост на ехокардиографски показатели-предиктори за предсърдно мъждене 114

5.5. Недостатъци на проучването 114
Глава VI Заключение 115
Глава VII Изводи 116

Глава VIII Приноси 118

Библиография 119

Приложение 143
Списък на публикациите свързани с дисертационния труд 143
Списък на участията в научни форуми свързани с дисертационния труд 144

Списък на използвани съкращения

На Български език:

АХ- Артериална хипертония
АРБ- ангиотензин рецепторен блокер
АСЕ инхибитор- инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим
ДАН- диастолно артериално налягане
ДП- дясно предсърдие
ДК- дясна камера
ЕКГ- електрокардиография
ЕхоКГ- ехокардиография
ЗД- Захарен диабет
ИБС- исхемична болест на сърцето
ИТМ- индекс телесна маса
ИТДК- изходящ тракт на дясна камера
ЛК- лява камера
ЛП- ляво предсърдие
ПК- пикочна киселина
РФА- радиофреквентна аблация
САН- систолно артериално налягане
СН- сърдечна недостатъчност
СЧ- сърдечна честота
ФИ- фракция на изтласкване
ФХ-Фамилна хиперхолестеролемия

На Английски език:

2DE- двуразмерна ехокардиография
3DE- триразмерна ехокардиография
A- късна диастолна скорост на митралния кръвоток
Am- късна диастолна скорост на медиалния митрален анулус
BNP- мозъчен натрийуретичен пептид
Crcl- креатининов клирънс
CRP- С- реактивен протеин
E- ранна диастолна скорост на митралния кръвоток
El- ранна диастолна скорост на латералния митрален анулус от TDI
Em- ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI
E/Em- съотношение на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток към ранна диастолна скорост на медиалния митрален анулус от TDI
ESC- Европейско Кардиологично Дружество
GLS- глобален лонгитудинален стрейн на лява камера
hsTnI- високочувствителен тропонин I
HDL- липопротеини с висока плътност
ILAD- вътрепредсърдна диссинхрония
LDL- липопротеини с ниска плътност
NT- proBNP- прекурсор на мозъчния натрийуретичен пептид
Sl- систолна скорост на латералния митрален анулус
Sm- систолна скорост на медиалния митрален анулус

LAVi- индексиран максимален обем на ляво предсърдие
LATEF- Тотална фракция на изпразване на ляво предсърдие
LAPEF- Пасивна фракция на изпразване на ляво предсърдие
LAAEF- Активна фракция на изпразване на ляво предсърдие
LASr- стрейн през резервоарната фаза на ляво предсърдие
LAScd- стрейн през проводната фаза на ляво предсърдие
LASct- стрейн през контрактилната фаза
PaI- тотално вътрепредсърдно проводно време
pLASRr- strain rate през резервоарната фаза

pLASRcd – strain rate през проводната фаза

pLASRct – strain rate през контрактилната фаза
RATEF- Тотална фракция на изпразване на дясно предсърдие
RAPEF- Пасивна фракция на изпразване на дясно предсърдие
RAAEF- Активна фракция на изпразване на дясно предсърдие
RASr – стрейн през резервоарна фаза на дясно предсърдие
RWT- relative wall thickness
TAPSE- систолната екскурзия на трикуспидалния анулус
TDI- Тъканен Доплер

ВЪВЕДЕНИЕ

Все по-голям е интересът към Предсърдното мъждене като най-често срещаната аритмия в клиничната практика. Свързва се с лоша прогноза поради повишен риск от мозъчен инсулт и други кардиоемболични събития, чести хоспитализации, развитие на сърдечна недостатъчност и повишена смъртност. Очаква се значително увеличаване на новодиагностицираните случаи на пациенти с ПМ през следващите 30-50г, като тази тенденция се свързва с няколко фактора: застаряването на населението и увеличаване на честота на заболявания като Артериална хипертония, Захарен диабет и затлъстяване. Въпреки големият напредък в диагностиката на ПМ се счита, че не малък процент от случаите остават недиагностицирани. Това са така наречените асимптомни или „тихи" форми, чиято първа изява е мозъчен инсулт или нововъзникнала сърдечна недостатъчност. В съвременните ръководства за лечение на ПМ се препоръчва опортюнистичен скрининг за ПМ при пациенти над 65 години. При по-младата възрастова група, обаче, дори и при съществуващи модифицируеми рискови фактори, остава подценен рискът от възникване на ПМ. Необходимо е познаването на предикторите за ПМ, включването им в мултипараметрични рискови скорове, базирани на клинични, лабораторни и образни биомаркери, с цел ранна диагностика и лечение.

ПМ е многофакторно заболяване с различни патофизиологични механизми. Най-общо тези механизми водят до електрическо, контрактилно и структурно ремоделиране на предсърдията, което допълнително води да стабилизиране и прогресиране на аритмията. Редица проучвания се насочват към изучаването на ехокардиографски предиктори за ПМ. Един от първите добре проучени ехокардиографски предиктори за ПМ е размера на ляво предсърдие. В последствие се натрупаха данни за предимствата на ЛП обем по отношение оценката на ремоделиране на ЛП. Увеличеният ЛП обем е добре проучен параметър за диастолна дисфункция, т.нар „гликиран хемоглобин" за повишени

налягания в предсърдието. Докладваха се различни стойности на обемите на ЛП като предиктори за ПМ при хетерогенни популации, но повечето от тях отразяват един по-напреднал процес на ремоделиране на предсърдието. Тогава усилията за превенция на ПМ вероятно нямат да имат очаквания успех, както ако се изследват по-ранни показатели за ЛП ремоделиране.

Ранните промени в ЛП се установяват чрез оценка на ЛП функция с волуметричен и speckle- tracking методики на двуразмерна ехокардиография. Те дават информация за нарушена фазова функция на ЛП още преди да настъпят видими структурни промени (увеличени размери или обеми). Тези съвременни методики са лесно приложими и с голяма информативна стойност за ранна детекция на структурни и функционални промени в лявото предсърдие. Налични са данни за корелационни зависимости между стойности на ЛП strain и фиброза на ЛП чрез ядрено магнитен резонанс.

Това ни дават основание да считаме, че ранната детекция на субклинични промени в левите сърдечни кухини чрез STE е надежден и лесно приложим метод, който скоро ще стане рутинна процедура при оценка на рискови пациенти. В допълнение вероятно ще бъдат създадени и модели на рискови скорове за предикция на ПМ, включващи комплексни маркери- клинични, параклични и инструментални.

Настоящият дисертационен труд е насочен към пациенти в средна възраст, без данни за структурно сърдечно заболяване, с диагностициран първи или рекурентен епизод на ПМ, които са сравнени със здрави контроли. Провежда се конвенционална двуразмерна ЕхоКГ със speckle-tracking анализ, като се цели установяване на ранни промени в структурата и функцията на сърдечните кухини, както и предиктори за ПМ. В допълнение се търсят и достатъчно чувствителни биомаркери с допълнителна прогностична стойност.

ГЛАВА I

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1 Исторически данни

Още от древността лекарите са били „очаровани" от пулса на своите пациенти. Еврейският философ Моисей Маймунид в приблизително 1187г пише афоризми, които се отнасят до човешкия пулс (203). Той описва в някои от своите съчинения нерегулярен пулс, който най- вероятно е ПМ.

Други бележити лекари, които описват нерегулярен пулс, вероятно ПМ, са Венкебах и Уилям Стоукс (291,321). МакКензи (206) прави задълбочено проучване върху проследяването на пулса. Той прави симултантен запис на югуларен и радиален пулс при пациент с нерегулярен пулс, като установява липсва на а- вълни.

Развитието на ЕКГ от Айнтховен (1860-1927), както и съвместната му работа със Sir Thomas Lewis сър Томас Люис поставят ПМ „ на картата" на заболяванията. Професор Айнтховен поддържа непрекъсната комуникация със Sir Thomas Lewis (287). В едно от своите писма той пише: „Уважаеми проф. Айнтховен, изпращам ви няколко криви, експериментални и клинични. Моля обработете кривите, които ви изпращам, все едно са ваши." Ако клиницист анализира кривите, става ясно, че пациентът е с ПМ. Първото ЕКГ с ПМ е публикувано от проф. Айнтховен през 1906г (89).

Най- големите открития за патомеханизма и клиничните характеристики на ПМ през 20 век се дължат на научните открития на Karel Wenckebach, Sir Thomas Lewis, Gordon Moe, Maurits Allessie. Sir Thomas Lewis (1881-1945), бащата на модерната електрокардиография, изучава електрофизиологичните механизми на ПМ (182-185). Той за първи път описва ри- ентри механизма на ПМ (185).

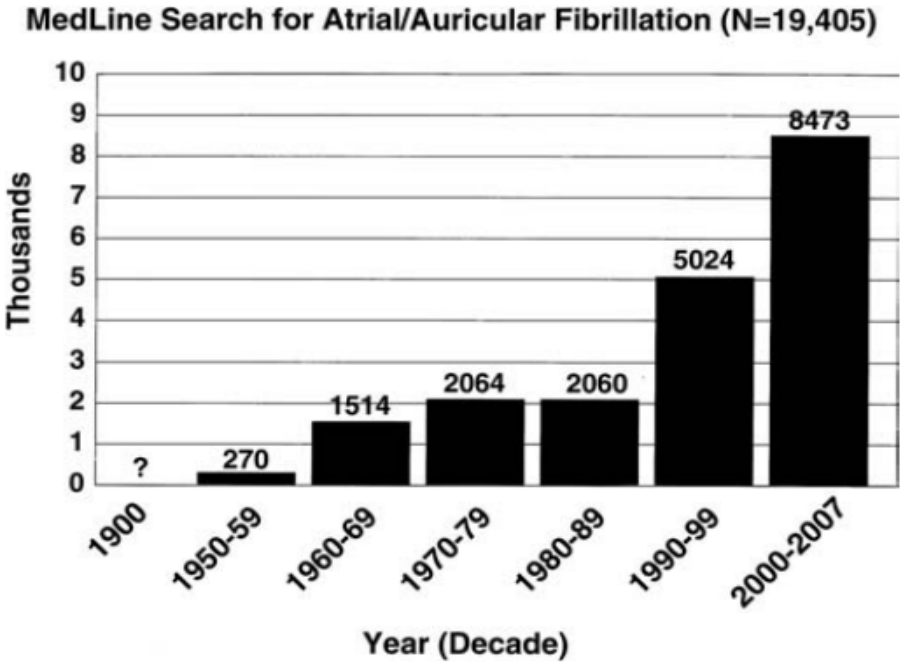
По отношение на етиологията на ПМ принос има Yater (333). В свое проучване през 1929г подлага на аутопсия 145 пациента. Установява, че най- честите причини за ПМ са ендокардит (19%), гуша с екзофталм (25%),аденоматозна гуша

(19%) и Артериална хипертония (8%). В това проучване не се установява патогномична лезия за ПМ, както и такава, която да обясни аритмията.

Първото електрокардиоверзио е проведено през 1962г от Lown и колеги в операционна зала, в последствие и на леглото на болния (193). Днес това е рутинна процедура в кардиологичната практиката.

За пленарна лекция за AFib Summit for Heart Rhythm 2007 в Denver, Colorado, а по- късно и публикувано в обзор (257), Prystowsky прави извадка от всички публикации за ПМ в MedLine за последните 100 години- фигура 1.

Първоначално ПМ е било познато като аурикуларно мъждене, като в последствие се приема термина- предсърдно мъждене. Цитирани са над 19000 публикация, като сериозен бум се отчита след 2000г. Това определя ПМ като една от най- изучаваните аритмии.



Фигура 1. Извадка от публикации в MedLine за предсърдно и аурикуларно мъждене. По J Cardiovasc Electrophysiol (257)

1.2.Предсърдно мъждене- определение и класификация

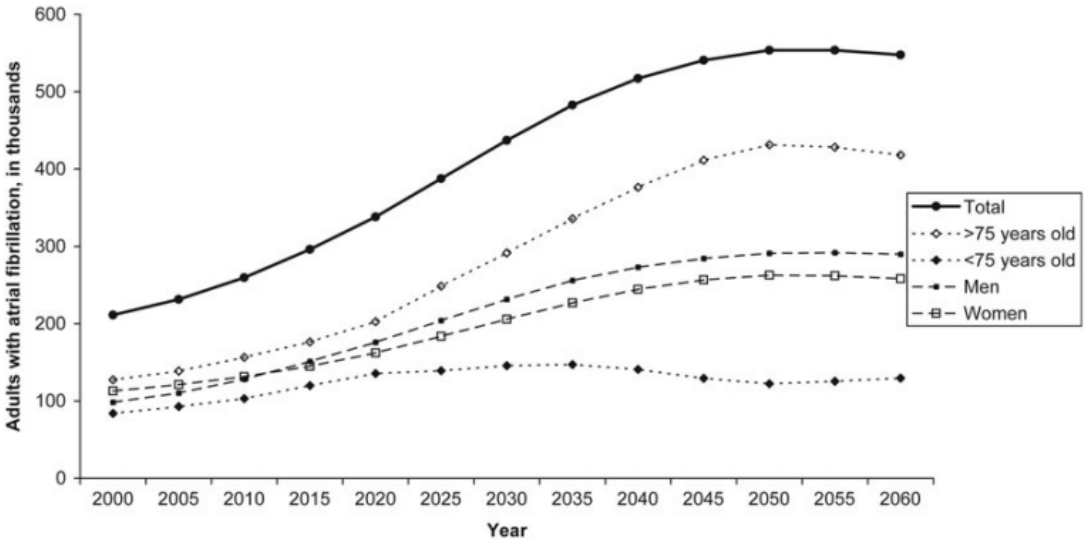
Още през далечната 1971г. Bellet дефинира ПМ като: предсърдна тахиаритмия, характеризираща се с предоминантно некоординирана предсърдна активност с последващо влошаване на механичната предсърдна функция (33). Тази дефиниция е възприета и залегнала в няколко клинични ръководства (14,148).
Настоящото ръководство на ESC (104) дефинира ПМ като: Надкамерна тахиаритмия с некоординирана предсърдна електрическа активация и последваща неефективна предсърдна контракция. ЕКГ характеристиките на ПМ включват: 1. Неправилни R-R интервали(при запазено AV- провеждане); 2. Липса на ясно повтарящи се P-вълни; 3. Неправилна предсърдна активация (104).
При много пациенти ПМ прогресира от кратки, нечести епизоди до по-дълги и по-чести пристъпи. С времето при повечето пациенти се наблюдава прогресия на ПМ към перманентна форма. При малък дял от пациентите ПМ остава пароксизмално в продължение на няколко десетилетия (2–3% от пациентите с ПМ) (71).
На базата на клиничната картина, продължителността и спонтанното приключване на епизодите на ПМ традиционно се разграничават пет вида: диагностицирано за пръв път, пароксизмално, персистиращо, дълготрайно персистиращо и перманентно ПМ (250)- таблица 1.За рецидивращо ПМ се считат повече от 2 пристъпа на аритмия.

Таблица 1. Модели на ПМ. По Препоръки на ESC 2020 за поведение при предсърдно мъждене (104).

Модел на ПМ	Определение
Диагностицирано за първи път ПМ	ПМ, което не е било диагностицирано преди това, независимо от продължителността на аритмията или наличието и тежестта на симптоматиката, свързана с ПМ.
Пароксизмално ПМ	Спонтанно приключващо, в повечето случаи в рамките на 48ч. Някои пристъпи на ПМ могат да продължат до 7 дни. Епизоди, които са кардиовертирани в рамките на 7 дни, трябва да се считат за Пароксизмални.
Персистиращо ПМ	ПМ, което продължава повече от 7 дни, включително епизоди, които са прекратени чрез кардиоверсия с лекарства или чрез кардиоверсия с прав ток след 7 и повече дни.
Дълготрайно персистиращо ПМ	Непрекъснато ПМ продължаващо повече от 1 година, когато се взема решение за възприемане на стратегия за ритъмен контрол.
Перманентно ПМ	ПМ, което е прието от пациента и лекаря. Следователно интервенция за ритъмен контрол не се преследват. Ако се възприеме стратегия за ритъмен контрол, аритмията трябва да се прекласифицира като „дълготрайно персистиращо ПМ”.

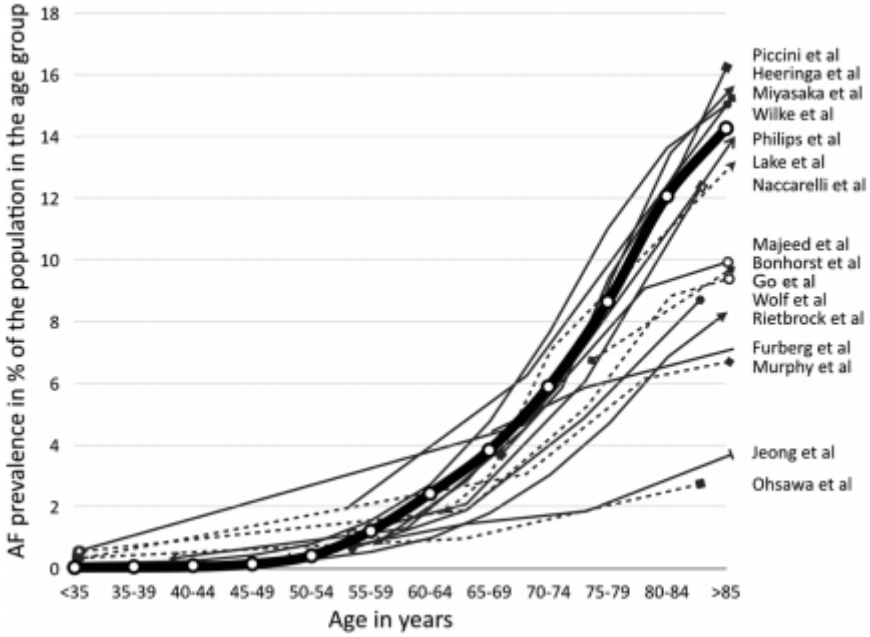
1.3 Епидемиология и рискови фактори на ПМ

Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия в клиничната практика, свързана с лоша прогноза и повишен риск от смъртност, мозъчен инсулт, кардиоемболични събития, хоспитализации, сърдечна недостатъчност и влошаване на качеството на живот (250). Очаква се значително увеличаване на новодиагностицираните случаи на пациенти с ПМ през следващите 30-50 г, като тази тенденция се асоциира със застаряването на населението, увеличаване на рисковите фактори за развитие на ПМ, включващи АХ, ЗД и затлъстяване- фигура 2 (7,148,250).



Фигура 2. Прогнозиран брой възрастни с ПМ в Европа в периода 2000-2060г. По Krijthe BP *et al*. *(* 346)

Много проучвания предимно в Европейска и Американска популация се опитват да дефинират точно съвременната честота и разпространението на ПМ. Настоящите доказателства показват честота на ПМ от 1-2% от общата популация (90,99,105,126,158,204,228,232,243,255,263,329). Въпреки, че отчетените годишни проценти на заболеваемост от ПМ варират в широки граници в зависимост от изследваните популации (от 0,8 до 28,3 случая на 1000 човек/ години), анализите на тенденциите във времето разкриват относително стабилни проценти на заболеваемост във времето (27,3 на 1000 човек/години през 1993г, сравнен с 28,3 на 1000 човек/години за 2007) (115,126,228,255,263,329). Като контраст честотата на ПМ продължава да нараства (от 41 случая на 1000 за 1993 до 85 случая на 1000 за 2007г) (255).
Преобладаващият демографски фактор за увеличаване на честота на ПМ е застаряването на населението- фигура 3 (115,126,228,255,263,329).



Фигура 3. Разпределение на разпространението на ПМ според публикуваните към момента проучвания. По Jason Andrade et al. (347)

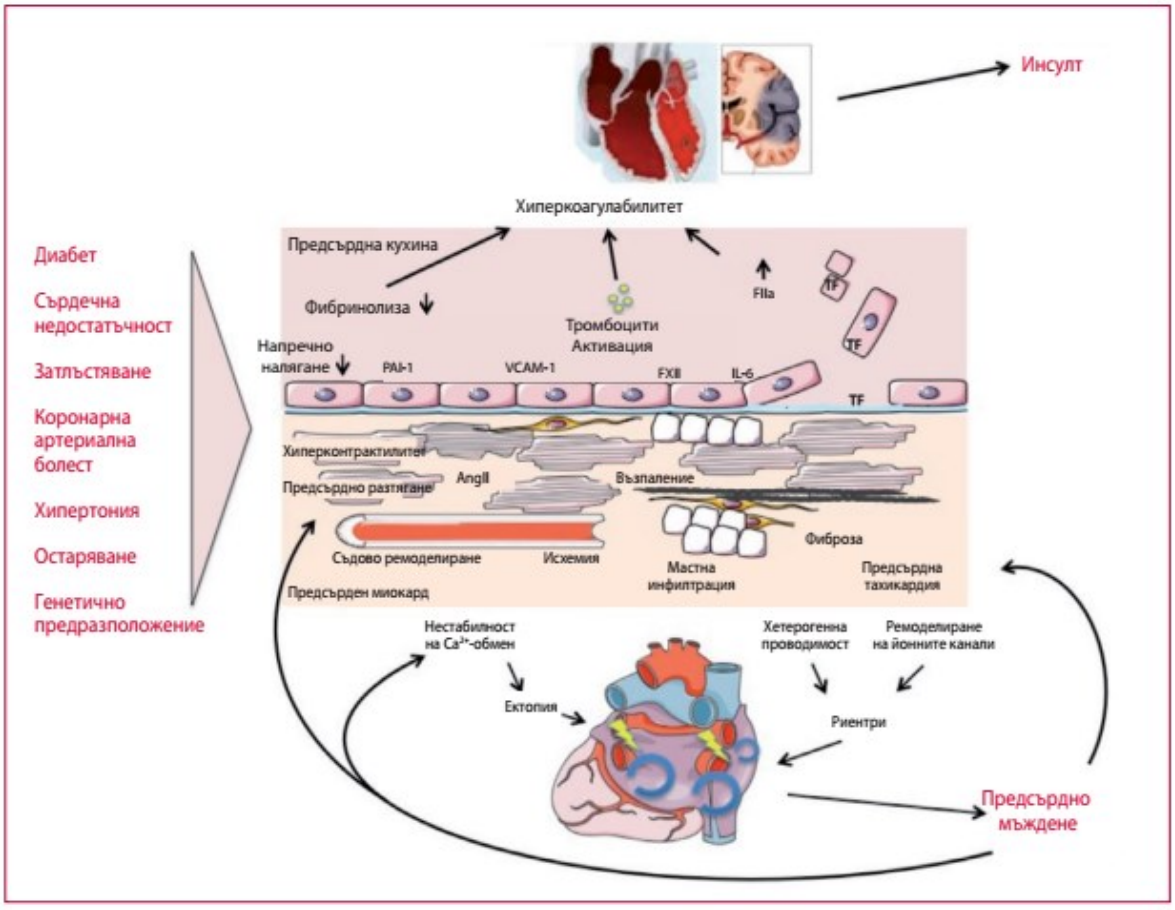
Честотата на ПМ показва корелация с възрастта вариращa от 0,5% при пациенти под 40г до 5% при пациенти над 65г и почти 10% във възрастта над 80% (75,105,115,153). В двете проучвания- Framingham Heart Study и Rotterdam Study, изчисляват доживотен риск от ПМ при пациенти във възрастта 40г - 55г почти 1 на 4 (56,126). SAFE study демонстрира честота на ПМ при пациенти над 75г от 7.2% до 10.3% и годишна честота на възникване 1.6% (87).

При млади индивиди, при които не се установява структурно заболяване на сърцето или сериозно съпътстващо заболяване, до преди няколко години се използваше понятието “lone AF”. В новите препоръки на ESC се избягва употребата на Lone AF, тъй като в повечето случаи се открива причина за аритмията. Предвид факта, че в случаите на lone AF се открива причина за ПМ (генетични причини, алкохолна консумация, тютюнопушене, затлъстяване, физическа активност), това определение остава в историята.

В голямото проучване Malmo Preventive Project Cohort се проследява дали промяната в рисковите фактори за 6г, ще доведе до възникване на ПМ при пациенти в средна възраст (189). Резултатите показват, че промяната в стойностите на АН, теглото и кръвната захар при мъжете в тази възраст, се свързва с възникване на ПМ.

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ПМ В СРЕДНА ВЪЗРАСТ

Основните рискови фактори за ПМ, обобщени в ръководството на ESC за поведение при ПМ 2016г., са представени на фигура 4.



AngII = ангиотензин II; TF = тъканен фактор; FXII = фактор XII; IL-6 = интерлевкин 6; PAI-1 = плазминоген активатор-инхибитор 1; VCAM-1 = съдово-клетъчна адхезивна молекула 1.

Фигура 4. Основни рискови фактори и механизми, водещи до ПМ. По Препоръки на ESC 2016 за поведение при предсърдно мъждене разработени в сътрудничество с EACTS (250)

Сърдечна патология

Различни причини от сърдечен произход могат да бъдат рискови фактори за ПМ. Най- честите са Сърдечна недостатъчност, клапни заболявания и коронарна болест, както и кардиомиопатиите (34,45,103,208,276,307). При пациенти с хипертрофична кардиомиопатия рискът от ПМ се покачва от четири до шест пъти (245). Вродените сърдечни пороци са другия рисков фактор за ПМ. В голямо проучване от 38000 пациента с вродено сърдечно заболяване и средна възраст 42г се установява честота на ПМ 15,1% (36). WPW синдром, миокардити, перикардити, дилатативна кардиомиопатия са другите заболявания, свързани с риск от ПМ.

Затлъстяване

Затлъстяването е голям и модифицируем рисков фактор за много сърдечно-съдови заболявания и не е изненада, че има експоненциално нарастване на случаите на ПМ при покачване на телесното тегло. С всяко покачване на 1 единица на ИТМ се увеличава 3-8% риска от ПМ (170,269). На таблица 2 са показани съвременните проучвания за връзката между затлъстяването и ПМ.

Таблица 2. Проучвания за асоциация на Затлъстяване и ПМ.

Автори	Държава	Проучване, кохорта	Характеристика на контингента	Резултати
Huxley et al. 2011(143)	САЩ	Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC) Проспективно проучване Средно проследяване 17.1 години	14,598 участници 55% жени Средна възраст 54.2 г.	17.9% от случаите на ПМ се дължат на наднормено тегло и затлъстяване
Tedrow et al. 2010 (300)	САЩ	Women's Health Study Проспективно проучване Средно проследяване 12.9 години	34,309 участника 100% жени Средна възраст 55 години	4.7% увеличаване на случаите на ПМ с покачванена ИТМ с 1 kg/m2
Wang et al. 2004(317)	САЩ	Framingham Heart and Offspring Studies Проспективно проучване Средно проследяване 13.7 години	5,282 участника 55% жени Средна възраст 57 години	4% увеличаване на случаите на ПМ с покачванена ИТМ с 1 kg/m2
Frost et al. 2005(97)	Дания	Danish Diet, Cancer, and Health Study Проспективно проучване Средно проследяване 5.7 години	47,589 участници 53% жени Средна възраст 56 години	HR 1.08 за мъже и HR 1.06 за жени за ПМ при покачване на ИТМ с 1 kg/m2
Foy et al. 2018(94)	САЩ	Insurance database Проспективно проучване Средно проследяване 8 години	67,278 участника 76.9% жени Средна възраст 43.8 години	OR 1.4 за ПМ при пациенти със затлъстяване, сравнени със здрави
Tsang et al. 2008 (306)	САЩ	Olmsted County patients with paroxysmal AF Проспективно проучване Средно проследяване 5.1 години	3,248 участника 46% жени Средна възраст 71 години	ИТМ прогнозира прогресия на пароксизмално в перманентно ПМ с HR 1.04
Sandhu et al. 2014 (273)	САЩ	Women's Health Study Проспективно проучване Средно проследяване 16.4 години	34,309 участника 100% жени Възраст≥45 години	ИТМ се асоциира с непароксизмално в сравнение с пароксизмално ПМ с HR1.07
Karasoy et al. 2013 (160)	Дания	Регистър на раждащи жени Ретроспективен регистър Средно проследяване 4.6 години	271,203 участника 100% жени Средна възраст 30.6 години	HR1.07 за ПМ при жени със затлъстяване, сравнени с нормално тегло
Berkovitch et al. 2016 (35)	Израел	Медицински регистър Проспективно проучване Средно проследяване 6.4 години	18,290 участника 27% жени Средна възраст 49 години	HR 2.04 за Пм при пациенти със затлъстяване, сравнени със здрави
Lee et al. 2017(177)	Южна Корея	Korean National Health Insurance база данни Ретроспективно проучване Средно проследяване 7.5 години	389,321 участника 47.9% жени Средна възраст 45.6 години	HR 1.3 за ПМ при пациенти със затлъстяване, сравнени със здрави

Мета-анализ на Wanahita и сътр. , включващ 16 проучвания с 123249 пациента и средна възраст 56± 2 години показва 49% повишен риск от развитие на ПМ, дължащ се на затлъстяването (RR 1,49, 95% CI 1,36-1,64) (231). Свързаната със затлъстяването ЛК хипертрофия и дилатация на ЛП водят до развитие на ПМ (40,297). Все повече са данните за ролята на епикардната мастна тъкан като рисков фактор за ПМ при пациенти със затлъстяване.

Епикардната мастна тъкан покрива около 80% от сърдечната повърхност и съставлява до 20% от теглото на сърцето. Преобладаващо покрива коронарните артерии, атриовентрикуларните и интервентрукуларната бразди, но също така обхваща предсърдията и камерите (225,276). Няма фасциална граница между епикардната мастна тъкан и миокарда и те споделят общо кръвообращение, коронарни съдове, улеснявайки директни паракринни и вазокринни ефекти върху сърцето (284). Физиологичните роли на епикардната мастна тъкан са терморегулация, източник на енергия и механо протекция (145,284). Резултати от срезови проучвания сочат, че обемът на епикардната мастна тъкан корелира с повишен риск от ПМ, а ЛП епикардна мастна тъкан е предиктор за ПМ (19,235,308). Мета-анализи, потвърждаващи асоциацията на епикардната мастна тъкан и ПМ показват OR 2.61 за всяка стандартна девиация на увеличаване обема на епикардната мастна тъкан, и дори много по- висок OR за персистиращите форми на ПМ (324).

Артериална хипертония

Хипертонията е един от основните рискови фактори за ПМ. В проучванията с пациенти с ПМ се докладва честота вариращa от 49-90% (205). В проучването ARIC на АХ се преписват 22% от случаите на ПМ (143). Честотата е дори по-голяма (24,5%) ако се включат гранични стойности от порядъка на 120-139 mmHg за систолно и 80-90 mmHg за диастолно АН. Това показва, че дори и лекото покачване на стойностите на АН е рисков фактор за ПМ. Като подкрепа на твърдението са резултатите и от Framingham Heart Study. Оказва се, че не само при АХ II-IV стадий се наблюдава сигнификантна асоциация с ПМ (за мъжете е OR от 1.5, за жените OR от 1.4), но и граничните стойности на АН са рискови за ПМ (205).

Захарен диабет

Захарният диабет и високите стойности на кръвната захар са сигнификантни рискови фактори за ПМ. Резултатите от ARIC проучването показват, че ЗД и лошият гликемичен контрол са независимо свързани с риска от ПМ (141). В друг анализ на същото проучване се докладва честота от 3% на ПМ при пациентите със ЗД (143). В Women's Health Initiative Observational Study се докладват подобни резултати при еднаква популация с предходното проучване (251). Лошият гликемичен контрол и продължителността на ЗД са свързани с възникване на ПМ, като всяка година със ЗД се свърза с 3% риск за ПМ (74). В мета-анализ, пациенти със ЗД имат 39% по-голям риск от възникване на ПМ, сравнени с незасегнати от заболяването индивиди (142).

Физическа активност

Резултати от голямо кохортно проучване показва обратна връзка между кардио-респираторен фитнес и развитието на ПМ при пациенти със затлъстяване: всеки допълнителен метаболитен еквивалент е свързан с 7% редукция на риска за ПМ (259). Подобни резултати се докладват от голямо Шведско кохортно проучване сред жени в средна възраст. Рискът от ПМ намалява с повишаване на продължителността на физическата активност (72). Оказва се обаче, че зависимостта между физическата активност и риска от ПМ не е линейна, а с U-форма. Това се демонстрира от Cardiovascular Health Study, където индивидите с умерено- интензитет на физическа активност развиват по- рядко ПМ, в сравнение с тези с високоинтензивно или без физическо усилие (224). Подобно U- взаимодействие се демонстрира между кардиореспираторен фитнес и ПМ (163). Понастоящем не е установена точна зависимост на доза- отговор между физическата активност и намаляване на ПМ, но данните показват че повече от 220 минути седмично на умерено по тежест физическо натоварване или кардиореспираторен фитнес с повече от 8 метаболитни еквивалента носи по-малък риск от ПМ. Тренировките с високо интензивност и издържливост могат да бъдат вредни и да увеличат този риск (9,71).

Алкохолна консумация

Острата алкохолна консумация е известна като рисков фактор за ПМ и е позната като Holiday Heart Syndrome (86). Данни от Framingham Heart Study предполагат, че алкохолна консумация над 36гр/дневно (или повече от 3 напитки седмично) са свързани с повишен риск от ПМ (65,277). Жени, които консумират ≥2 напитки/дневно имат повишен риск от ПМ, показва анализ от Women's Health Study (53). Проспективното Swedish cohort study демонстрира , че консумацията на дори малки количества алкохол са свързани с повишен риск от ПМ (172). Освен това и 2 мета-анализа показват линеарна зависимост между алкохолния прием и риска от ПМ, със сигнификантно покачване от 8% на релативния риск от ПМ за всяка стандартна напитка дневно, сравнено с липсата на консумация (165,172). Тези данни показват, че няма безопасно ниво на хроничен алкохолен прием по отношение на развитието на ПМ.

Тютюнопушене

Много кохортни проучвания изследват връзката между тютюнопушенето и развитието на ПМ. Някои откриват повишен риск вариращ от 32% до удвояване при пушачи и 32-49% при тези, отказали тютюнопушенето (45,96,125,254). Анализ на ARIC проучването показват, че тютюнопушенето представлява 10% от случаите на ПМ (143). Освен това най- вероятно има взаимоотношение доза-отговор , при пушачите по- дългата продължителност на тютюнопушенето и тези с големия брой цигари/дневно имат по- висок риск от ПМ (45,125).

Дислипидемия

Настоящите данни за връзката между дислипидемията и ПМ са непоследователни. За разлика от ИБС, където има ясна връзка с повишените нива на LDL- холестерола, то изглежда има обратна корелация на нивата на LDL-холестерола и развитието на ПМ според няколко епидемиологични проучвания (192,221,258,320). Анализ на MESA и Framingham Heart Study не показват някаква връзка между LDL- холестерола и ПМ, а по- скоро високите нива на HDL-холестерола и ниските нива на триглицеридите се свързават с нисък риск за ПМ

(2). Тази асоциация е открита и в други 2 проучвания (123,320), докато в анализ на Women's Health Study не се открива подобна зависимост (221).

1.4 Патофизиология на ПМ

Базирайки се на концепцията на Coumel са необходими следните нарушения за възникване на ПМ: механизми, отговорни за инициирането (тригери) и механизми за задържане на аритмията(модулатори и субстрат)- фигура 5.



Фигура 5. Триъгълник на Coumel за механизмите на ПМ. Адаптирано по Cheniti и колектив (348).

За първи път ролята на белодробните вени в инициирането на Пароксизмално ПМ бе докладвана от Haissaguerre и колектив през 1998г (119). Това беше потвърдено в множество следващи проучвания (49,201,272,327). Ролята на белодробните вени като тригериращи структури Трайков и колектив описват в свое проучване още през 2013г (304). Сравнени с предсърдните клетки, кардиомиоцитите в белодробните вени имат специфични свойства на акционен потенциал, предразполагащ към аритмогенеза. Действително клетки в белодробните вени имат висок мембранен потенциал в покой, ниска амплитуда на акционния потенциал, ниска скорост на максимална фаза 0 и къс акционен

потенциал (79). Първоначално преждевременните съкращения от пулмоналните вени са фокални (26). Тези екстрасистоли вероятно са в резултат на автоматизъм или тригерирана активност и са свързани с нарушения в калциевото захващане и последващи късни следдеполаризации (131). Те са модулирани от стресори като предсърдно разтягане (157) или неврална активация (194). Установените късни следдеполаризации са в резултат на абнормно диастолно калциево освобождаване (238) или риентри активност на връзката между пулмоналните вени и лявото предсърдие. Предсърдните миоцити на входа на белодробните вени имат резки промени в ориентацията им на фибрите, водещо до бавно провеждане и риентри (133). В допълнение йонните механизми благоприятстват риентри чрез скъсяване на акционния потенциал и забавяйки провеждането чрез инактивиране на натриевите канали (238). Механизмите са представени на фигура 6.



Фигура 6. Класически механизми за ПМ. Адаптирано по Nattel и Dobrev (349).

Допълнителни ектопични огнища, тригериращи ПМ, са открити извън белодробните вени. Те могат да бъдат в долна или горна празна вена, криста терминалис, коронарен синус, лигамент на Маршал, междупредсърдния септум, ЛП или ДП ухо (81,83,144,178,188,206,247,331). Тригери извън белодробните вени са характерни за женски пол (OR 2.00, 95% CI 1.02-3.92) и установено дилатирано ЛП (OR 2.34, 95% CI 1.27-4.32) при Пароксизмално ПМ (178) и по-често при ПМ с голяма продължителност (140).

Механизмите, водещи до задържане на ПМ все още се дебатират. Множествени риентри кръгове и ротори се приемат като източник на ПМ (8). Moe и Abildskov (219) изказват предположение, че ПМ може да се поддържа чрез продължително

провеждане на няколко независими помежду си малки риентри кръга, разпространяващи се в предсърдната мускулатура по привидно хаотичен начин. Докато броят на възбудните фронтове не спадне под критично ниво, те са в състояние да поддържат аритмията. Редица експериментални и клинични наблюдения мога да бъдат съвместени с хипотезата за множествените риентри кръгове (54). Всички локализирани източници на ПМ (ектопични фокуси, ротори или други стабилни риентри кръгове) водят до фибрилаторно провеждане в области, отдалечени от източника, което е трудно за разграничаване от разпространението, поддържащо ПМ чрез множествени риентри кръгове, и всяко от тези явления може да генерира „ротори“, които се регистрират в интракардиални записи (118,236) или записи от телесната повърхност (118).

ПРЕДСЪРДНО РЕМОДЕЛИРАНЕ

Предсърдното ремоделиране включва структурни и функционални нарушения-електрическо, структурно и автономно ремоделиране, водещи до ПМ.

Електрическо ремоделиране

ПМ нарушава експресията и функцията на йонните канали по начин, по който промотират аритмията (127,239). Бързата предсърдна честота при ПМ инициира протективен механизъм за намаляване на калциевото навлизане в клетката (146). Като последица се скъсява акционния потенциал, увеличавайки предсърдната вулнерабилност към предсърдни аритмии и стабилизирайки механизма поддържащ ПМ (314). В допълнение нарушеното калциево захващане води до контрактилна дисфункция и в последица тахикардно-индуцирана предсърдна кардиомиопатия (293).

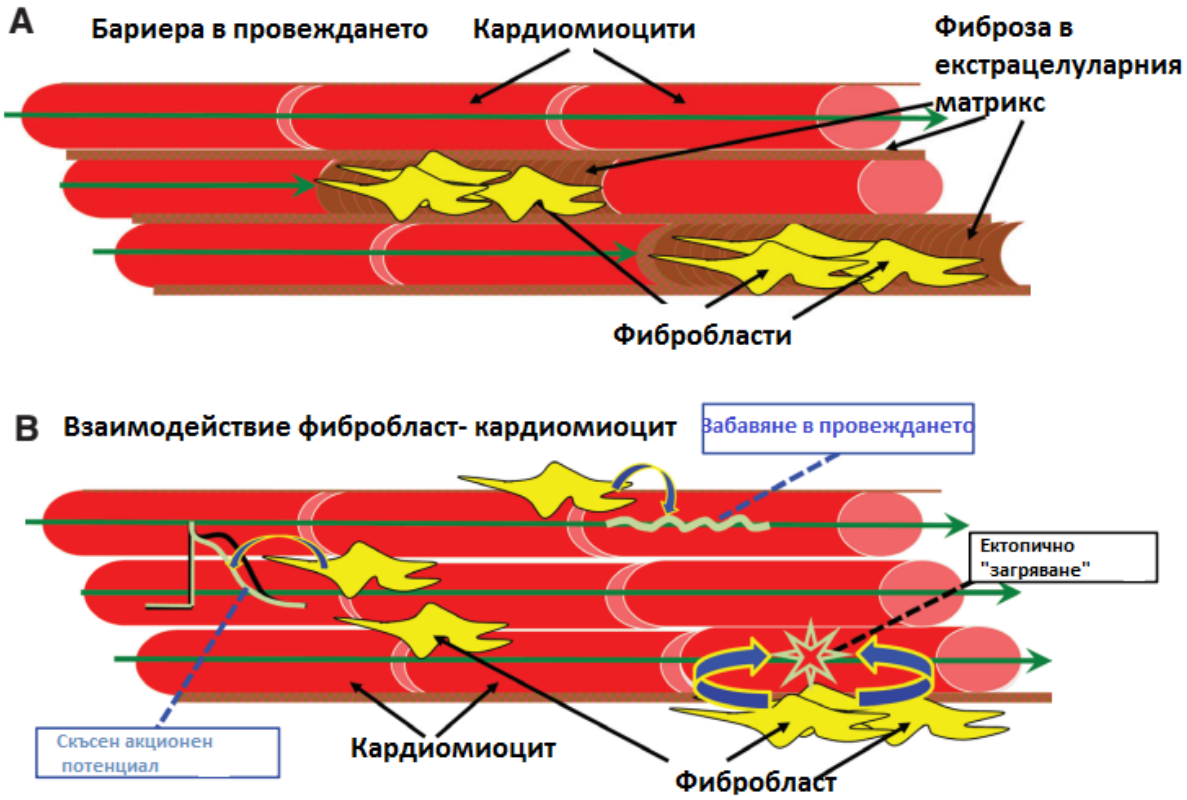
Автономно ремоделиране

Сърцето има богата и комплексна вътрешна и външна автономна инервация (28). Ролята на тази система в инициирането и поддържането на ПМ е добре проучена (48) и се поддържа от циркадните вариации в епизодите на ПМ (218).

Невралното ремоделиране включва увеличение на предсърдната инервация при различни клинични ситуации. Проучвания в животински модели демонстрират повишаване на симпатикусовата и парасимпатикусовата инервация при ПМ (241). Gould и колектив изследват ЛП ухо при пациенти подлежащи на сърдечна хирургия и установяват повишена симпатикусова инервация при пациенти с ПМ (109).

Структурно ремоделиране

Фиброзата на предсърдията определя структурното ремоделиране, водещо до ПМ- фигура 7. Тя може да бъде реактивна (локализирана в интерстициалното пространство) или репаративна (заместваща миоцити) (38). Проучвания при животни откриват ЛП фиброза при наличие на АХ (176), СН (175), ЗД (190), затлъстяване (10), а при хора фиброза се развива при наличие на външни стресори (24,159). Ако ПМ остане нелекувано, то води до експресия на гени, които увеличават пролиферацията на фибробласти и увеличават секреторната функция в екстрацелуларния матрикс (113). Това води до прогресия на ПМ в перманентна форма, т.нар ПМ води до ПМ (267,334).



Фигура 7. Механизми, при които фиброзата води до предсърдна аритмогенеза и ПМ. Адаптирано по Andrande et al. (350): А. Излишъкът на екстрацелуларни матриксни протеини могат да прекъснат контикуитета на кардиомиоцитите в надлъжна посока, водейки до забавяне на провеждането и блок. По този начин се инициира и поддържа риентри. В. Фибробластите могат да взаимодействат с кардиомиоцитите електрически и водят до забавяне в провеждането на електрическия импулс. Поради факта, че те се поларизират в ниска степен, могат да увеличат 4 фаза- деполаризацията и скъсявайки акционния потенциал.

Фиброзата увеличава сепарацията на миоцитите в субендокардните предсърдни бедра и между ендо- и епикардните слоеве, водейки до ендо- епикардна дисоциация (120). Това формира бариери на пропагация на активираните вълни и изолира предсърдните миоцити. Тези препятствия засягат формата на вълната и могат да индуцират спирални вълни чрез завихряне или чрез създаване на локализиран проводен блок в стеснените истмуси (290). Взаимодействието между фронта на вълната и границите на фиброзата са детерминанти за скоростта на разпространението ѝ и рефрактерния период (271).Това води до стабилизиране на роторната активност (223). Новите концепции за ПМ са представени на фигура 8.



Фигура 8 . Нови концепции за ПМ. Адаптирано по Nattel и Dobrev (349).

Освен фиброза, предсърдното структурно ремоделиране включва предсърдна мастна инфилтрация, възпалителни инфилтрати, некроза и амилоидно натрупване (98,122,180,242,313).

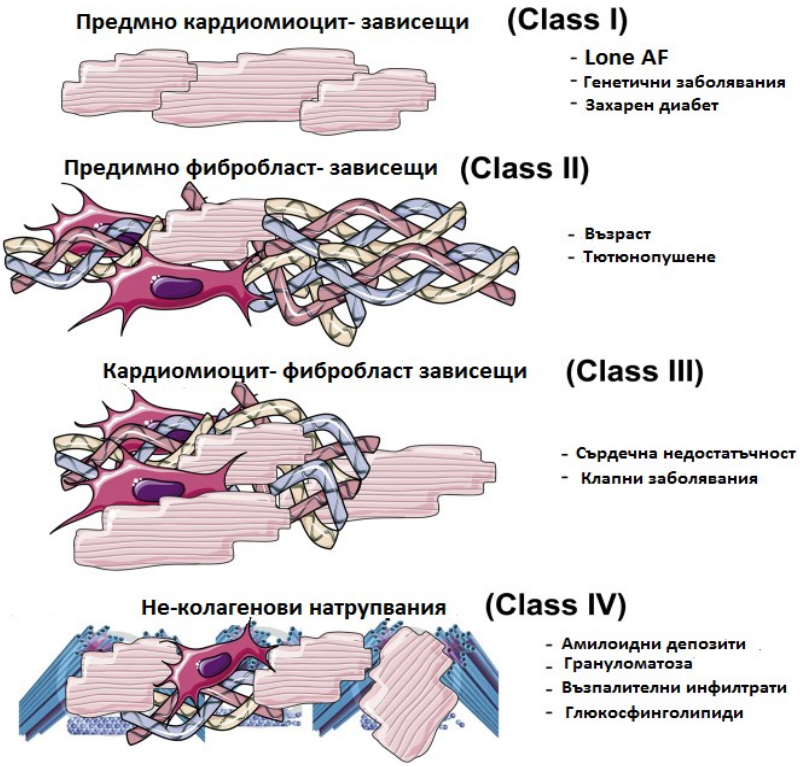
ПРЕДСЪРДНА КАРДИОМИОПАТИЯ

За предсърдната кардиомиопатия до скоро се споменаваше спорадично в медицинската литература. През 2016г ясно бе дефинирана в Консенсусен документ (106) като: „ всеки комплекс от структурни, архитектурни, контрактилни или електрофизиологични промени, засягащи предсърдията , с потенциал за предизвикване на клинично значими прояви”.

Много са причините водещи до предсърдна кардиомиопатия (АХ, СН, ЗД, миокардит, възраст и т.н.). Не е задължително обаче промените, които я предизвикват да са специфични за болестта и много често се откриват сходни патологични промени. Поради тази причина е предложена работна хистологична/патофизиологична класификация за предсърдните кардиомиопатии- фигура 9. Използва се акронима EHRAS (от работната група EHRA/HRS/ APHRS/SOLAECE), за дефиниране на 4- те класа:

I. Кардиомиоцитни промени (клетъчна хипетрофия, миоцитолиза);
II. Фиброзни промени;
III. Смесена кардиомиоцитна патология/фиброза (нарушения в интерстициалния матрикс);

IV. Не- колагенови инфилтрати (с или без кардиомиоцитни промени)- амилоид, мастна инфилтрация, възпалителни инфилтрати, други интерстициални нарушения.



Фигура 9. Хистологична и патофизиологична класификация на предсърдната кардиомиопатия. Адаптирано по EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies (106)

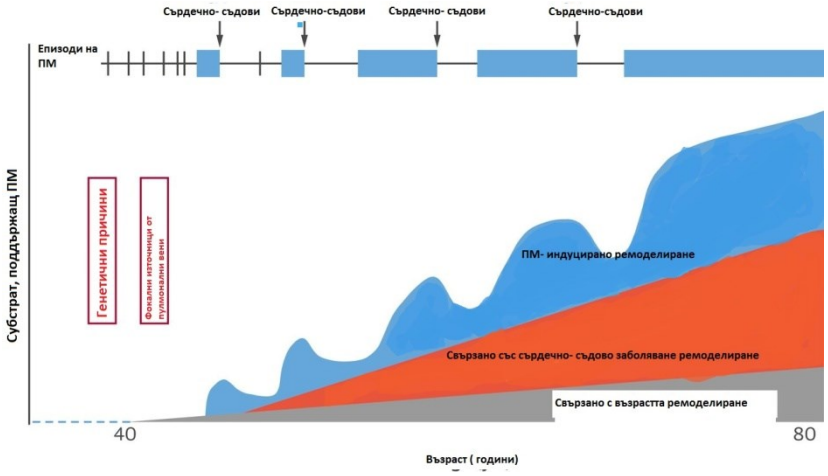
На следващата фигура 10 са представени различните видове предсърдни кардиомиопатии, дискутирани в консенсуса.

	EHRA клас			
	I	II	III	IV
Предсърдни кардиомиопатии- видове	Кардиомиоцит	Фиброза	Фиброза+ Кардиомиоцит	Неколагенови инфилтрати
Lone AF		✔	✔	
Предсърдна амилоидоза				✔
Мускулни дистрофии	✔	✔	✔	✔
Сърдечна недостатъчност		✔	✔	✔
Обструктивна сънна апнеа	✔		✔	
ПМ- индуцирано	✔		✔	
Медикаментозно индуцирано	✔	✔	✔	✔
Миокардит			✔	✔
Възраст		✔		
Хипертония	✔	✔	✔	
Затлъстяване			✔	✔
Захарен диабет	✔		✔	✔
Клапни заболявания	✔	✔	✔	✔

Фигура 10. EHRAS Класове отговарящи на различните процеси при предсърдни кардиомиопатии. Адаптирано по Guichard et al (351).

Има неоспорими доказателства за ролята на предсърдната кардиомиопатия в прогресията на ПМ. ЛП размер, представляващ прост индекс на структурно ремоделиране, първи е докладван като ехокардиографски индикатор за рецидив на ПМ след електрическо кардиоверзио и широко възприет като предиктор за аритмията (63). Успеваемостта на катетърната аблация при ПМ зависи от количеството на предсърдно фибротично ремоделиране (202,211).

ПМ често започва като краткотрайни епизоди, но с времето се увеличава продължителността им. По този начин прогресира субстрата, поддържан от ПМ, в резултат на кумулативно ремоделиране. Всеки епизод на ПМ, продължаващ повече от 24ч причинява предсърдно ремоделиране, което е частично обратим процес при терминиране на аритмията. ПМ- индуцираното ремоделиране в резултат на сърдечно заболяване, както и възрастово обусловено, води до субстрат за ПМ (149). Механизма е представен на следващата фигура 11.



Фигура 11. Схематично представяне на прогресията на ПМ. Адаптирано по Guichard et al (351).

Важно е да се отбележи, че за разлика от електрическото ремоделиране, структурното и фиброзата са необратими и водят до стабилизиране на ПМ. Ранни интервенции са от изключително важно значение за избягване прогресията на заболяването.

1.5 Биомаркери и ПМ

При пациентите с ПМ, биомаркерите за миокардно увреждане (тропонин) , сърдечно- съдов стрес и дисфункция (натрийуретични пептиди, growth differentiation factor 15- GDF-15), миокардна фиброза (Галектин 3), бъбречна дисфункция (креатинин, cystatin C), възпаление (CRP, цитокини) и коагулационна активност (D-dimer) са свързани с подлежащите патофизиологични механизми, клиничните последици и отразяват ефекта от лечението. Информация за концентрацията на тези биомаркери е полезна в няколко насоки: изясняване на патофизиологичните механизми, подобряване на рисковата стратификация и оптимизиране на лечението на пациентите с ПМ- фигура 12.



Фигура 12. Прогноза и рискова стратификация при ПМ. Адаптирано по Clinical Chemistry 2017(343)

БИОМАРКЕРИ ПРИ МИОКАРДНО УВРЕЖДАНЕ

Сърдечните тропонини са открити като компонент на миофибриларния апарат през 1963г (76). Необходими бяха 30г, за да бъде разработен надежден серумен анализ за измерване на сърдечни тропонини. Тези тестове са разработени и валидирани за диагноза на остър миокарден инфаркт и са по- надеждни от креатинин киназата с подобрени аналитични показатели, по-висока аналитична сензитивност и тъканна специфичност (326).

Сърдечните тропонини (Тропонин I,T и C) заедно с тропомиозина регулират взаимодействието между миозина и актина при мускулната контракция. Малка част от тропонините се открива като свободен пул в цитозола и този процент е различен- 6% за тропонин Т и 3% за тропонин I. При пациентите с гръдна болка има значителни доказателства за прогностичното значение на повишените стойности на тропонина. Динамичното покачване на сърдечните тропонини при ПМ се свързва с коронарна болест, с повишен честота на тромбоемболични инциденти или сърдечно- съдова смърт (100,129). Покачването нивата на сърдечните тропонини при ПМ са в резултат на няколко механизма- повишена

сърдечна честота, водеща до миокардна исхемия от II тип; обемно и пресорно обременяване; промени в микроваскуларния кръвоток; предсърдно калциево натоварване; оксидативен стрес или нарушения в тъканната структура (66,78,100,150,256).

С навлизането на високо-чувствителни методи за определяне на сърдечни тропонини, които позволяват измерване на плазмени концентрации различни от 0 при повече от 50% от здравата популация, стана възможно ранно откриване на миокардна увреда, независимо от патогенезата й. Това позволи допълнително и оценка на прогностичното значение на биомаркера при стойности под cut off както по отношение изход от болестта, така и за стратификация на риска от усложнения и смърт.

Сърдечните тропонини имат роля и в рисковата стратификация на пациенти с ПМ- фигура 13. С включването им заедно с BNP в новия рисков модел за оценка на риска от мозъчен инсулт/системен емболизъм (ABC Stroke Risk Score) се установява увеличение на С- статистиката в сравнение с CHA2DS2-VASc (0.67 [95% CI, 0.65 - 0.70] vs. 0.59 [95% CI, 0.57 - 0.62]; p<0.001) (337).



Фигура 13. Нови рискови модели при Предсърдно мъждене (адаптирано по *European Heart Journal*) (352)

В проучване ARIC се установява, че стойностите на тропонин Т са прогностични за ПМ (hs-cTnT ≥14 ng/L имат HR1.78(95% CI=1.43-2.24), но не и за рискова стратификация (92). В друго проучване се установява, че пациентите с ПМ имат по- високи стойности на тропонин Т и по- дилатирано ЛП, сравнено със здрави. Освен това пациентите с прогресия на ПМ се харектеризират с по- високи стойности на тропонин Т (166).

БИОМАРКЕРИ ПРИ МИОЦИТЕН СТРЕС

Натрийуретичните пептиди са неврохормони, секретирани от миоцитите в условия на хемодинамичен стрес при сърдечна недостатъчност, остър коронарен синдром, аритмии като ПМ, бъбречна недостатъчност и при стареене (57).

Ролята на натрийуретичните пептиди за рискова стратификация при ПМ е докладвана в RE-LY biomarker study и ARISTOTLE biomarker study (129,315). Концентрацията на NT-proBNP (N-терминален фрагмент, който се отцепва от про-хормона при превръщането му в активен хормон BNP, синтезира се в съотношение 1:1 с BNP и има по-дълъг плазмен полуживот и е по-стабилен в in-vitro условия) корелира с риска от тромбоемболични инциденти и сърдечно-съдова смъртност- фигура 12.

БИОМАРКЕРИ ЗА БЪБРЕЧНА ДИСФУНКЦИЯ

Честотата на ПМ при пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност е по-голяма в сравнение с общата популация. При пациентите с хронично бъбречно заболяване при намаляване на гломерулната филтрация, се увеличава честотата на ПМ. Най-често гломерулната филтрация се определя по скоростта на клирънс на ендогенни субстанции като креатинин и цистатин С. Има разработени различни формули за изчисление на скорост на гломерулна филтрация, които освен серумна концентрация на креатинин включват и редица демографски данни като възраст, раса, пол, телесна повърхност. От 2009 година препоръчителната формула за определяне скорост на гломерулна филтрация е Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), валидирана за

креатинин, измерван с метод, калибриран спрямо СЗО стандарт. Друг биомаркер за оценка на гломерулна функция е цистатин С, инхибитор на цистеинови протеази с ниска молекулна маса, който се синтезира с постоянна скорост от всички ядроносни клетки и има 100% гломерулна филтрация. По тази причина се счита за по-добър ендогенен биомаркер за eGFR и се препоръчва като надежден маркер на избор при начални нарушения на бъбречната гломерулна функция. От 2012 година CKD-EPI формулата за eGFR включва и цистатин С. При пациенти с ПМ и GFR<60ml/min се увеличава рискът за тромбоемболични инциденти (338).

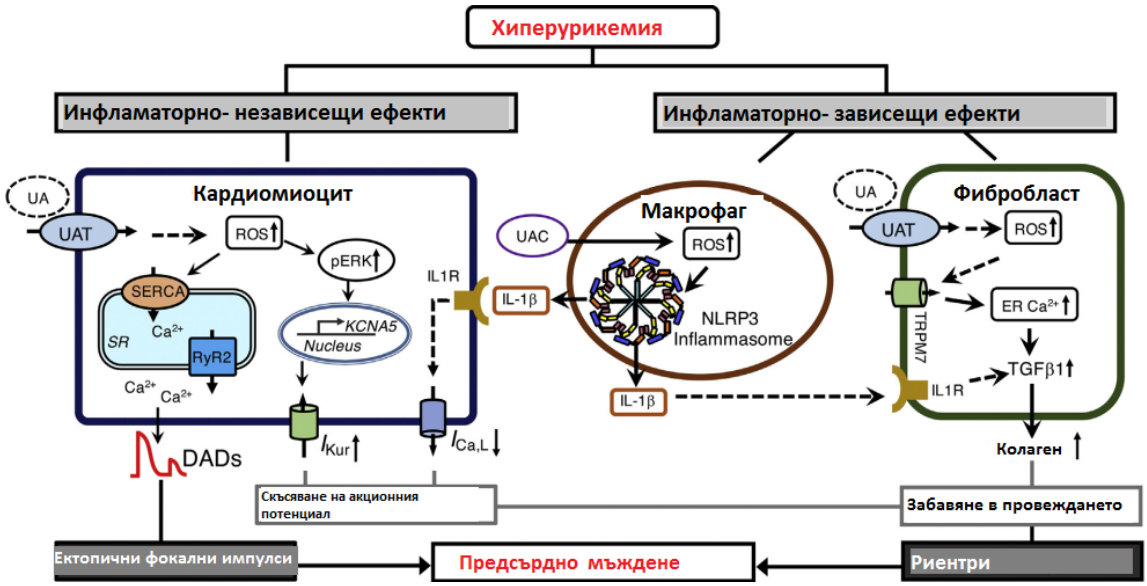
БИОМАРКЕРИ НА КОАГУЛАЦИЯТА

ПМ е доказано протромботично състояние. При пациенти с ПМ нивата на Д-димер остават завишени дори след кардиоверзио в сравнение със здрави индивиди (210). При високи нива на Д- димер рискът за мозъчен инсулт или системен емболизъм се увеличава трикратно и 3.5 пъти за сърдечно- съдова смъртност (315). В малко проучване е установено, че при пациенти със Сърдечна недостатъчност при редуцирана ФИ, нива на Д- димер> 792 ng/ml са свързани с повишен риск от ПМ (345).

БИОМАРКЕРИ НА ВЪЗПАЛЕНИЕТО

Все повече доказателства са в подкрепа на възпалителната генеза на ПМ (44). Интерлевкин 6 (IL-6) и CRP са едни от най- добре проучените маркери на възпалението, особено ролята им при сърдечно- съдовите заболявания и ПМ. Стойности на hsCRP>1.9mg/l (77% сензитивност, 65% специфичност) предсказват рекурентен епизод на ПМ след възстановяване на синусов ритъм (335). Високите плазмени нива на IL-6 корелират с възникването и продължителността на епизод на ПМ, както и с повишен размер на ляво предсърдие (208).

Пикочната киселина е сърдечно- съдов рисков маркер, свързан с оксидативен стрес и възпаление. Повишените нива на ПК могат да доведат до патофизиологични промени, водещи до възникване на ПМ чрез инфламаторно- и неинфламаторно- медиирани механизми- фигура 14 (229).



Фигура 14. Предполагаем механизъм на хиперурикемия- индуцирано ПМ. Адаптирано по Li et Dobrev (15). Плътните линии показват доказан механизъм, докато прекъснатите- предполагаем. DADs, късни следдеполаризации; SERCA, саркоплазмен ретикулум (SR) Ca2+-ATPase; RyR2, рианидинов рецептор тип2; UA, пикочна киселина; pERK, фосфорилирана(активирана) екстрацелуларна сигнално- регулирана киназа; ER, ендоплазмен ретикулум.

В свое проучване Gicquel и колектив демонстрират, че макрофагите могат да поглъщат кристали пикочна киселина, водейки до активация на NLRP3 инфламазоми (42). Активирани по този начин в макрофагите са отговорни за матурацията на интерлевкин-1ß. Секрецията на IL-1β от макрофагите води до пролиферация и диференциация на фибробластите в миофибробласти, които секретират цитокини, хемокини и растежни фактори, включително TGFβ1(127). Това води до повишена колагенова продукция и депозиране в екстрацелуларния матрикс на протеини, промотиращи фиброза. По този начин, увеличавайки колагеновото натрупване и формирането на фиброза (структурно ремоделиране) се очаква да се улесни развитието на риентри кръгове чрез хетерогенно забавяне в провеждането. Това определя каузалната роля на пикочната киселина в развитието на ПМ.

Пикочната киселина повишава експресията на Kv1.5- субединицата в предсърдни миоцити у мишки (230). Уратното захващане чрез UATs в кардиомиоцитите води до повишена експресия на KCNA5 (ген кодиращ Kv1.5

каналите). Обратната регулация на Kv1.5 протеините ще повиши ултра-бързите IKur и съкращават предсърдния акционен потенциал. Скъсения предсърден акционен потенциал води до формиране на субстрат за риентри, поддържащо ПМ.

За първи път през 2010г Letsas et al. коментираха асоциацията между ПК и ПМ. При изследваната група пациенти установяват, че пикочната киселина, заедно с ЛК ФИ са независими предиктори за Перманентно ПМ. Освен това предполагат ролята на ПК в продължителността на епизодите на ПМ. Това даде началото на редица проучвания по темата, които доказаха силна асоциация и каузалност за възникване и рецидивиране на ПМ при високи стойности на ПК (181,191,294,298,309). Груев и колектив още през 2012г. подчертават ролята на пикочната киселина като сърдечно- съдов рисков фактор (1).

В епидемиологично проучване Кътова и колектив изследват честотата на хиперурикемията по пол и възраст и основните заболявания, свързани с повишени нива на пикочна киселина, в национално репрезентативно проучване сред 1242 български пациента. Установяват, че 33.9% от изследваните пациени имат хиперурикемия, което го поставя сред най- често срещаните състояния. Повишените нива на пикочна киселина са значителен рисков фактор за ПМ. Това само по себе си е първото проведено епидемиологично проучване на честотата на хиперурикемията сред българската популация (162).

БИОМАРКЕРИ ЗА ФИБРОЗА

Един от патогенетичните механизми за поява и развитие на ПМ е прогресивна инвазия на предсърдния миокард от фиброза- фокално или дифузно. Предсърдията са по-предразположени към фиброгенеза отколкото камерите. Относителният излишък на колаген образува хетерогенни области с различно електрофизиологично поведение. Матриксни металопротеинази и про-фибротични сигнали стимулират пролиферацията на фибробластите и като следствие от това колагеновата синтеза и разграждане (187). Този механизъм включва още и променена експресия на матриксни протеини, различни от колагена (фибронектин-1, фибрилин-1), както и отлагането на протеогликани и други есктраматриксни компоненти. Разпространението на фиброзата е много вариабилно и не корелира с клиничната изява на ПМ. Затова през последните

години все по-активно се проучват биомаркери, чрез които да се оцени биохимичната изява на сърдечната фиброза и да се стратифицира риска от нейните усложнения. Сред тези маркери най-обещаващи са резултатите от изследването на MM9 (металопротеиназа-9), GDF-15 (растежен диференциращ фактор-15), PIIINP (амино-терминален пептид на проколаген тип III) и Галектин-3 (52).

Галектин-3 (бета-галактозид свързващ лектин, който се секретира от активирани макрофаги) е медиатор на фиброзата и съвременните проучвания са насочени в изучаване ролята му в сърдечното ремоделиране (58,93,214). Галектин-3 се синтезира главно от активирани макрофаги, мастоцити, неутрофили и еозинофили. В сърцето основната му експресия е от активирани фибробласти-фигура 15.



Фигура 15. Предсърдно ремоделиране при пациенти с ПМ и Галектин-3. Адаптирано по Clementy и колектив (52).

Убедителни доказателства показват, че Галектин-3 е не просто „наблюдател", а основен играч в патогенезата на левопредсърдната интерстициална фиброза при ПМ (51,114,132,164,288,295,330,338). Той се открива повишен при ПМ, особено при по-възрастни пациенти, при жени и при пациенти с хипертония или диабет (52).

1.6 Роля на ехокардиографията при ПМ

Ролята на ехокардиографията в оценката на пациентите с ПМ е първостепенна, тъй като чрез тази методика може най- бързо да се направи (2,3,4,5,67):

1. Оценка на сърдечната структура и функция;
2. Определи степента на предсърдно ремоделиране;
3. Оценка на тромбоемболичния риск (спонтанен ехоконтраст или интракавитарна тромбоза).

ЛЕВОКАМЕРНА МАСА И СИСТОЛНА ФУНКЦИЯ

ПМ често се асоциира с левокамерна систолна дисфункция или води до потискането й чрез влошаване на хемодинамиката, симпатикусова активация (319) или чрез тахикардно- индуцирана кардиомиопатия (107). Тези нарушения могат да бъдат предизвикани от аритмията или медиирани от нея (283). В диференциално- диагностичен план характерно за тахикардно- индуцираната кардиомиопатия е, че е обратимо състояние с възстановяване на ЛК ФИ, липсва значима дилатация на сърдечните кухини и най- вече липсва специфична етиология, освен ритъмното нарушение (41).

В контраст на това ЛК систолна дисфункция сама по себе си е рисков фактор за ПМ (77). ЛКФИ е най- използвания параметър за ЛК систолна функция в клиничната практика. Важен прогностичен параметър при всички сърдечни заболявания, включително и ПМ (213). Във Framingham Heart Study ЛК дисфункция се асоциира с 4.5- кратен повишен риск от ПМ при мъжете и 5.9- кратен риск при жените (34).

Оценката на ЛК лонгитудинална функция може да преодолее много ограничения на ЛКФИ и да осигури допълнителна и ценна прогностична информация. Глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК, оценен чрез speckle-tracking ехокардиография е оптимален параметър за точна оценка на ЛК лонгитудинална функция дори и при ПМ (156).

ЛЕВОКАМЕРНА ДИАСТОЛНА ФУНКЦИЯ

ЛК диастолна дисфункция е независим предиктор за ПМ при възрастни индивиди (307). Почти 25-35% от пациентите с de novo сърдечна недостатъчност при запазена ФИ имат данни за ПМ и честотата се увеличава с тежестта на СН (47), достигайки 40% при напреднала възраст (217). Пациентите със СН при запазена EF до 70% от популацията имат история на ПМ (68).

Оценка на диастолната функция при пациенти с ПМ си има своите предизвикателства поради отпадането на предсърдната контракция. Диастолните параметри, които са независими от предсърдното влияние са : децелерационното време на ранната диатолна скорост (Е-пик) на трансмитралния кръвоток, изоволуметричната релаксация, систолната скорост на пулмоналния венозен кръвоток, е' скоростта от Тъканния доплер, отношението Е/е' (233). Именно Е/е' е доказана и надежден показател за ЛК налягания на пълнене при пациенти с ПМ (234).

Отношението на Е/е' е валидирано в оценката за настъпване на събития при пациенти с ПМ (244). Ролята на Е/е' като предиктор за ранен и късен рецидив на ПМ след електрическо кардиоверзио е демонстрирана в проспективно проучване на Caputo и колектив (43). Стойности на Е/е' от 5.6, 8.1 и 10.5 кореспондират с 25%, 50% и 75% риск респективно. Тези резултати са потвърдени в друго проучване при пациенти подлежащи на РФА за ПМ. Стойности на Е/е' от 11.2 преди РФА се асоциират с 80.8% сензитивност и 81.8% специфичност за рецидив на ПМ (36). Няколко проучвания потвърждават подобни резултати при пациенти, подлежащи на РФА (80,137).

ДЯСНО ПРЕДСЪРДИЕ

Установена е връзка между дилатация и ремоделиране на двете предсърдия и ПМ (136). Площта на ДП е прогностичен индекс за задържане на синусов ритъм след РФА и обратното ремоделиране се наблюдава след успешна РФА (226). В проспективно проучване се установява, че стойности на ДП обем над 42мл/м2 е по- добър предиктор за рецидив на ПМ при пациенти след ЕКВ, в сравнение с ЛП обем (196). Необходими са допълнителни проучвания за потвърждаване на тези резултати.

ДЯСНА КАМЕРА

За разлика от ясната връзката между размерите и функцията на ДП и ПМ, то има ограничени данни за такава между ДК функция и ПМ. Предсърдните тахиаритмии са много чести при пациенти с потисната ДК функция и тяхната изява може да бъде манифестация на десностранна СН. Предсърдното трептене, както и ПМ могат да влошат хемодинамично пациентите с ДК СН (116,117).

ЛЯВО ПРЕДСЪРДИЕ

Увеличаването на размера на ЛП, свързан с прогресията на предсърдното структурно ремоделиране, има важна роля в инициирането и задържането на ПМ (101). В проучването AFFIRM при пациенти с предно-заден размер на ЛП над 45мм (ниска сензитивност и специфичност на показателя) се налага повече от два пъти кардиоверзио в рамките на първата година (261).

Няколко големи проспективни проучвания показват силна връзка между измереният чрез M-mode предно- заден размер на ЛП и риска от нововъзникнало ПМ (258,312). В Framingham Heart Study всеки 5мм увеличаване диаметъра на ЛП, води до 39% повишен риск от развитие на ПМ (312), докато Cardiovascular Health Study показва четирикратно по-висок риск за нововъзникнало ПМ при ЛП диаметър над 50мм (258).

Повечето от изследванията върху прогностична роля на ЛП размер разчитат на предно- задния диаметър. Този метод си има своите недостатъци, т.к. ЛП дилатация често е асиметрична и увеличение предно- задна посока може да бъде ограничена от торакалната кухина. Наблюдава се дилатация в медио-латерална или супериорно- инфериорна посока.

През 2006г Tsang и колектив (305) публикуват резултатите от свое проучване, в което показват, че индексираният обем на ЛП е по- надежден показател за предикция на първи епизод на ПМ, СН, мозъчен инсулт, остър миокарден инфаркт, коронарна реваскуларизация и сърдечно- съдова смърт за 3.5годишен период на проследяване.

Така предно- задният размер на ЛП се счита за неточен параметър за ЛП ремоделиране и се препоръчва измерването на обемите на ЛП (171). Именно ЛП обем е увеличен при пациенти с пароксизмално ПМ и се смята, че е основен показател на ЛП ремоделиране (12,260).

Съвременните ръководства препоръчват пълно изследване на ЛП структура и функция чрез измерване на размери, площ и обеми. Причината за това е, че лявото предсърдие е не само транспортна кухина, а динамична структура, модулираща левокамерното пълнене. Това се осъществява чрез четирите фазови функции на ЛП (134,222) : резервоарна, проводна, активна контрактилна функция и сукционна фаза- фигура 16 .



Фигура 16. Крива обем-налягане на ляво предсърдие (4).

Резервоарна функция

По време на левокамерната систола и изоволуметрична релаксация ЛП функционира като резервоар, получавайки кръв от пулмоналните вени. Левопредсърдната функция се повлиява от: 1) левокамерното съкращение и преместването на сърдечната база към върха; 2) деснокамерното систолно

налягане, предаващо се чрез пулмоналната циркулация; 3) левопредсърдната релаксация и левопредсърдната ригидност (stiffness).

Проводна функция

По време на ранната левокамерна диастола и диастаза ЛП е с проводна функция. Кръвта се трансферира от ЛП към лявата камера посредством малък градиент през ранната диастола. Тази функция се модулира от: 1) левокамерната релаксация; 2) левокамерните ранни диастолни налягания.

Активна контрактилна функция

По време на късната левокамерна диастола ЛП функционира като помпа, като левопредсърдната контракция увеличава левокамерния ударен обем до 20-30% при здрави индивиди. Тази функция е модулирана от: 1) левокамерния къмплайънс; 2) левокамерните теледиастолни налягания; 3) левопредсърдната контрактилност.

Проспективно проучване показва, че не само максималния ЛП обем (HR 1.8) но и минималния ЛП обем (HR 2.4) са независими предиктори за ПМ (88). Редуцираната резервоарна функция, измерена чрез фракцията на изпразване е с повишен риск за първо ПМ (hazard ratio: 5.4, p=0.002), независимо от клинични фактори, ЛП обем, ФИ и диастолна функция (13)

Първоначални данни показаха, че при пациенти с по- голям обем на ЛП от 50,02 мл/м2 (сензитивност 77%, специфичност 65%) се предсказва рекурентен епизод на ПМ (264). В друго проспективно проучване са проследявани 411 пациента след успешно кардиоверзио за период поне 6 месеца. Установено е,че с всеки 1 мл/м2 повишаване на максималния обем на ЛП се увеличава с 21% риск от рецидив на ПМ. Стойности от 33,5мл/м2 за максималния обем на ЛП се свързват с 83% сензитивност и 76% специфичност за рецидив на ПМ (207). Друго проучване при пациенти, подлежащи на РФА за ПМ, демонстрира стойности от 34мл/м2 със 70% сензитивност и 91% специфичност за рецидив на ПМ (282). Други автори докладват стойности над 42,6мл/м2 за рекурентен епизод на ПМ след РФА. Все пак пациентите, които се насочват за този тип лечение са с ремоделирано ЛП и при тях този процес е по- напреднал (179).

Много по- ниски са докладваните стойности от 20,9 мл/м2 (сензитивност 80%, специфичност 51%) за първи епизод на ПМ при пациенти с АХ (301). В същото проучване се установява, че пациентите с АХ и ПМ имат редуцирана помпена функция на ЛП и стойности на LAAEF<45% са предиктор за ПМ (сензитивност 74%,специфичност 55%). При друга група пациенти с АХ с пароксизмално ПМ са оценявани същите ехокардиографски параметри. С най-висока сензитивност и специфичност авторите докладват ЛП размер над 41мм, максимален обем над 32мл/м2 и съотношението на ПреАтриалния обем/А (късна диастолна скорост от трансмитралния кръвоток) > 0.36 ml.m-2/cm.s-1като предиктор за възникване на пароксизмално ПМ при пациенти с АХ като независим рисков фактор (303).

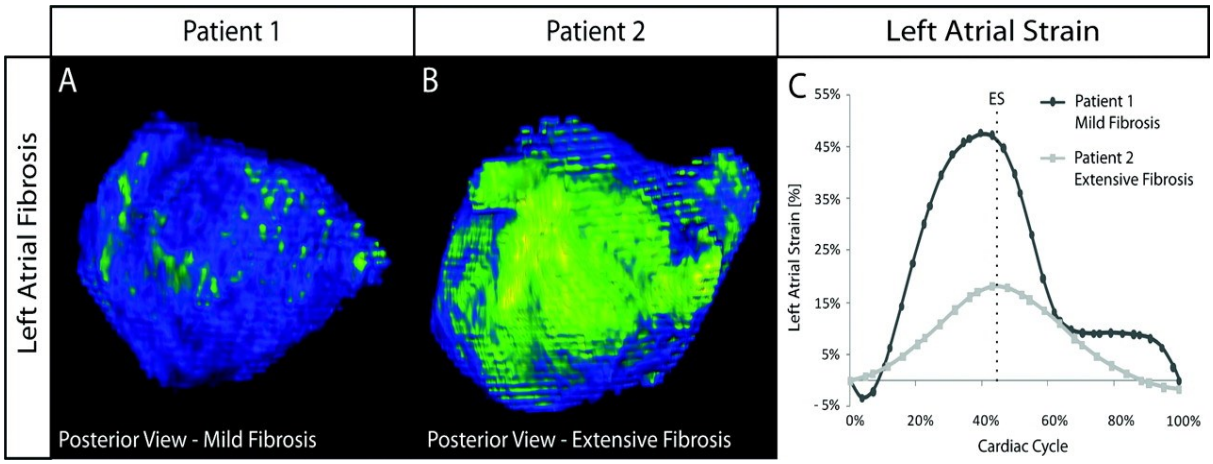
В едно от последните публикувани проучвания, изследващо хетерогенна група пациенти, се установяват стойности на индексирания максимален обем над 29.3мл/м2 като предиктор за Lone ПМ или ПМ при пациенти с АХ (342).

Левопредсърдна механика при предсърдно мъждене

Левопредсърдната механика може да бъде измерена чрез STE през 3- те фази, при които предсърдната strain крива следва левокамерната динамика по време на сърдечния цикъл. По време на своята резервоарна функция ЛП се пълни, разтяга се и се наблюдава положителен пик преди отваряне на митралната клапа. След отваряне на митралната клапа ЛП се изпразва бързо, скъсява се и кривата на левопредсърдния strain намалява до плато, кореспондиращо с диастазата. Следва втори положителен пик, по- нисък от първия, кореспондиращ с периода преди предсърдната контракция и накрая негативен пик след предсърдната контракция. Параметрите на левопредсърдния strain сигнификантно корелират с фиброзните промени и са валидирани чрез хистологични проби (128) и ядрено магнитен резонанс (169). Пациенти с персистиращо ПМ имат обширна фиброза и ниски стойности на левопредсърден strain, докато пациенти с пароксизмално ПМ имат по- малко фиброза и по- високи стойности на левопредсърден strain.

В свое проучване Kuppahhaly и сътр. оценят лонгитудиналния strain и strain rate по време на камерната систола на средния септален и средния латерален

сегмент на ЛП чрез vector velocity imaging (VVI) при пациенти с пароксизмално и персистиращо ПМ- фигура 17 . При същите пациенти е проведен ЯМР за оценка на левопредсърдната фиброза. Пациентите с персистиращо ПМ са с по-изразена фиброза на ЛП стена и по- нисък strain на среден септален и среден латерален сегмент. От получените резултати се установява , че стойностите на strain и strain rate на средния латерален сегмент на ЛП, независимо от други ехокардиографски критерии, са предиктори за фиброзните промени, възникващи в резултат на ПМ (169).



Фигура 17. Пациент 1 с нискостепенна ЛП фиброза и по- високи стойности на левопредсърден strain. Пациент 2 е с изразена фиброза и по- ниски стойности на левопредсърден strain (169).

Роля на волуметричния анализ и STE за идентифицирането на пациенти в риск от ПМ

Измерването на ЛП стрейн е надежден и чувствителен показател за ЛП ремоделиране, дори при запазени обеми на ляво предсърдие и преди да се установи диастолна дисфункция (42). Редуцирана резервоарна и активна помпена функция се свързва с повишен риск от нововъзникнало ПМ в общата популация (130). Нарушения в предсърдната функция също се установява и при здрави атлети (138). Проучвания показаха връзка между ЛП стрейн и ЛП фиброза, кардиоемболични инциденти и ПМ (167,169,249). Чрез VVI Златарева и колектив изследват ЛП функция на 28 пациенти с пароксизмално ПМ (111).

Изследването е проведено веднага след възстановяване на синусовия ритъм и един месец след това. Установяват подобряване на левопредсърдния strain, корелиращ с намаляване на индексирания обем и увеличаване на фракцията на изпразване на ЛП. Тези резултатите се свързват с левопредсърдния stunning, левопредсърдното ремоделиране и подобряването на механичната функция на ЛП след успешно възстановяване на синусов ритъм.

Нарушения в ЛП функция се свързват с повишена честота на рецидив на ПМ след РФА (220,274).На таблица 3 са представени по- големите проучвания, оценяващи ЛП функция с волуметричен и Speckle- tracking методи. Представени са и проучвания, при които се изследват и про-фибротични биомаркери и корелацията им с ехокардиографските показатели на ЛП.

Таблица 3. Проучвания, изследващи ЛП чрез волуметричен и STE при пациенти с ПМ.

Първи автор	Методология	Резултати
Hirose и колектив(130)	Популация: проследяване на 580пациента без документирана предсърдна аритмия Техника за оценка на ЛП функция: VVI	Пациенти с ПМ имат редуцирана предсърдна контрактилна функция Ниска LAAEF (16±5% vs. 28 ±8%; p = 0.001) Нисък SR в предсърдната контракция (20.9±0.2 vs. 21.4 ±0.5; p = 0.001)
Abhayaratna и колектив(13)	Популация: проследяване на 574 пациента без документирана предсърдна аритмия Техника: Волуметричен метод	Пациентите с ПМ има редуцирана резервоарна функция LATEF: (38% vs. 49%; p < 0.0001)
Pathan и колектив(249)	Популация:538 пациента с криптогенен инсулт Техника:2D Speckle-tracking	Пациентите с ПМ имат нисък предсърден стрейн Резервоарна функция 21.30 ± 7.50% vs. 32.70±8.40% Проводна функция 11.69± 4.80% vs.17.40±6.80% Контрактилна функция: 9.60±4.20% vs. 15.30 ±4.40% (p < 0.001 за всички)
Kosmala и колектив(167)	Популация:проследяване148 пациент с двукухинен пейсмейкър Техника:2D Speckle-tracking	Пациентите с ПМ имат по- нисък предсърден стрейн Резервоарна функция:19.5 ±9.2% vs.26.1±9.6%(p= 0.002) Проводна функция: 10.0±5.2%vs.12.3±6.2% (p = 0.04)
Schaaf и колектив(275)	Популция: сравняват се 102 пациента без значимо сърдечно заболяване и 44 пациента с пароксизмално ПМ Техника за оценка на ЛП функция:2D и 3D волуметричен и Speckle-tracking анализ	3D:всички функции на ЛП са нарушени в групата с ПМ 2D: проводната функция не достига сигнификантна разлика
Hubert и колектив(138)	Популация: 27мъже- атлети с пароксизмално ПМ, сравнени с 30 здрави атлети	Предсърдната функция е нарушена в групата на ПМ Резервоарна функция: LATEF: 59.3±12.9% vs. 67.6±10.0%(p=0.01);

	Техника за оценка на ЛП функция:волуметричен и Speckle-tracking анализ	стрейн:29.3%±7.9% vs. 49.1 ±7.8%(p<0.0001) Проводна функция: LAPEF:36.0±16.2% vs. 37.9±10.1% (p=0.591); стрейн: 17.0±6.2% vs. 27.0±6.7%(p<0.0001) Контрактилна функция: LAAEF: 23.4±9.6% vs. 29.6±9.0% (p=0.014); стрейн: 12.3± 6.4% vs. 22.0±5.6% (p < 0.0001)
Kuppahally и колектив(169)	Популация: 65 пациента с Пароксизмално(44%) или Персистиращо(56%) ПМ Техника за оценка на ЛП функция:2D Speckle-tracking	Пациентите с Персистиращо ПМ, сравнени с Пароксизмално имат по-нисък стрейн на: среден септум (27±14%vs.38±16%;p=0.01)и среден сегмент на латерална стена (35±16%vs.45±14%, p= 0.03)
Zhu и колектив(342)	Популация:25 с АХ, 24 с Изолирано ПМ, 28 с АХ и ПМ, сравнени с 28 контроли ТЕхника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking	Пациентите с АХ и ПМ имат нарушена помпена функция Пациентите с Изолирано ПМ имат нарушена резервоарна функция с диссинхрония. SR в проводната фаза ≤ 1.475 s− 1 заедно с показател за диссинхрония в контрактилната фаза TpSpumpSD% ≥ 3.25%(сензитивност 85%; специфичност, 71%; AUC = 0.845, P < 0.001) са предиктори за Изолирано ПМ
Yeonyee и колектив(334)	Популация: 64пациента с пароксизмално ПМ и 34 здрави индивида Техника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking	Пациентите с пароксизмално Пм имат дилатирани предсърдия, редуциран Резервоарен стрейн и увеличен ЛП stiffness индекс (0.40 ± 0.25 vs. 0.29 ± 0.10, p = 0.002)
Shang и колектив (280)	Популация: 45пациента с пароксизмално ПМ и 30 здрави индивида Техника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking	Пациентите с пароксизмално ПМ имат влошена резервоарна и контрактилна функция на ЛП, без да имат разлика в обемите. Резервоарен стрейн (29.34±8.57 vs 36.73±6.13) Контрактилен стрейн (13.11±4.91 vs 17.86±3.57)
Предиктори за успешна редукция на ПМ		
Sarvari и колектив (274)	Популация: Проследяване на 61пациента с пароксизмално ПМ и 20 здрави индивида Техника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking	Механичната дисперсия на ЛП е по-изразена в групата с рецидив след РФА (38 ±14 ms vs. 30±12 ms vs.16±8ms; p = 0.001) ЛП функция е редуцирана и при двете групи с РФА
Montserrat и колектив(220)	Популация: 33 здрави и пациенти с рефрактерно на медикаментозна терапия ПМ, лекувани с 1 РФА(n=83) и втора РФА(n=83) Техника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking	ЛП резервоарна функция е значително по- ниска при групата с втора РФА, сравнена с тази с една РФА и здрави контроли съответно(30 ± 5% vs. 20 ± 6% vs. 15 ± 5%; p < 0.05)
Проучвания с предиктори ехокардиографски показатели и биомаркери		
Kılıçgedik и колектив (21)	Популация: 34 пациента със структурна здраво сърце и първи епизод на ПМ, 31 контроли Техника за оценка на ЛП функция: 2D Speckle-tracking Биомаркер: Галектин-3	Групата с ПМ има потисната ЛП функция- редуциран резервоарен стрейн (p= 0.037) Няма разлика в стойностите на Галектин-3

Gürses и колектив (114)	Популация: 64 пациента с Пароксизмално или Персистиращо ПМ и 75 контроли Техника за оценка на ЛП функция: 2D ехокардиография Биомаркер: Галектин-3	Пациентите с ПМ имат дилатирано ЛП: ЛП максимален обем (29.5±3.5vs.26.5±2.5ml/m2,p<0,001) Пациентите с персистиращо ПМ имат повишени стойности на Галектин-3, сравнение с пароксизмално ПМ 0.8 vs. 0.5 ng/mL, p<0.001
Gürses и колектив (155)	Популация: 90 пациента с Персистиращо мъждене и предстоящо ЕКВ, проследяват се за рецидив след ЕКВ Техника за оценка на ЛП функция: 2D ехокардиография Биомаркер: Галектин-3	Пациентите с рецидив на Пм имат ремоделирано ЛП; ЛП максимален обем (33.35±2.45 mL/m2 vs. 29.21±3.08 mL/m2; p<0.001) Пациентите с рецидив на ПМ имат по- високи нива на Галектин-3 (0.88 ng/mL vs. 0.60 ng/mL ; p<0.001)
Sonmez и колектив (288)	Популация: 52 пациента с ПМ, сравнени с 33 контроли Техника за оценка на ЛП функция: 2D ехокардиография, Биомаркер: Галектин-3, MMP-9	Пациентите с ПМ имат ремоделирано ЛП; ЛП максимален обем (54±22 mL/m2 vs. 31±10 mL/m2; p<0.0001) Пациентите с ПМ имат по- високи нива на Галектин-3 (1166 pg/mL vs. 1204pg/mL ; p<0.001)
Yalcin и колектив (330)	Популация: 33 пациента с пароксизмално ПМ, преди криоаблация Техника за оценка на ЛП функция: 2D ехокардиография, DE-MRI Биомаркер: Галектин-3	ЛП максимален обем (B± SE: 0.424± 0.504, 95% CI: 0.560- 2.627, p= 0.004) и Галектин-3 (B± SE: 0.549± 7.745, 95% CI: 16.874- 47.550, p<0.001) са независимо корелиращи с ЛП фиброза, оценена с DE-MRI

ЛП stiffness index е нов параметър, производен на ЛП strain, и се изчислява като съотношение на E/Em и ЛП strain. Установено е че е свързан с ЛК диастолна функция, ЛП дилатация и колагеновата синтеза (198). Освен това ЛП stiffness index е предиктор за задържане на синусов ритъм след кардиоверзио за ПМ (279) и може да се използва за установяване на рецидив на ПМ след РФА (198). От физиологична гледна точка отразява промяна в налягането за увеличаване на обема на съответната кухина .

ЕЛЕКТРОМЕХАНИЧНО КУПЛИРАНЕ

Възрастта и подлежащо сърдечно заболяване могат да доведат до промени в предсърдното провеждане. Повишава се общото време на предсърдно провеждане. То е белег за настъпване на електрическо ремоделиране и също така съответства на степента на предсърдна фиброза (197). Пряко отражение на това време е PA-TDI, или предсърдният електромеханичен интервал (още т.нар. електромеханично куплиране). Електромеханичното куплиране може да бъде

измерено чрез TDI като времеви интервал от началото на P- вълната на ЕКГ до пик на или началото на A- вълната на кривите на предсърдните миокардни скорости (216). Оценката на нарушенията в електромеханичното куплиране при ПМ е изследвано в редица проучвания. Негрева и колектив изследват ехокардиографски показателите за електромеханично куплиране при 51 пациента с ПМ, сравнявайки ги с 52 здрави контроли. Установяват нарушено електромеханично куплиране и интраатриална диссинхрония при пациентите с ПМ (240). В друго проучване се установява, че електромеханичното куплиране се свързва с повишен риск от рецидив на ПМ при пациенти след възстановен синусов ритъм (121). Кътова и колектив установяват, че вътреатриалната диссинхрония, измерена чрез Тъканен Доплер е предиктор за постоперативно ПМ (161).

1.7. Изводи от литературния обзор

- Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия в клиничната практика и се очаква значително увеличаване на новодиагностицираните случаи през следващите 30-50 г.
- Основните направления в лечението на пациенти с ПМ са : превенция на мозъчен инсулт, кървене и преждевременна смърт.
- При пациентите в средна възраст има промяна в рисковите фактори, като водещ се очертава наднорменото тегло и затлъстяването.
- ПМ е хетерогенно по отношение на рисковите фактори заболяване и изключително рядко може да се наблюдава единствен рисков фактор за възникването му.
- Базирайки се на концепцията на Coumel за възникването на ПМ са необходими тригер, субстрат и модулатор- механизми отговорни за възникването и поддържането на аритмията.
- ПМ води до електрическо, структурно и автономно ремоделиране на предсърдията.
- За разлика от електрическото, структурното ремоделиране и формирането на фиброза са необратими процеси.
- Въвеждането на термина „ предсърдна кардиомиопатия" дава нови насоки в диагностиката на пациентите в риск за ПМ.
- Има неоспорими доказателства за ролята на предсърдната кардиомиопатия в прогресията на ПМ.
- ПМ води до ПМ, вероятно с формирането на предсърдна фиброзна кардиомиопатия.
- През последните години нова насока в проучванията е изследването на циркулиращи биомаркери при пациенти с ПМ с цел за: изясняване на патофизиологичните механизми, подобряване на рисковата им стратификация и прогнозата, а също и за оптимизиране на лечението.
- Ролята на ехокардиографията в оценката на пациентите с ПМ е първостепенна за откриване на структурни и функционални промени в сърдечните кухини, отговорни за аритмията.
- ЛП обем е по- надежден показател за оценка на пациенти с ПМ от предно-задния размер на ЛП.

- Съобщавани са различни стойности за индексирания максимален ЛП обем като предиктор за ПМ (от 20,9мл/м2 при Хипертоници до 50,02 мл/м2 при хетерогенна популация пациенти). Това се очертава като недостатък за рискова стратификация на пациенти със значително по-ниски стойности от докладваните обеми.
- Необходимо е провеждане на допълнителни проучвания при сравнително еднородна популация пациенти (в зависимост от рисковия профил) за отдиференциране на различните етиологични типове предсърдна кардиомиопатия и с предиктори за ПМ.
- Ранните промени в ЛП се установяват чрез оценка на ЛП функция с волуметричен и speckle- tracking методики на двуразмерна ехокардиография.
- Налични са данни за корелационни зависимости между стойности на ЛП strain и фиброза на ЛП чрез ядрено магнитен резонанс и хистологични проби.
- ЛП стрейн е надежден и чувствителен показател за ЛП ремоделиране, чрез който се установяват ранни промени в предсърдието още преди увеличаването на обемите му или възникването на диастолна дисфункция.
- Необходима е детайлна оценка на левопредсърдните обеми, както и на резервоарната и контрактилната функция на ЛП при пациенти с ПМ за подобряване на рисковата стратификация, терапевтичните възможности и прогнозата.
- За подобряване на предиктивната стойност на ехокардиографските показатели за ПМ се препоръчва комбинирането им с лабораторни биомаркери.
- Необходимо е въвеждане на комплексни маркери- клинични, параклинични и инструментални за рискова стратификация на пациентите.

ГЛАВА II
ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ

Да се установят ехокардиографските предиктори за рецидивиращо предсърдно мъждене при симптоматични пациенти със структурно здраво сърце и да се комбинират с биомаркери за подобряване на прогностичната им стойност.

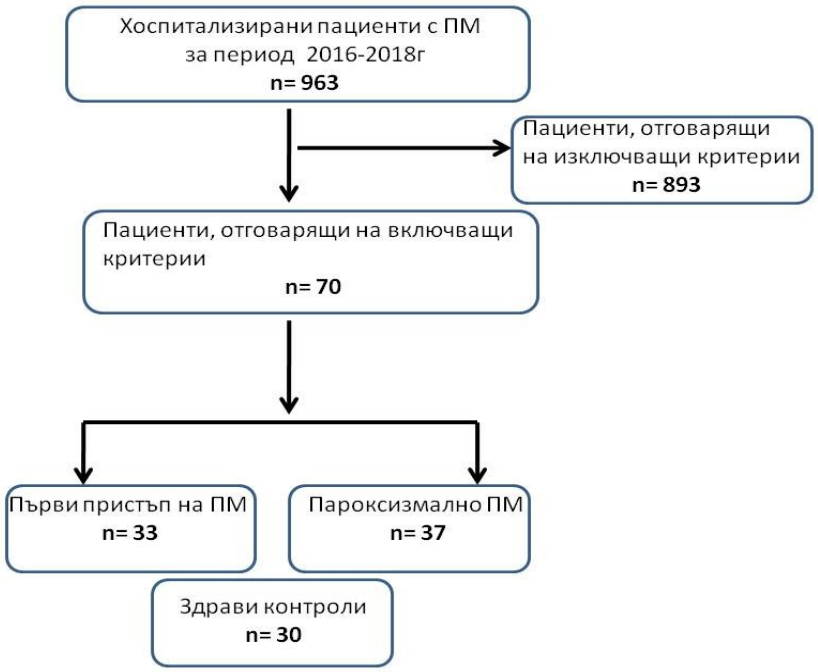
ЗАДАЧИ

- Да се направи характеристика на изследвания контингент по демографски, клинични показатели, рискови фактори и провеждана медикаментозна терапия и да се дефинират групите спрямо вида на ПМ.
- Да се определи ролята на биомаркерите- Галектин-3, hsTnI, пикочна киселина, CRP при пациентите с ПМ.
- Да се установят структурни и функционални промени в показателите на лява и дясна камера чрез конвенционална и speckle-tracking ЕхоКГ при изследваните групи и да се определи ролята им за възникване на ПМ.
- Да се установят структурни и функционални промени на ляво и дясно предсърдие чрез волуметричен и speckle- tracking анализ при изследваните групи и да се определи ролята им за възникване на ПМ.
- Да се установи влиянието на рисковите фактори за промените в изследваните ЕхоКГ показатели.
- Да се установи взаимовръзка между биомаркерите и промените в изследваните ЕхоКГ показатели за верифициране на прогностични маркери за ПМ.

ГЛАВА III
МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1 Клиничен контингент

За периода Януари 2016г- Декември 2018г в Клиника по Кардиология на УМБАЛ „ Царица Йоанна- ИСУЛ” са хоспитализирани 963 пациента със симптоматично ПМ. Пациентите са скринирани дали са подходящи за включване в проучването въз основа на предварително определени включващи критерии- възстановен синусов ритъм; възраст 40-60г; структурно здраво сърце, установено чрез конвенционална двуразмерна ЕхоКГ (нормални размери на сърдечни кухини, запазена глобална систолна функция на ЛК, диастолна функция, без клапни лезии, без изливи). От тези пациенти 70 отговарят на включващите критерии и са разделени в 2 групи: с първи регистриран епизод на ПМ (n=33) и пароксизмално (рецидивиращо) ПМ (n=37). Пациентите с ПМ са сравнени със здрави контроли (n=30), адаптирани по възраст, пол- фигура18.



Фигура 18. Характеристика на пациентите

Останалите 893 пациента отпадат поради наличие на изключващи критерии, представени на таблица 4.

Таблица 4
Клиничен контингент: включващи и изключващи критерии.

Включващи критерии	Изключващи критерии
Пациенти с Предсърдно мъждене	
✓ Предсърдно мъждене и възстановен синусов ритъм ✓ Възраст 40-60г ✓ „Структурно здраво сърце", установено чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография ✓ Подписано информирано съгласие	✓ ФИ < 55 % ✓ Клапни лезии ✓ Исхемична болест на сърцето ✓ Перикардни болести ✓ Вродени сърдечни малформации ✓ Възпалителни заболявания ✓ Неопластични заболявания ✓ Алкохолна и наркотична зависимост ✓ Захарен диабет ✓ Хронично бъбречно заболяване ✓ Подагра ✓ Чернодробно заболяване ✓ Сънна апнея ✓ Хронично белодробно заболяване- ХОББ, бронхиална астма и др. ✓ Анемичен синдром ✓ Диселектролитемия ✓ Неподписано информирано съгласие
Здрави контроли	
✓ Без анамнеза за заболяване ✓ Възраст 40-60 години	✓ Неподписано информирано съгласие

Пациентите с ПМ са хоспитализирани в Клиника по Кардиология към УМБАЛ" Царица Йоанна- ИСУЛ", където е възстановен синусов ритъм. Проведен е контролен преглед в рамките на месец след дехоспитализацията, на базата на който е определено дали пациентите отговарят на включващите критерии. Спазен е периода от минимум 3 седмици след възстановяване на синусов ритъм, за да се избегне т.нар. stunning на ляво предсърдие. След подписване на информирано съгласие са събрани анамнестични данни. Извършен е кратък физикален преглед. Всички инструментални изследвания и вземане на венозна

кръв са проведени в един и същи ден. Преди процедурите пациентите не са приемали храна, алкохол, кофеин съдържащи напитки и никотин.

3.2 Субективни оплаквания и физикален преглед.

- Субективни оплаквания за ПМ – сърцебиене, стягане в гърдите, „прескачане на сърцето", неритмичен пулс, задух и лесна уморяемост при физически усилия (104,250).
- Подробна анамнеза за минали и придружаващи заболявания.
- Демографски фактори – пол, възраст.
- Рискови фактори за ПМ.

  - Артериална хипертония– заболяване, характеризиращо се със стойности на артериалното налягане по-високи от 140/90 mm Hg, при най-малко две измервания, при различни посещения при лекар или при провеждане на системно лечение за артериална хипертония (37).
  - Захарен диабет– дефиниран според нивото на кръвната захар на гладно (над 7ммол/л) или гликиран хемоглобин (над 6,5%) и ако съществува съмнение орален глюкозо-толерантен тест (над 11,1ммол/л на 2-ия час); или при провеждане на лечение – перорални препарати или инсулин (95),
  - Дислипидемия – дефинирана при наличието на повишени плазмени нива на поне една от липидните фракции или при провеждане на лечение със статин или фибрат.
  - Тютюнопушене – според това дали пациентите употребяват (в миналото или сега) или не тютюневи изделия се разделят на две основни групи: пушачи и непушачи.
  - Затлъстяване – дефинирано според стойностите на индекса на телесна маса, Таблица 5 (322). (ИТМ) = тегло [kg] / ръст [m^2].

Таблица 5. **Класификация на степените на затлъстяване**	
Пациенти с ниско тегло	ИТМ < 18.5 kg/m²
Пациенти с нормално	ИТМ 18.5 – 24.9 kg/m²
Пациенти с наднормено тегло	ИТМ 25 – 29.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване I степен	ИТМ 30 – 34.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване II степен	ИТМ 35 – 39.9 kg/m²
Пациенти със затлъстяване III степен	ИТМ > 40 kg/m²

- Метаболитен синдром- пациенти покриващи поне 3 от критериите (20):
  - ✓ Артериално налягане систолно ≥ 130 mmHg и/или диастолно ≥ 85 mmHg, или прием на антихипертензивни медикаменти при анамнеза за хипертония;
  - ✓ Повишена плазмена глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l или прием на медикаменти за хипергликемия.
  - ✓ Повишени нива на триглицеридите ≥ 1.7 mmol/l или прием на медикаменти за повишени триглицериди;
  - ✓ Намалени нива на HDL-холестерола по-малко от 1.0 mmol/l за мъже, по-малко от 1.3 mmol/l за жени или прием на медикаменти за намалено ниво на HDL-холестерола;
  - ✓ Повишена обиколка на талията за мъже ≥ 102 cm, за жени ≥ 88 cm.

- Анемичен синдром – дефинира се при наличие на хемоглобин < 120 g/L при жени и < 130 g/L при мъже (325).

- Бъбречна недостатъчност – дефинира се при креатининов клирънс - Crcl < 60 mL/min за три месеца (237).
  - ✓ Според формулата на Cockcroft-Gault:
  - ✓ Crcl = [(140 – възраст) x тегло (kg) x константа]/сер. креатинин (mmol/l)
  - ✓ Константа за мъже 1.23, а за жени 1.04.

- Терапия – като специално внимание се обръща на лечението със следните класове медикаменти: антикоагуланти, антиаритмици, ACE инхибитори/Ангиотензин рецепторни блокери, калциеви антагонисти, Бетаблокери, Диуретици, Статини.

- Физикален преглед.
  - Оглед и палпация
  - Тегло на пациента с електронна везна, изчислен ИТМ
  - Аускултация на бял дроб и сърце.
  - Артериалното налягане е измерено в седнало положение, след 10 минути в покой, на двете ръце, след което три последователни измервания през две минути на ръката с отчетени по-високи стойности, определена е средната стойност.

3.3. Инструментални изследвания.

3.3.1. Електрокардиография.

При пациентите е проведено 12 канално ЕКГ изследване, при скорост на хартията 25 mm/s и волтаж 10 mm/mV.

3.3.2. Ехокардиография- конвенционална.

Ехокардиографското изследване е проведено на ехокардиограф Philips Epiq. Пациентът е в легнало, ляво странично положение, с лява ръка сгъната в лакът под главата и дясна ръка до тялото. Измерванията са направени съгласно настоящите препоръки (171).

Парастернална позиция по дългата ос

От тази позиция са измерени последователно : изходящ тракт на дясна камера (теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ), междукамерен септум (дебелина в теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ), теледиастолен и телесистолен диаметър на лява камера (на ниво на върха на митрални клапни платна) и задна стена на лява камера (теледиастола или пик на R-зъбец от ЕКГ). Предно- задния размер на ляво предсърдие е измерен в телесистола.

Индексираната към телесната повърхност маса на лява камера е изчислена по формулата на Devereoux.

Апикални позиции

Ляво предсърдие- обеми

Обемите на ляво предсърдие са измерени в 4- кухинна и 2-кухинна позиция, след което са осреднени и индексирани според телесната площ. Максималният обем на ЛП (LAVi) е измерен в телесистолата на ЛК точно преди отварянето на митралната клапа. Минималният обем е измерен в теледиастолата веднага след затварянето на митралната клапа, а пре-атриалният обем- при началото на Р-вълната на ЕКГ. От измерените обеми са изчислени фракциите на ляво предсърдие както следва:
LATEF (Тотална фракция на изпразване на ляво предсърдие) % =
(максимален обем- минимален обем) / максимален обем х 100

LAPEF (Пасивна фракция на изпразване на ляво предсърдие) % =
(максимален обем - преатриален обем) / максимален обем х 100

LAAEF (Активна фракция на изпразване на ляво предсърдие) % =
(преатриален обем- минимален обем) / преатриален обем х 100

Левопредсърдният индекс на експанзия се изчислява по формулата: (максимален обем- минимален обем) / минимален обем х 100

Дясно предсърдие- обеми

Обемите на дясно предсърдие са измерени по аналогичен метод на ЛП от 4-кухинна позиция. Чрез описания за ЛП волуметричен анализ са изчислени по аналогичен начин и ДП фазови фракции.

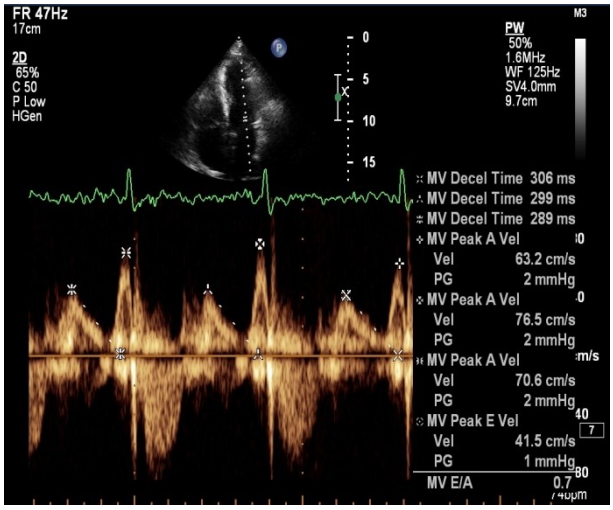
Лява камера

Левокамерните теледиастолен и телесистолен обем са измерени в дву- и четирикухинна позиция и осреднени. Левокамерната фракция на изтласкване е изчислено по метода на Симпсън в двете позиции.

Диастолната функция на лява камера е определена с помощта на пулсов Doppler за оценка на скоростите на митралния кръвоток и TDI за оценка скоростите на движение на митралния анулус. Всеки Doppler показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, с изчисляване на средна аритметична стойност.

Трансмитрален кръвоток на лява камера

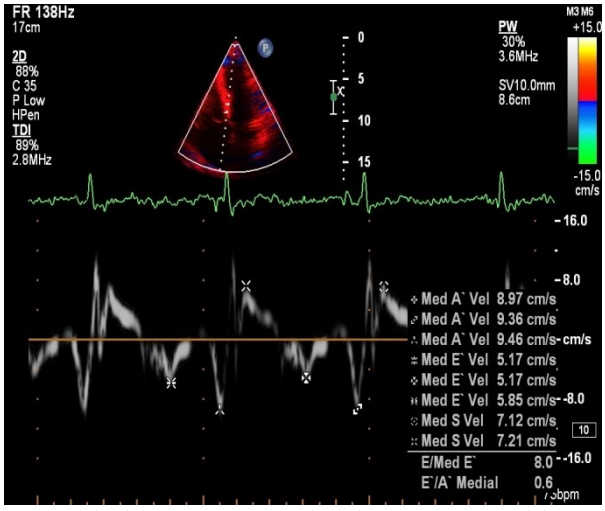
Скоростите на митралния кръвоток се регистрират чрез пулсов Doppler, с пробен обем (SV 2.5 mm) при върха на митралните клапни платна от четирикухинен апикален образ. Измерват се пиковите скорости на ранния (E-пик, cm/s) и късния (A-пик, cm/s) диастолен кръвоток, отношението на ранната към късната диастолна скорост на митралния кръвоток (E/A) и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене (ms)-фигура 19.



Фигура 19. Трансмитрален кръвоток на лява камера.

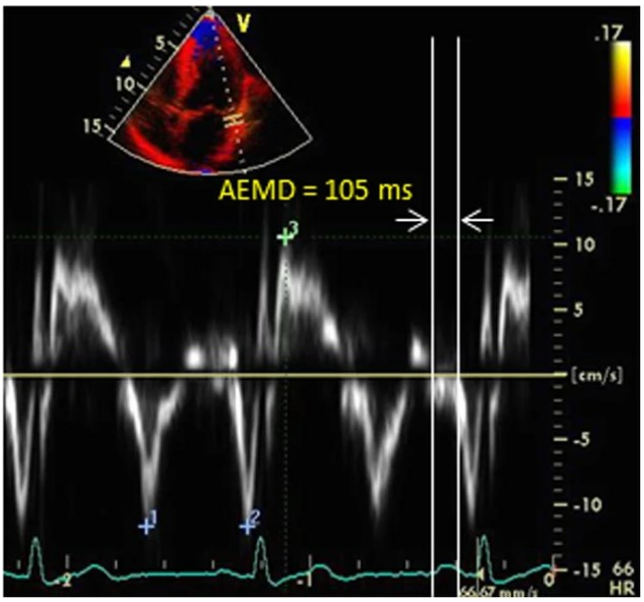
Тъканен Доплер

Скоростите на движение на митралния клапен анулус се регистрират с пулс тъканен Doppler, с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на междукамерния септум и латералната стена на лява камера от четири кухинен апикален образ. Лонгитудиналната систолна скорост на миокарда е измерена чрез тъканен Doppler с пробен обем (SV 10 mm) в базалните сегменти на медиалния (Sm, cm/s) и латералния (Sl, cm/s) митрален анулус Измерват се скоростите на движение на митралния анулус (cm/s) медиално и латерално в ранната диастола – Em и El, и съответно в късната диастола – Am и Al. Определя се отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток с ранната диастолна скорост от TDI на митралния анулус медиално (E/Em) и съответно латерално (E/El)- фигура 20.



Фигура 20. TDI на медиален митрален клапен анулус.

Електромеханичното куплиране е измерено чрез TDI като времеви интервал от началото на P- вълната на ЕКГ до началото на A- вълната на кривите на предсърдните миокардни скорости- фигура 21 (209).



Фигура 21. Измерване на тотално предсърдно проводно време (17).

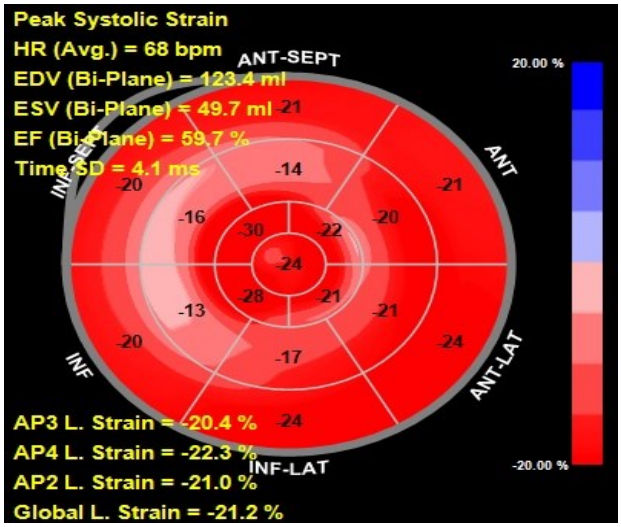
Транстрикуспидален кръвоток и TDI на латерален трикуспидален анулус

Подобно на измерването през трансмитралния кръвоток с пулсов Doppler, са изследвани и скоростите на ранния и късния кръвоток през трикуспидална клапа. С TDI са оценени скоростите на движение на латералния трикуспидален анулус, след което са изчислени отношенията E/A и E/E.
Измерени са също и скоростта на трикуспидалния градиент, а с M-mode – систолната екскурзия на трикуспидалния анулус (TAPSE) според актуалните препоръки.

3.3.3 Ехокардиография- STE

За оптимално проследяване на точките ехокардиографските изображения са получени при честота на сигнала от 50 до 80 frame/s (кадъра в секунда), в синусов ритъм с по-малко от 10% вариабилност на сърдечната честота. Стандартни ехокардиографски изображения са получени от апикален четири-, три- и двукухинен срез със записване най-малко на 3 сърдечни цикъла за глобалния лонгитудинален стрейн- фигура 22 ; дву- и четири-кухинна позиция за механиката на ляво предсърдие; четирикухинна позиция за механика на дясно предсърдие.

Корекции на автоматично определените граници са направени в райони на интерес, където сегменти не се проследяват добре. Данните са приети за анализ при не повече от два сегмента недостъпни за оглед. За определяне на механиката на ляво и дясно предсърдие е използван софтуеър за лява камера. Данните са анализирани off-line след събиране на всички пациенти с Phillips QLAB 10.3 software.



Фигура 22. Bull's eye plot за GLS на лява камера при пациент с Пароксизмално Предсърдно мъждене.

ЛП деформация е цикличен процес, който се разделя на 3 фази:
Резервоарна фаза- започва в края на диастолата (затварянето на митралната клапа) и продължава до отварянето на митралната клапа. През тази фаза се осъществява камерната изоволуметрична контракция, изтласкване и изоволуметрична релаксация.

Проводна фаза- Започва с отварянето на митралната клапа и продължава през диастазата до началото на ЛП контракция (при синусов ритъм). При пациенти с ПМ продължава до края на диастолата(затварянето на митралната клапа).

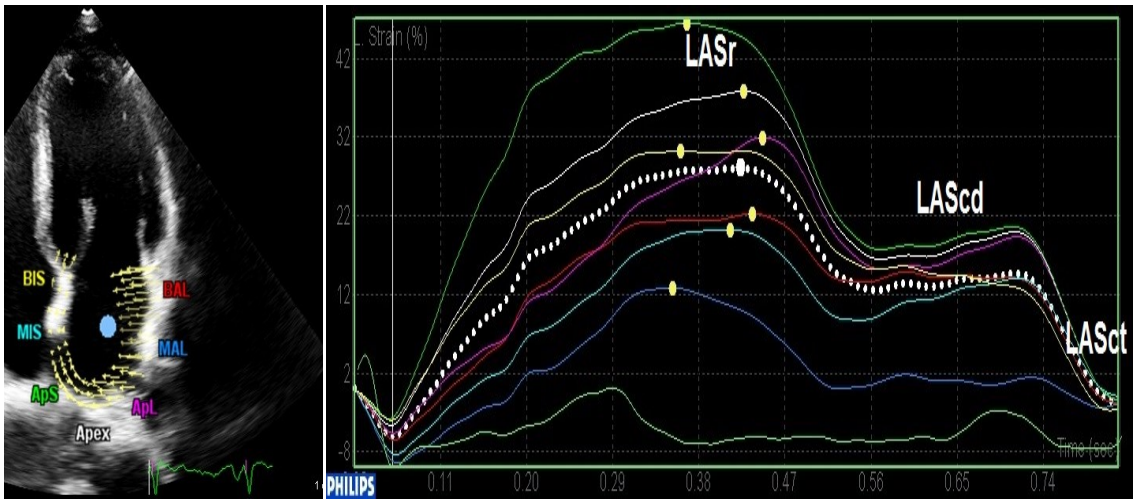
Контрактилна фаза- Започва от началото на ЛП контракция до края на камерната диастола при пациенти в синусов ритъм. Тази фаза липсва при ПМ.

Тези фази могат да бъдат измерени, както следва на ЛП стрейн крива- фигура 23. Когато ЛП се пълни в резервоарната фаза, стената му се удължава и се регистрира положителна стрейн крива. Скъсяването на стената на ЛП през другите 2 фази предполага негативни стойности на стрейн кривата. Според препоръките (195) се предлага стандартизиране на номенклатурата на стойностите както следва:

LASr %- стрейн през резервоарната фаза (положителна стойност), измерен като разлика от стойностите на стрейна на митралното отваряне минус този при камерната теледиастола.

LAScd %- стрейн през проводната фаза (негативна стойност), измерен като разлика от стойностите на стрейн при началото на предсърдната контракция минус този, при митралното клапно отваряне. При пациенти с ПМ тези стойности са равни на LASr, но са с негативен знак.

LASct %- стрейн през контрактилната фаза (негативна стойност) и при пациенти в синусов ритъм. Измерва разликата на стрейна в края на диастолата минус този, при предсърдната контракция.



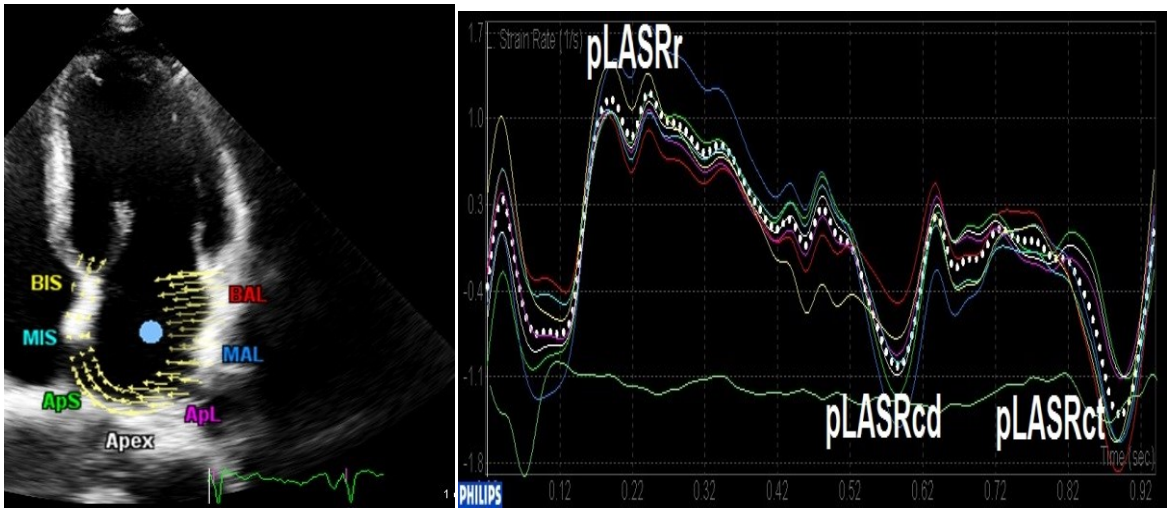
Фигура 23. Измерване на компонентите на ЛП strain при пациент с Пароксизмално ПМ

По подобен начин се измерва и strain rate кривата- фигура 24:

pLASRr- положителен пик през резервоарната фаза;

pLASRcd – отрицателен пик през проводната фаза;

pLASRct – отрицателен пик през контрактилната фаза.

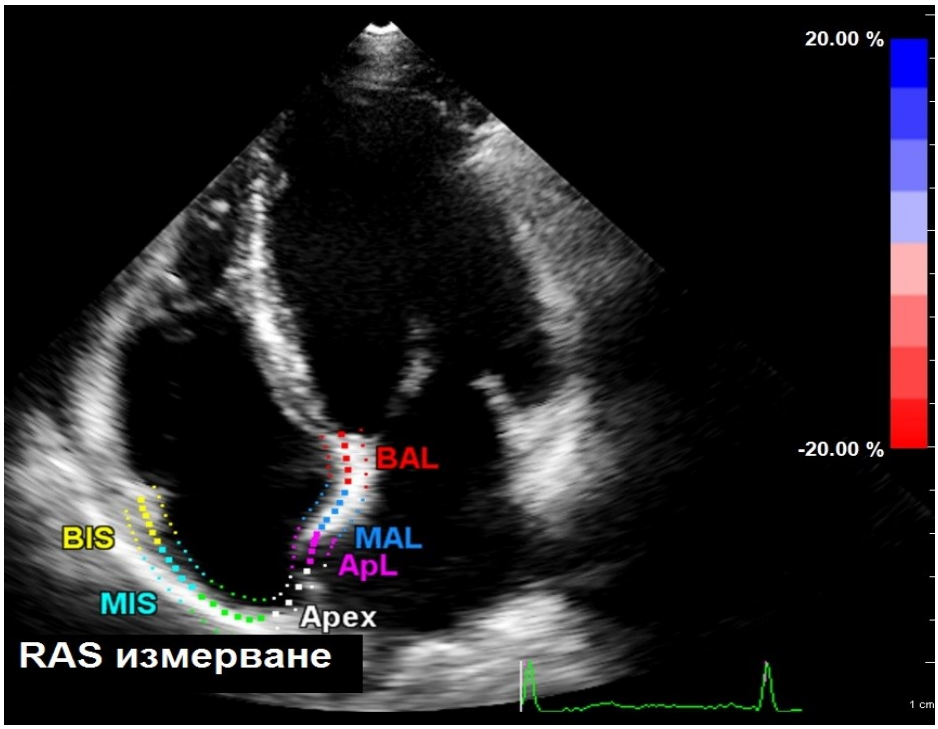


Фигура 24. Измерване на компонентите на ЛП strain rate при пациент с Пароксизмално ПМ

Неинвазивното измерване на ЛП stiffness index е изчислен като отношение: E/E'/LASr (198).

ЛП дисперсия се дефинира като загуба на координирана миокардна контракция (диссинхрония) (112). Индексът на ЛП дисперсия е предложен за точно измерване на диссинхорнията и влиянието и върху ЛП функция, вероятност от аритмия (ПМ) и прогноза (риск от инсулт). Индексът на ЛП дисперсия се дефинира като стандартно отклонение (SD) на времето до достигане на пик-а на резервоарния стрейн (61).

ДП механика е оценена от ДК- фокусирана 4-кухинна позиция (195), като очертаването на ДП започва от трикуспидалния анулус, ендокарда на ДП латерална стена, ДП покрив, ДП септална стена и завършва на срещуположната точка на трикуспидалния анулус- фигура 25. Използва се аналогично означаване на стрейн кривата, както при ЛП. Използва се аналогична номенклатура: RASr % – стрейн през резервоарна фаза;



Фигура 25. Измерване на ДП стрейн.

3.3.4. Лабораторни изследвания.

Стандартните лабораторни показатели – серумна глюкоза, хемоглобин, серумен креатинин, калий, натрий, хлор, CRP, hsTnI и пикочна киселина са изследвани в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”.

Взети са кръвни проби за изследване на специфичен биомаркер- Галектин-3. Изследвани са в Клинична лаборатория на Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда.

Концентрацията на Галектин- 3 е определена в К2 ЕДТА-плазма с двустъпален хемилуминесцентен микрочастичков имуноензимен метод (CMIA) на аналитична система Architect i2000, Abbott Diagnostics GmbH. Тестът е със следната спецификация: Граница на откриване (LoD) =1.0 ng/ml; граница на количествено определяне (LoQ) = 4.0 ng/ml; линейност на метода 4.0ng/ml- 114ng/ml. Калибрацията на теста се извършва с 6 калибратора и е стабилна 30 дни. Заедно с аналитичната серия са изследвани контролни материали в три концентрационни области: 9.1ng/ml, 20.5ng/ml и 74.1ng/ml. Коефициентът на вариация (CV) в линейната област е <10%.

3.4. Статистически анализ.

Резултатите са представени като средна стойност със стандартно отклонение.

Честотен анализ е използван при качествени променливи.

χ^2 – метод е използван за сравнение на качествени променливи.

Критерият на Kolmogorov-Smirnov е използван за оценка на разпределението на извадката.

Т- тест на Student-Fisher е използван при сравняване на количествени променливи в две категории при нормално разпределение.

Тестът на Man-Whitney е използван при сравняване на количествени променливи в две категории при разпределение различно от нормалното.

Дисперсионен анализ (ANOVA), с корекция на Bonferroni, е използван при сравняване на средни величини в повече от две категории при нормално разпределение на извадката, а при липса на такова е използван съответния непарамертричен тест.

Използван е корелационен анализ с коефициент на Pearson или Spearman (според разпределението на извадката) за линейна корелация за сравнение между количествени променливи. За референтните стойности на коефицента на Pearson/Spearman и силата на връзката между изследваните показатели са приети r < 0,3 – слаба връзка; 0,3-0,5 – умерена; 0,5-0,7 – значителна; 0,7-0,9 – силна връзка, и > 0,9 – много силна връзка.

Използван е регресионен анализ за моделиране формата на зависимостта на даден признак от един или няколко фактора.

Построена е ROC крива за дискриминиране на рисковите групи по съответните показатели. Стойност на AUC 0.5 съответства на лотарийно очакваната, докато стойност 1.0 означава перфектен биомаркер.

За да се установи повторяемостта и възпроизводимостта от един оператор на ЕхоКГ предиктори за ПМ се построи графика на Bland Altman и допълнително се изчисли Interclass корелационен коефициент, като стойност 1 определя перфектната корелация на измерването.

Наличие на статистическа значимост се приема при ниво на значимост $p<0.05$.

Резултатите са представени чрез подходящи таблични и графични изображения.

За обработка на резултатите е използван статистически пакет SPSS 23.0.

ГЛАВА IV
РЕЗУЛТАТИ

4.1. Характеристика на пациентите.

4.1.1. Демографска характеристика.

Изследвани са 70 пациента с ПМ и възстановен синусов ритъм, разпределени в 2 групи: 33 пациента с първи пристъп на ПМ, средна възраст 51,9 ± 8,55 години, 66,7% мъже; 37 пациента с пароксизмално ПМ, средна възраст 54,95 ± 6,49 години, 59,5% мъже; 30 здрави контроли, средна възраст 51,43 ± 6,10 години, 16,7% мъже. Пациентите с ПМ са предимно мъже (p<0,001), таблица 6. Липсва статистическа значима разлика по отношение на разпределението по възраст.

Таблица 6 .
Демографска характеристика

Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	Здрави контроли N=30	p – value
Възраст, години	51,9 ± 8,55	54,95 ± 6,49	51,43 ± 6,10	0,269
Пол, мъже %	66,7^	59,5^	16,7	0,001

Стойностите са представени като средна ± SD или %. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.

4.1.2. Рискови фактори за ПМ.

Преобладаващата част от пациентите с ПМ имат анамнеза за АХ- 72,7% от групата в първи епизод и 75,7% от групата с пароксизмално ПМ. Установява се сигнификантна разлика в ИТМ между групите: с първи пристъп на ПМ, пароксизмално ПМ и здравите контроли съответно (30,48± 2,78; 30,48± 1,96; 25,61± 2,00; p= 0,001). Въз основа на това се установява, че пациентите и в двете групи с ПМ са или със затлъстяване, или с наднормено тегло, докато преобладаващата част от здравите контроли са с нормално телесно тегло и едва 23,3% са с наднормено тегло. Като допълнение на тези резултати при 24,2% от

тези с първи пристъп и 21,6% от тези с пароксизмално ПМ са и с метаболитен синдром. При 32,4% от пациентите с пароксизмално ПМ се открива като рисков фактор дислипидемия и едва 15,2% от тези с първи епизод. Не се открива статистически значима разлика между групите по отношение на тютюнопушенето – таблица 7.

Таблица 7. **Рискови фактори за ПМ**				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p– value**
Артериална хипертония, %	72,7^	75,7^	0	**0,001**
Наднормено тегло, %	48,5^	40,5^	23,3	**0,01**
Затлъстяване, %	51,5^	59,5^	0	**0,001**
Метаболитен синдром, %	24,2^	21,6^	0	**0,016**
Дислипидемия, %	15,2^	32,4^	6,7	**0,022**
Тютюнопушене, %	36,4	29,7	26,7	0,692
Стойностите са представени като % от съответната група пациенти. Използван е $\chi 2$- метод. * $p<0.05$ спрямо първи пристъп на ПМ и ^ $p<0.05$ спрямо здрави контроли.				

4.1.3. Жизнени показатели.

Пациентите с анамнеза за повишено артериално налягане провеждат антихипертензивна терапия. Към момента на изследването се наблюдава статистически значима разлика в групите по отношение на разпределението по средните стойности на систолното (САН), диастолното (ДАН) артериално налягане и сърдечната честота (СЧ), Таблица 8 .

Таблица 8 . **Жизнени показатели**				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p – value**
САН, mm Hg	129,75 ± 6,44^	129,62 ± 6,83^	118,73 ± 10,28	**0,001**
ДАН, mm Hg	80,57 ± 5,01^	79,72 ± 5,66^	74,73 ± 6,94	**0,001**
СЧ, уд./мин	71,09 ± 9,44	68,08 ± 7,92^	74,13 ± 8,79	**0,021**
Стойностите са представени като средна ± SD. ^ $p<0.05$ спрямо здрави контроли.				

4.1.4. Медикаментозно лечение.

Всички пациенти с ПМ са антикоагулирани и приемат б-блокери. От тези с първи пристъп на ПМ само 18% са на антиаритмична терапия с Пропафенон, докато 19% от тези с Пароксизмално ПМ приемат Пропафенон и 5%- Амиодарон (2-ма пациента). Артериалната хипертония се контролира с АСЕ/АРБ при 60% от пациентите с първи пристъп на ПМ и 70% при пациентите с Пароксизмално ПМ. Едва 18% от пациентите с първи пристъп и 27% от пациентите с Пароксизмално ПМ приемат калциеви антагонисти. Няма статистически значима разлика по изброените класове медикаменти между групите- таблица 9.

Таблица 9 .
Медикаментозно лечение на пациентите с ПМ

Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	p – value
АСЕ инх. / АРБ, %	60	70	NS
Калциеви антагонисти, %	18	27	NS
Бетаблокери, %	100	100	NS
Антикоагулант, %	100	100	NS
Пропафенон, %	18	19	NS
Амиодарон, %	0	5	NS

Стойностите са представени като % от съответната група пациенти. Използван е $\chi 2$- метод. Ниво на значимост $p<0.05$.

4.1.5. Биомаркери.

Нивата на Галектин- 3 са по- високи само в групата пациенти с Пароксизмално ПМ. Високочувствителният тропонин I е висок и в двете групи с ПМ, като при пациентите с Пароксизмално ПМ е статистически значимо по- висок от тези с първи пристъп (p= 0,0001). Установяват се по- високи стойности на пикочната киселина в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли, докато по отношение на CRP няма статистически значима разлика. Останалите лабораторни показатели (кръвна захар, креатинин, хемоглобин и електролити) са изследвани като част от включващите критерии и при тях не се откриват разлики в трите групи. Резултатите са представени в таблица 10.

Таблица 10. Биомаркери				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p- value**
Галектин- 3, ng/ml	13,67±4,79	15,26±4,71^	11,2±3,52	**0,001**
hsTn I, pg/ml	1,42±0,88^	2,48±1,00^*	0,61±0,51	**0,0001**
Пикочна киселина, mmol/l	340,61±81,13^	352,11±82,11^	224,03±40,52	**0,001**
CRP, mg/dl	0,16±0,16	0,21±0,16	0,16±0,18	0,339
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.1.6. Ехокардиографски показатели за оценка на лява камера.

4.1.6.1. Структурни показатели на лява камера

Пациентите с ПМ имат по- дебел септум и увеличена индексирана левокамерна маса, сравнени със здравите контроли. Пациентите с Пароксизмално ПМ имат тенденция към концентрично ремоделиране (RWT, p=0,013), сравнени с останалите групи. По отношение на останалите ЛК показатели липсва статистически значима разлика- таблица 11.

Таблица 11 . Структурни показатели за лява камера				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p- value**
Септум, мм	11,02±1,27^	11,07±0,77^	8,9±1,35	**0,001**
ЛК маса, gr/m2	76,96±9,66^	79,38±9,44^	66,03±8,01	**0,001**
RWT	0,41±0,01	0,42±0,02^	0,4±0,01	**0,013**
ТДР, мм	41,92±2,3	42,56±2,09	41,26±1,73	0,42
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.1.6.2. Функционални показатели на лява камера

Пациентите в групите с ПМ имат редуциран GLS на лява камера (p= 0,001), по-ниски скорости на ранно диастолно пълнене от TDI (p= 0,001), както и тенденция към повишени налягания на пълнене, изчислени като съотношение E/Em (p= 0,001), сравнени със здравите контроли. По отношение на останалите показатели не се открива статистически значима разлика. Резултатите са представени в таблица 12.

Таблица 12.
Функционални показатели за лява камера

Параметър	Първи пристъп на ПМ N=33	Пароксизмално ПМ N=37	Здрави контроли N=30	p- value
ФИ Симпсън , %	59,99±1,91	60,29±2,26	61,07±1,83	0,098
GLS, %	-20,77±0,93^	-20,78±0,94^	-21,86±1,15	**0,001**
E-пик, cm/s	75,35±19,7	78,78±18,26	78,35±16,13	0,702
A-пик, cm/s	65,27±15,93	65,47±14,62	61,76±14,93	0,551
ДТ, ms	187,63±43,34	188,19±40,2	167,2±35,00	0,063
Тъканен Доплер				
Sm, cm/s	8,08±1,03	8,07±1,15	8,6±1,05	0,092
Em, cm/s	8,45±1,4^	8,34±1,6^	10,36±1,92	**0,001**
Am, cm/s	9,24±1,84	9,00±2,27	9,73±1,93	0,346
E/Em	8,86±1,87^	9,08±3,38^	7,13±0,89	**0,001**
Sl, cm/s	10,15±0,99	10,08±1,5	10,83±1,85	0,081
El, cm/s	12,05±3,01	11,7±1,72	13,05±2,47	0,073
Al, cm/s	9,46±2,57	9,00±3,32	9,19±2,57	0,792
E/El	6,56±2,19	6,84±1,79	6,12±1,22	0,258

Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.

4.1.7. Структурни и функционални показатели на дясна камера

Пациентите с Пароксизмално ПМ имат по- висока скорост на трикуспидален градиент, сравнен с останалите групи (p= 0,016). Останалите показатели са без статистически значима разлика- таблица 13.

Таблица 13. **Структурни и функционални показатели за дясна камера**				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p- value**
ИТДК , мм	28,31±2,57	28,30±1,86	27,80±1,50	0,215
TAPSE	21,06±2,83	21,63±3,03	22,12±1,99	0,296
Транстрикуспидален кръвоток				
E-пик, cm/s	54,30±16,21	51,18±17,05	51,01±15,69	0,657
A-пик, cm/s	43,54±8,48	40,24±10,50	43,05±12,71	0,376
Тъканен Доплер				
S, cm/s	13,05±3,23	12,01±2,75	12,67±2,05	0,280
E, cm/s	10,15±3,18	11,27±6,59	13,57±7,95	0,089
A, cm/s	12,90±3,84	12,24±5,04	13,93±5,93	0,485
E/E´	5,08±1,30	4,78±0,98	4,60±0,89	0,208
Скорост на транстрикуспидален кръвоток и долна празна вена				
TRVmax,	2,22±0,23	2,33±0,30^	2,15±0,22	**0,016**
VCI, mm	16,97±1,40	16,98±1,29	16,26±1,27	0,993
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.1.8. Структурни и функционални показатели на дясно предсърдие

Установява се статистически значима разлика в структурните показатели на дясно предсърдие в групите с ПМ сравнени със здравите контроли, но не и помежду им: индексирани максимален (p=0,001), минимален (p=0,006) и преатриален (p=0,001) обем. Такава разлика се установява и при функционалните показатели- RASr (p=0,001) и stiffness index (p=0,014). Останалите функционални показатели не показват статистически значими различия в изследваните групи. Резултатите са представени в таблица 14.

Таблица14 . Структурни и функционални показатели за дясно предсърдие				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p- value**
Максимален обем, мл/m2	24,47±8,92^	22,55±7,79^	21,02±7,07	**0,001**
Минимален обем, мл/m2	11,54±6,28^	10,17±5,32^	7,34±3,28	**0,006**
Преатриален обем, мл/m2	16,56±7,01^	15,42±5,64^	10,64±5,18	**0,001**
Функционални показатели				
RATEF, %	55,51±12,46	54,04±16,05	58,05±10,64	0,478
RAPEF, %	33,62±13,56	33,62±13,16	31,20±9,16	0,666
RAAEF, %	33,23±10,99	33,89±17,01	39,80±11,43	0,116
Expansion index	1,37±0,87	1,79±2,84	1,27±0,67	0,464
Stiffnes index	0,16±0,07^	0,15±0,08^	0,10±0,08	**0,014**
RASr, %	31,29±9,75^	28,48±9,34^	37,58±10,70	**0,001**
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.1.9. Структурни и функционални показатели на ляво предсърдие

Двете групи пациенти с ПМ демонстрират статистически значимо по- големи индексирани обеми на ЛП: максимален (p=0,001), минимален (p=0,001) и пре-атриален (p=0,001). И трите фракции на изпразване на ляво предсърдие са редуцирани при пациентите с ПМ, като LATEF е допълнително намалена при пациентите с Пароксизмално ПМ, сравнени с първи епизод на ПМ (p=0,05). Показателите за механика на ляво предсърдие са значимо по- ниски в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли. В допълнение LASr е по- нисък в групата с Пароксизмално ПМ (p=0,049), а показателят за механичната дисперсия с по-голяма стойност (p=0,028), сравнени с пациентите с първи епизод на ПМ. Индексът на експанзия на ЛП при пациентите с Пароксизмално ПМ е по- висок (p=0,001). Резултатите са представени в таблица15.

Таблица 15. **Структурни и функционални показатели за ляво предсърдие**				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p- value**
Индексирани обеми на ляво предсърдие				
Максимален обем, мл/m2	29,88±10,56^	33,16±13,89^	21,02±6,73	**0,001**
Минимален обем, мл/m2	11,37±6,76^	14,38±8,72^	5,78±2,81	**0,001**
Преатриален обем, мл/m2	19,54±8,17^	21,95±10,12^	11,26±3,13	**0,001**
Волуметричен анализ на ЛП функция и производни показатели				
LATEF, %	64,76±10,71^	57,61±13,61*^	71,68±7,65	**0,001**
LAPEF, %	36,42±9,27^	33,25±9,95^	45,03±8,62	**0,001**
LAAEF, %	45,10±13,95^	38,46±13,05^	49,93±14,81	**0,004**
Индекс на експанзия на ЛП	2,15±1,33	1,69±,96^	2,80±1,11	**0,001**
Показатели за механика и диссинхрония на ЛП и производни показатели				
LASr, %	35,34±7,83^	30,38±7,59^*	44,12±8,33	**0,001**
LAScd, %	-18,56±6,60^	-16,40±5,24^	-24,98±6,22	**0,001**
LASct,%	-14,02±6,29^	-14,40±6,74^	-18,81±7,10	**0,009**
pLASr,	1,96±0,76^	1,84±0,77^	2,67±0,69	**0,001**
pLAScd,	-1,93±0,80	-1,88±1,19^	-2,79±0,67	**0,001**
pLASct,	-2,65±1,09	-2,18±1,03^	-2,99±0,84	**0,005**
Stiffnes index	0,30±0,13^	0,37±0,22^	0,16±0,04	**0,001**
Механична дисперсия на ЛП, ms	47,35±41,36	79,99±66,57^*	35,31±37,55	**0,002**
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.1.10. Електромеханично куплиране

И в двете групи с ПМ се установяват сигнификантни разлики в тоталното проводно време (p= 0,017), както и в индекса на диссинхрония (p= 0,005), сравнени със здравите контроли, но без разлика помежду им. Резултатите са представени в таблица 16.

Таблица 16. Електромеханично куплиране (TDI- митрален клапен пръстен)				
Параметър	**Първи пристъп на ПМ N=33**	**Пароксизмално ПМ N=37**	**Здрави контроли N=30**	**p – value**
PAm, ms	31,15± 16,64	24,97± 16,38	23,07± 17,43	0,151
PAl, ms	49,03± 20,69^	47,35± 21,91^	34,63± 21,32	**0,017**
ILAD	18,30± 10,10^	20,05± 10,89^	12,51± 6,12	**0,005**
Стойностите са представени като средна ± SD. * p<0.05 спрямо първи пристъп на ПМ и ^ p<0.05 спрямо здрави контроли.				

4.2. Корелационен анализ.

4.2.1. Корелации между биомаркери и показателите на лява камера

4.2.1.1 Корелации между Галектин- 3 и показателите на лява камера

Установява се умерена позитивна корелация на Галектин-3 със септум на ЛК и слаба зависимост с ЛК маса, и негативна зависимост между глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК и Галектин-3. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 17.

Таблица 17. Корелация между Галектин-3 и показатели на ЛК		
Параметър	**r**	**p- value**
Септум, мм	**0,350**	**0,0001**
ЛК маса, гр/м2	**0,248**	**0,013**
GLS, %	**-0,237**	**0,017**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.1.2 Корелации между hsTnI и показателите на лява камера

Установяват се умерена позитивна корелационна зависимост между септум и hsTnI и слаби корелационни зависимости между ЛК маса и глобалния

лонгитудинален стрейн на ЛК и hsTnI. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 18.

Таблица 18. Корелация между hsTnI и показатели на ЛК		
Параметър	**r**	**p- value**
Септум, мм	**0,349**	**0,0001**
ЛК маса, гр/м2	**0,231**	**0,021**
GLS, %	**-0,198**	**0,05**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.1.3 Корелации между пикочна киселина и показателите на лява камера

Установяват се умерени корелационни зависимости между пикочната киселина със септума на ЛК, ЛК маса и GLS. Не се установяват такива с другите ЛК показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 19.

Таблица 19. Корелация между пикочна киселина и показатели на ЛК		
Параметър	**r**	**p- value**
Септум, мм	**0,475**	**0,0001**
ЛК маса, гр/м2	**0,363**	**0,0001**
GLS, %	**-0,399**	**0,0001**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.2. Корелации между биомаркери и показателите на ляво предсърдие

4.2.2.1. Корелации между Галектин- 3 и показателите на ляво предсърдие

Установява се умерена позитивна корелация на Галектин-3 с индексираните обеми на ляво предсърдие, както и с ЛП stiffness index . Умерена негативна корелация има между Галектин-3 и резервоарния и кондуитен стрейн. Слаба негативна корелационна зависимост има с контрактилния стрейн на ЛП и слаба позитивна с индекса на експанзия. Няма корелационни зависимости с останалите показатели на ЛП.

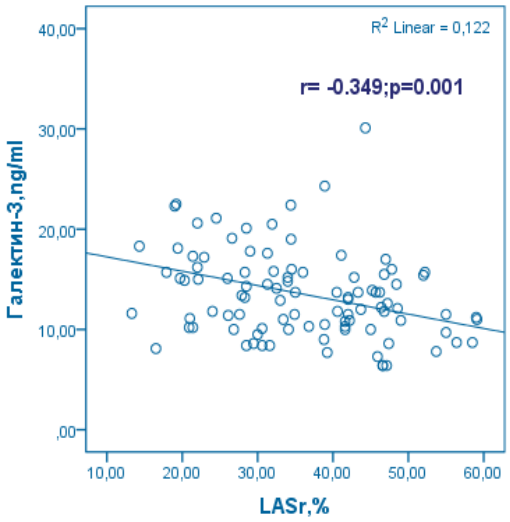
Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 20.

Таблица 20.
Корелация между Галектин-3 и показатели на ЛП

Параметър	r	p- value
Максимален, ml/m2	0,316	0,001
Минимален, ml/m2	0,335	0,001
Пре-атриален, ml/m2	0,394	0,0001
ЛП индекс на експанзия	0,229	0,022
LASr, %	-0,349	0,001
LAScd, %	-0,369	0,0001
LASct,%	-0,208	0,038
ЛП stiffness index	0,374	0,0001

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; $p<0.05$ – ниво на значимост;

За онагледяване на зависимостите на Галектин-3 с LASr, данните са представени в точкова диаграма- фигура 26.



Фигура 26. Корелационен анализ на Галектин-3 и LASr.

4.2.2.2. Корелации между hsTnI и показателите на ляво предсърдие

Установяват се слаби корелационни зависимости между тропонин I и минималния и преатриалния обем на ЛП, резервоарния стрейн и ЛП stiffness index. Умерена негативна корелация се открива между hsTnI и LAScd. Липсват корелации с LAVi,LATEF, LAPEF, LAAEF, ЛП индекс на експанзия, както и с показателите на strain rate на ЛП. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 21.

Таблица 21. Корелация между hsTnI и показатели на ЛП		
Параметър	**r**	**p- value**
Минимален, ml/m2	**0,197**	**0,05**
Пре-атриален, ml/m2	**0,204**	**0,05**
LASr, %	**-0,290**	**0,003**
LAScd, %	**-0,337**	**0,001**
LASct, %	**-0,193**	**0,05**
ЛП stiffness index	**0,299**	**0,022**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

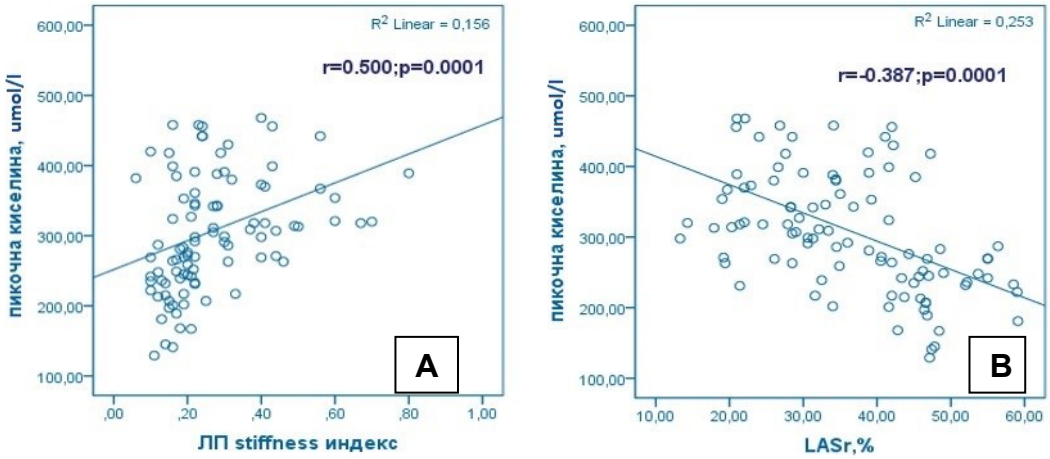
4.2.2.3. Корелации между пикочна киселина и показателите на ляво предсърдие

Пикочната киселина корелира умерено с обемите на ЛП, резервоарния и кондуитния стрейн, ЛП stiffness index, индекс на експанзия и механичната дисперсия. Не се установяват корелации с контрактилния стрейн, strain rate показателите на ЛП. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 22. Графично са представени корелационните зависимости на LASr с пикочна киселина и ЛП stiffness индекс и пикочна киселина- фигура 27.

Таблица 22.
Корелация между пикочна киселина и показатели на ЛП

Параметър	r	p- value
Максимален, ml/m2	0,298	0,003
Минимален, ml/m2	0,335	0,001
Пре-атриален, ml/m2	0,365	0,0001
ЛП индекс на експанзия	0,338	0,001
LASr, %	-0,387	0,0001
LAScd, %	-0,467	0,0001
ЛП stiffness index	0,500	0,0001
Механична дисперсия, ms	0,230	0,021

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; $p<0.05$ – ниво на значимост;



Фигура 27. Корелации между: А. Пикочна киселина и ЛП stiffness индекс; В. Пикочна киселина и LASr.

4.2.3. Корелации между биомаркери и показателите на дясно предсърдие

4.2.3.1. Корелации между Галектин- 3 и показателите на дясно предсърдие

Галектин-3 корелира слабо с максималния и пре- атриалня обем на ДП. Липсват корелационни зависимости с останалите показатели на ДП. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 23.

Таблица 23. Корелация между Галектин-3 и показателите на ДП		
Параметър	**r**	**p- value**
Максимален, ml/m2	**0,274**	**0,006**
Пре-атриален, ml/m2	**0,296**	**0,003**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.3.2. Корелации между hsTnI и показателите на дясно предсърдие

Установяват се умерени корелационни зависимости между максималния и пре-атриалния обем на ДП, и слаби за минималния обем, резервоарния стрейн и високочуствителния тропонин. Липсват такива за останалите показатели. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 24.

Таблица 24.
Корелация между тропонин I и показателите на ДП

Параметър	r	p- value
Максимален, ml/m2	0,306	0,002
Минимален, ml/m2	0,201	0,05
Пре-атриален, ml/m2	0,347	0,001
RASr, %	-0,257	0,01

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; $p<0.05$ – ниво на значимост;

4.2.3.3. Корелации между пикочна киселина и показателите на дясно предсърдие

Установяват се слаби корелационни зависимости между пикочната киселина и максималния и пре- атриалния обем на ДП. Пикочната киселина слабо корелира негативно с резервоарния стрейн на ДП. Не се установяват други корелационни зависимости. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 25.

Таблица 25. Корелация между пикочна киселина и показателите на ДП		
Параметър	**r**	**p- value**
Максимален, ml/m2	**0,283**	**0,004**
Пре-атриален, ml/m2	**0,222**	**0,027**
RASr, %	**-0,233**	**0,020**
ДП stiffness index	**0,280**	**0,005**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.2. Корелации между показателите лява камера и ляво предсърдие

4.2.2.1 Корелации между глобалния лонгитудинален стрейн на лява камера и ляво предсърдие

Установява се слаба корелационна зависимост между GLS и минималния обем на ЛП и ЛП stiffness index; умерени корелации с , пре- атриалния обем на ЛП, резервоарния и кондуитния стрейн на ЛП. Не се установява асоциация с максималния обем, фракциите на изпразване и контрактилния стрейн. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 26.

Таблица 26. Корелация между GLS и показатели на ЛП		
Параметър	**r**	**p- value**
Минимален, ml/m2	**0,277**	**0,005**
Пре-атриален, ml/m2	**0,322**	**0,001**
LASr, %	**0,396**	**0,001**
LAScd, %	**0,327**	**0,001**
ЛП stiffness index	**-0,294**	**0,003**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.2.2 Корелации между E/E’ на лява камера и ляво предсърдие

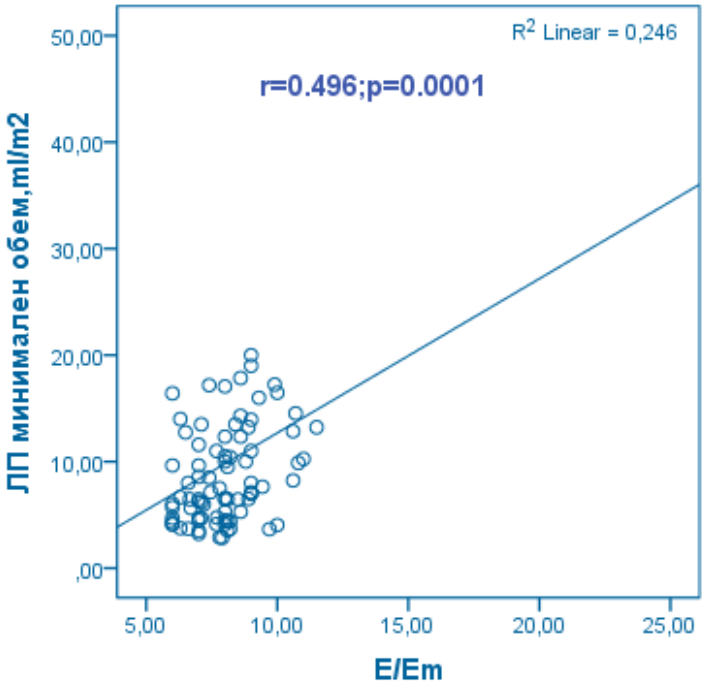
Установяват се умерени корелации на отношението на ранната диастолна скорост на митралния кръвоток и ранната диастолна скорост на митралния анулус (E/Em) с обемите на ЛП, кондуитен стрейн. Слаба корелационна зависимост имат с ЛП индекс на експанзия и резервоарния стрейн. Най- силни корелации се откриват между E/Em и ЛП stiffness индекс. С останалите показатели не се открива асоциация. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 27.

Таблица 27.
Корелация между E/Em и показатели на ЛП

Параметър	r	p- value
Максимален, ml/m2	0,353	0,0001
Минимален, ml/m2	0,496	0,0001
Пре-атриален, ml/m2	0,478	0,0001
ЛП индекс на експанзия	0,227	0,023
LASr, %	-0,203	0,04
LAScd, %	-0,340	0,001
LASct, %	-0,263	0,008
ЛП stiffness index	0,508	0,0001

r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация;
$p<0.05$ – ниво на значимост;

На фиг. 28 е представено графично значимата асоциацията на E/Em и ЛП минимален обем.



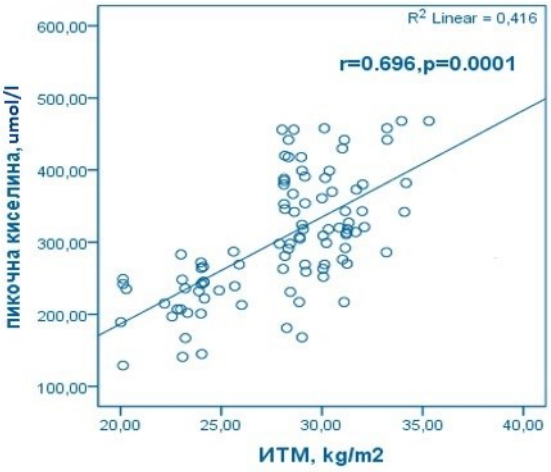
Фигура 28. Позитивна корелационна зависимост на E/Em и ЛП минимален обем.

4.2.3. Корелации между ИТМ и биомаркери

Установяват се силни корелации между ИТМ и пикочната киселина, умерени такива между ИТМ и Галкетин-3 и hsTnI и слаби с CRP- таблица 28.

Таблица 28. Корелация между ИТМ и биомаркери		
Параметър	**r**	**p- value**
Пикочна киселина, umol/l	**0,649**	**0,0001**
Галектин-3, pg/ml	**0,391**	**0,0001**
CRP, mg/dl	**0,232**	**0,02**
Тропонин I, pg/ml	**0,406**	**0,0001**
r- коефициент на Pearson, Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

На фигура 29 е представена значимата положителна корелационна зависимост между пикочната киселина и ИТМ.



Фигура 29. Корелационна зависимост между пикочна киселина и ИТМ.

4.2.4. Корелации между ИТМ и ехокардиографските показатели

4.2.4.1. Корелации между ИТМ и показателите на лява камера

Установяват се умерени корелации между ИТМ и септум, ЛК маса. Липсват статистически значими корелации с ТДР. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 29.

Таблица 29. Корелация между ИТМ и структурни показатели на лява камера		
Параметър	**r**	**p- value**
Септум, мм	**0,393**	**0,0001**
ЛК маса, гр/м2	**0,462**	**0,0001**
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

ИТМ корелира с функционалните показатели на лява камера-таблица. Установява се значителна корелация между ИТМ и GLS и умерена с E/Em. Липсва корелационна зависимост с E-пик и SI. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 30.

Таблица 30. Корелация между ИТМ и функционални показатели на лява камера		
Параметър	**r**	**p- value**
ФИ, %	**-0,234**	**0,019**
GLS, %	**-0,575**	**0,0001**
А-пик,	**-0,221**	**0,02**
ДТ, ms	**0,205**	**0,04**
Sm, cm/s	**-0,220**	**0,02**
Em, cm/s	**-0,339**	**0,001**
Am, cm/s	**-0,205**	**0,014**
E/Em	**0,399**	**0,001**
El, cm/s	**-0,299**	**0,001**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.4.2. Корелации между ИТМ и показателите на ляво предсърдие

Установява се значителна корелация между ИТМ и пре-атриалния обем на ЛП и умерена с останалите обеми и ЛП индекс на експанзия. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 31.

Таблица 31. Корелация между ИТМ и обемите на ЛП		
Параметър	**r**	**p- value**
Максимален, ml/m2	**0,468**	**0,0001**
Минимален, ml/m2	**0,454**	**0,0001**
Пре-атриален, ml/m2	**0,545**	**0,0001**
ЛП индекс на експанзия	**0,361**	**0,0001**
r- коефициент на Pearson за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

ИТМ корелира с функционалните показатели на ЛП, като най- силни са с резервоарния и кондуитния стрейн, strain rate в кондуитната фаза и ЛП stiffness index. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 32.

Таблица 32. Корелация между ИТМ и функционални показатели на ляво предсърдие		
Параметър	**r**	**p- value**
LATEF, %	**-0,409**	**0,0001**
LAPEF, %	**-0,444**	**0,0001**
LAPEF, %	**-0,242**	**0,015**
LASr, %	**-0,516**	**0,0001**
LAScd, %	**-0,449**	**0,0001**
LASct, %	**-0,309**	**0,002**
pLASr,	**-0,410**	**0,0001**
pLAScd,	**-0,495**	**0,0001**
pLASct,	**-0,308**	**0,002**
Механична дисперсия, ms	**0,291**	**0,003**
ЛП stiffness index	**0,598**	**0,0001**
r- коефициент на Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.2.4.3. Корелации между ИТМ и показателите на дясно предсърдие

ИТМ корелира с обемите на ДП, но не се открива такава с ДП индекс на експанзия. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 33.

Таблица 33. Корелация между ИТМ и обемите на ДП		
Параметър	**r**	**p- value**
Максимален, ml/m2	**0,403**	**0,0001**
Минимален, ml/m2	**0,323**	**0,001**
Пре-атриален, ml/m2	**0,398**	**0,0001**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

Установяват се слаби корелации на ИТМ с тоталната и активна фракция на изпразване на ДП, глобалния стрейн на ДП и ДП stiffness index. Статистически значимите корелационни зависимости са предствени на таблица 34.

Таблица 34. Корелация между ИТМ и функционални показатели на дясно предсърдие		
Параметър	**r**	**p- value**
RATEF, %	**-0,207**	**0,038**
RAAEF, %	**-0,224**	**0,025**
RASr, %	**-0,298**	**0,003**
ДП stiffness index	**0,282**	**0,004**
r- коефициент на Pearson или Spearman за линейна корелация; p<0.05 – ниво на значимост;		

4.3. Регресионен анализ.

4.3.1. Ехокардиографски предиктори за Предсърдно мъждене

За определяне на ЕхоКГ предиктори за Предсърдно мъждене се проведе множествена стъпаловидна линейна регресия. Включени са ЛК, ЛП и ДП ехокардиографски показатели: септум, индексирана към телесна повърхност ЛК маса, теледиастолен размер, ФИ, GLS, показателите от трансмитралния кръвоток- Е-пик, А-пик, ДТ; показателите от TDI на медиален и латерален митрален анулус (Em, Am, E/Em, El, Al, E/El), както и показателите за електромеханично куплиране (Pam, PAl, IAMD); ЛП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване (LATEF, LAPEF, LAAEF); индекса на експанзия, ЛП stiffness индекс; показателите на механика на ЛП (LASr, LAScd, LASct, pLASr, pLAScd, pLASct); механична дисперсия; съотношението E/LASr, ДП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване (RATEF, RAPEF, RAAEF); индекса на експанзия, ДП stiffness индекс, RAS. Избран е модел с най- висока стойност на големина на ефекта (R) и най- висок процент на прогнозиране (adjusted R^2).

Според полученият модел 51,4% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите : GLS , E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП, с големина на ефекта (R= 0,717) и коригиран коефициент на детерминация (adjusted R^2=0,514)- таблица 35.

Таблица 35. Ехокардиографски предиктори за ПМ				
Параметър	**Коефициент на регресия**	**Sig.**	**95,0% CI**	
GLS, %	0,132	0,021	0,020	0,243
E/Em	0,071	0,004	0,023	0,119
LASr, %	-0,051	0,0001	-0,066	-0,036
LASct, %	0,037	0,002	0,014	0,061
Стъпаловидна множествена регресия за предиктори за ПМ.				

За подобряване на прогностичната стойност на ехокардиографските показатели, към уравнението са включени и биомаркерите- Галектин-3, пикочна киселина, hsTnI.

Според полученият модел 59% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинирането на показателите: E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП, hsTnI и пикочна киселина, с големина на ефекта (R= 0,770) и коригиран коефициент на детерминация (adjusted R^2= 0,585)- таблица 36.

Таблица 36 . Ехокардиографски показатели и биомаркери- предиктори за ПМ				
Параметър	**Коефициент на регресия**	**Sig.**	**95,0% CI**	
E/Em	0,072	0,002	0,028	0,116
LASr, %	-0,033	0,0001	-0,050	-0,017
LASct, %	0,024	0,037	0,001	0,047
hsTnI, pg/ml	0,231	0,001	0,116	0,345
Пикочна киселина	0,002	0,011	0,000	0,003
Стъпаловидна множествена регресия за предиктори за ПМ.				

За определяне на стойностите на резервоарния стрейн на ЛП, детерминиращи пациентите в риск за ПМ, се проведе ROC curve анализ. Резултатите са представени на таблица 37.

Таблица 37. ROC анализ за определяне стойностите на LASr						
Параметър	**AUC**	**Sig.**	**Сензитивност %**	**Специфичност %**	**95,0% CI**	
LASr < 34, 25 %	0,749	0,0001	70	69	0,654	0,694

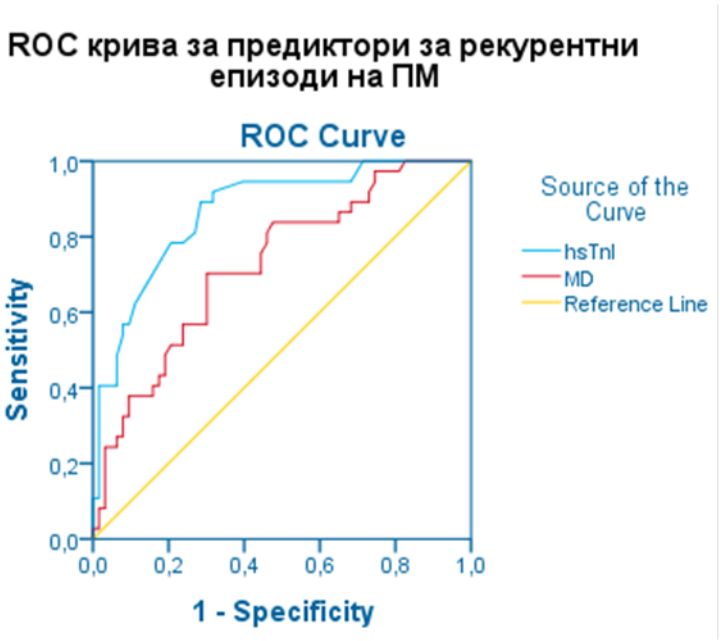
4.3.2. Предиктори за рецидивиращо ПМ

За определяне на най-силните предиктори за рекурентни епизоди на ПМ (пароксизмално ПМ) е проведен бинарен регресионен анализ. В анализа са включени ЛК структурни и функционални показатели: септум, индексирана ЛК маса, глобалния лонгитудинален стрейн на ЛК , фракцията на изтласкване, показателите от трансмитралния кръвоток- Е-пик, А-пик, ДТ; показателите от TDI на медиален и латерален митрален анулус (Em, Am, E/Em, EI, AI, E/EI); електромеханично куплиране (Pam, PAI, IAMD); биомаркери: Галектин-3, пикочна киселина и високочувствителен тропонин I; ЛП максимален, минимален и пре-атриален обем; производните от тях фракции на изпразване (LATEF, LAPEF, LAAEF); индекса на комплайанс, ЛП stiffness индекс; показателите на механика на ЛП (LASr, LAScd, LASct, pLASr, pLAScd, pLASct); механична дисперсия; съотношението E/LASr- таблица 38.

Таблица 38. Предиктори за рецидивиращо ПМ				
Параметър	**OR**	**Sig.**	**95,0% CI**	
Механична дисперсия, ms	1,012	0,034	1,001	1,024
hsTnI, pg/ml	1,880	0,025	1,084	3,260
Бинарна регресия за предиктори за рекурентни епизоди на ПМ.				

За определяне на стойностите на механичната дисперсия и hsTnI , детерминиращи пациентите в риск за рекурентни епизоди на ПМ се проведе ROC curve анализ. Резултатите са представени на таблица 39 и фигура 30.

Таблица 39. Предиктори за рекурентни епизоди cut-off стойности на показателите							
Параметър	**Cut off**	**AUC**	**Sig.**	**95,0% CI**		**Сензитивност %**	**Специфичност %**
hsTn I, pg/ml	1,95	0,862	0,001	0,780	0,944	84	86
Механична дисперсия, ms	45,7	0,725	0,001	0,624	0,827	70	70



Фигура 30. ROC крива за предиктори за рецидивиращо ПМ

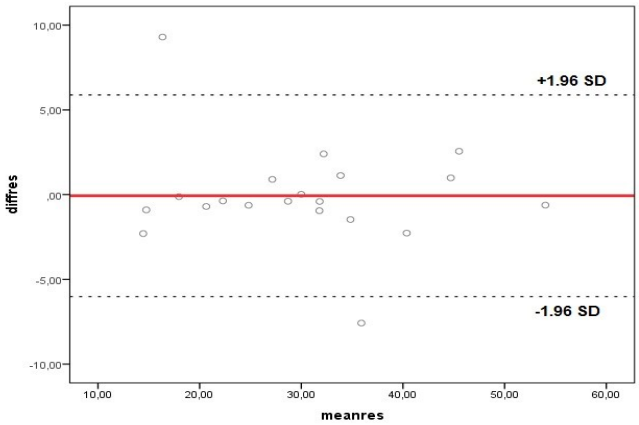
4.4. Възпроизводимост и повторяемост на ехокардиографски показатели- предиктори за ПМ

За да се установи повторяемостта и възпроизводимостта на предикторите за ПМ, се проведе повторно измерване от същия ехокардиографист на показателите LASr и LASct при 20 случайно избрани пациента. Въз основа на получените резултати се състави графика на Bland Altman за съгласие между двете измервания на показателите.

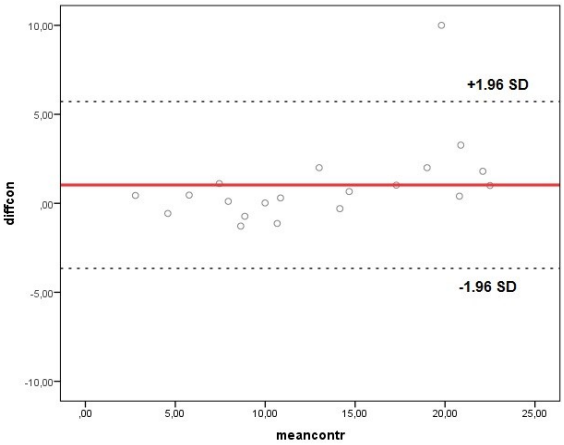
Създадоха се 2 нови променливи: diff – разлика между двете измервания и mean- средноаритметичното между двете измервания. Графиката на Bland Altman представлява графика на разсейване на двете нови променливи като стойностите на променливата *diff* се разполага по оста X, а стойностите на втората променлива *mean* са по оста Y. Плътната линия в червен цвят отразява mean на измерванията . Допълнително на графиката се построяват две линии,

които формират 95% ниво на съгласие между двата метода за измерване, което се калкулира като ± 1.96 SD от mean.

Като цяло има малка разлика в измерванията на LASr и LASct, защото повечето от разликите са в границите на 95% ниво на съгласие, което предполага добра повторяемост и възпроизводимост на двата ЕхоКГ показателя от един и същ оператор- фигура 31, 32.



Фигура 31. Графика на Bland Altman между двете измервания на LASr. (горна граница=SD*1.96+mean=5.88252; mean=-0.07; долна граница= mean-SD*1.96=-6.02252)



Фигура 32. Графика на Bland Altman между двете измервания на LASct. (горна граница=SD*1.96+mean=5.71536; mean=1.029; долна граница= mean-SD*1.96=-3.65736)

Освен това допълнително се тества възпроизводимостта от един оператор на LASr и LASct чрез Intraclass корелационен коефициент, като стойност 1 определя перфектната корелация на измерването- таблица 40.

Таблица 40.
Intraclass корелационен коефициент

Параметър	ICC	Sig.	95,0% CI	
LASr	0,996	0,000	0,989	0,998
LASct	0,958	0,000	0,889	0,984

ГЛАВА V ДИСКУСИЯ

Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия и въпреки големият напредък в диагностиката се счита, че не малък процент от случаите остават недиагностицирани. Това са така наречените асимптомни или „тихи" форми, чиято първа изява е мозъчен инсулт или смърт (250). Технологията за откриване на епизоди на пароксизмално ПМ еволюира бързо, като има достатъчно данни, че продължителното ЕКГ мониториране увеличава откриването на недиагностицирано ПМ. За правилния подбор на пациентите в риск за ПМ, при които ЕКГ мониторирането ще диагностицира пароксизмално ПМ, са необходими предсказващи рискови модели, комбиниращи рискови фактори, биомаркери и образни методи (в частност ехокардиография). Въпреки всичко обаче, продължаващите проучвания ще определят дали това ранно диагностициране ще промени терапевтичния подход (започване на антикоагулация, ранно насочване към РФА) и подобряване на изхода (редукция на аритмията, намаляване на неблагоприятните последици).

Целта на настоящото проучване е изследване на пациенти в средна възраст (40-60 години) с Предсърдно мъждене и структурно здраво сърце за установяване на предиктори за ПМ- ехокардиографски показатели с биомаркери. В дизайна на настоящото проучване са включени са три групи: пациенти с първи епизод на ПМ; Пароксизмално ПМ и здрави контроли.

За да осъществим подбора на пациентите сме въвели строги изключващи критерии, чиято основна цел е да направят работната група максимално еднородна. По този начин се избягва влиянието на допълнителни фактори, които могат да повлияят резултатите и изводите на проучването.

5.1. Характеристика на пациентите.

В настоящото проучване са изследвани 100 пациента, разпределени в три групи (първи пристъп на ПМ, Пароксизмално ПМ и здрави контроли). През последните 10 години са провеждани няколко подобни проучвания: Shaikh и сътрудници през 2012г с включени 87 пациента (279); Tenekecioglu и сътрудници

през 2014г с включени 87 пациента (301); голямо проспективно проучване с 580 пациента на Hirose и сътрудници през 2011г. (130); Shang и сътрудници през 2017г с 75 пациента (280); Kılıçgedik и сътрудници през 2017г, изследват при 65 пациента (21); Gurses и сътр. през 2014г с 151 пациента (114); Yeonyee и сътр. през 2014 с 98 пациента (334); Zhu и сътр. през 2019 с 105 пациента (342).

През 2011г е проведено голямо проспективно проучване от Hirose и сътрудници (130) с 580 пациента, проследявани 28 месеца за възникване на ПМ, при които е оценявана ЛП функция чрез волуметричен и VVI анализ. През 2012г. Shaikh и сътр (279) изследват ехокардиографските предиктори за задържане на синусов ритъм след кардиоверзио при 87 пациента с фокус върху ЛП стрейн и stiffnes index. Настоящото и част от гореизброените проучвания са срезови проучвания, акцентиращи върху оценка на ЛП механика чрез speckle-tracking ехокардиография. През 2014г. Gurses и сътр (114) и през 2017г. Kılıçgedik и сътрудници (21) освен ехокардиографски предиктори включват в проучването си и про-фибротичния биомаркер Галектин-3.

В нашето проучване пациенти с доказана исхемична болест са изключени, защото исхемията уврежда както систолната, така и диастолната функция на лява камера. Също така наличие на перикардни болести, значими клапни лезии, вродени сърдечни пороци , кардиомиопатии, СН също са изключващи критерии на проучването, защото те повлияват хемодинамиката, водят до значими промени в ЕхоКГ показатели. Пациенти с възпалителни и неопластични заболявания не са част от проучването, поради възможното повлияване на изследваните биомаркери, както структурата и функцията на сърдечните кухини. Пациентите със Захарен диабет 2 тип са изключени от проучването поради съпътстващите им заболявания като ИБС, диастолна дисфункция, ЛП ремоделиране (в частност предсърдна кардиомиопатия), прояви на СН (50,69,73,246,265,278,344).

5.1.1. Демографска характеристика.

В настоящото проучване, както и в тези на Shang и сътр. (280), Tenekecioglu и сътр. (301), Kılıçgedik и сътр. (21) са включени пациенти под 60г възраст и няма

статистически значима разлика във възрастта между сравняваните групи. Причината за това са строгите включващите критерии с цел избягването на промените в ЛП, настъпващи с възрастта или т. нар aging atrial cardiomyopathy (106). В изброените проучвания, както и при други автори- Shaikh и сътр. (279) преобладава мъжкия пол в групите с ПМ. Редица проучвания демонстрират, че мъжкият пол се свърза с 1.5 пъти по- висок риск от ПМ в сравнение с жените. (105,228,232,329). В настоящото ръководство на ESC (104) също се подчертава асоциацията на мъжкия пол и риска от ПМ.

5.1.2. Рискови фактори за ПМ.

Подобно на нашето и на цитираните проучвания , пациентите с ПМ са с по-висок ИТМ и имат анамнеза за повишено артериално налягане.

Хипертонията е един от основните рискови фактори за ПМ. Дори и за кратък период АХ води до структурни и функционални промени в ЛП- прогресивно увеличаване на размера на ЛП, натрупване на интерстициална фиброза и възпалителна клетъчна инфилтрация, намаляване на фракцията на изпразване на ЛП, както и електрофизиологични промени- удължава се рефрактерния период на предсърдието, забавя се провеждането в ЛП (173,174). При установена вече АХ с ЛК хипертрофия, тези процеси са по- напреднали и се асоциират с глобално и регионално забавяне в провеждането на импулсите, свързано с фракционирани електрограми, двойно потенциали около криста терминалис, заедно с повишаване на нисковолтовите зони (215).

Няколко проучвания показаха силна връзка между затлъстяването и риска за ПМ (102,300,317). Все повече доказателства се натрупаха в подкрепа на концепцията, че ЛП дилатация и дисфункция са последици на кардиомиопатията на затлъстяването (64).

Както в нашето проучване, така и в това на Shaikh (279) се установява дислипидемия в групите с ПМ. Вероятно това е съпътстващ рисков фактор, свързан със затлъстяването, в тази рискова група пациенти. В нашето проучване не са включвани пациенти с фамилна хиперхолестеролемия. Това е важен изключващ рисков фактор, свързан с преждевременна коронарна болест и структурни промени по сърдечните кухини.

5.1.3. Жизнени показатели.

В групите с ПМ се установяват сигнификантно по- високи стойности (но референтни) на систолното и диастолното АН, въпреки че са лекувани за АХ пациенти. Такива резултати се установяват и при Tenekecioglu и сътр. (301), По отношение на СЧ се установява сигнификантно по- ниска СЧ в групите с ПМ. Това вероятно е в резултат на провежданата медикаментозна терапия (антиаритмик и б-блокер).

5.1.4. Медикаментозно лечение.

Едно от основните направления в лечението на пациенти с ПМ е предотвратяване на емболичните инциденти. При нашите пациенти, независимо че са с нисък CHA_2DS_2-VASc score, се установява 100% антикоагулация. През 2015г бяха публикувани данните от BUL- AF, които показаха не достатъчната утвърденост на препоръките за профилактика на инсулт при неклапно ПМ в клиничната практика сред доболничните кардиолози (7). По отношение на антихипертензивната и антиаритмичната терапия няма значима разлика между групите с ПМ.

5.1.5. Биомаркери

5.1.5.1. Галектин- 3

Биомаркерът Галектин- 3 е изследван в редица проучвания при пациенти с ПМ. В малка група от пациенти в средна възраст със структурно здраво сърце и първи епизод на ПМ, Kılıçgedik и колектив (21) не установяват разлика в нивата на Галектин- 3 между групите.

Известно е , че Галектин- 3 индуцира сърдечната фиброза чрез активиране на фибробластната пролиферация, колагеновото натрупване и камерна дисфункция (292). При пациентите с ПМ и запазена ЛК функция се установява, че нивата на Галектин- 3 са по- високи при персистиращо, отколкото при пароксизмално ПМ (114). В проспективно проучване адаптирано по възраст и пол на НО и сътр. демонстрират, че повишените нива на серумен Галектин- 3 са

свързани с повишен риск от възникване на ПМ в следващите 10 години, докато подобна асоциация не се установява дори и след коригиране на традиционните рискови фактори (132).

В нашето проучване, също както и в проучването на Kılıçgedik и колектив (21) , не се установяват повишени нива на Галектин- 3 между здравите индивиди и пациентите с първи епизод на ПМ. При пациентите с рецидивиращо ПМ се установява сигнификантна разлика в нивата на про- фибротичния биомаркер и вероятно това е израз на предсърдно ремоделиране, демонстрирано и в други проучвания (*328*). Прогресивната предсърдна фиброза често се наблюдава при възрастни пациенти, АХ, ЗД и затлъстяване. В нашето проучване популацията от пациенти е сравнително млада в сравнение с докладваните пациентски групи в другите проучвания. Един от изключващите критерии е наличието на ЗД. И двете групи пациенти с ПМ обаче се установява затлъстяване и АХ, без сигнификантна разлика в представянето, но единствено при тези с рецидивиращ епизод нивата на Галектин- 3 са високи. В редица прочвания се дискутира и ролята на самото ПМ в продължаващото ЛП ремоделиране и формирането на т.нар. фибротична атриална кардиомиопатия (149).

5.1.5.2. Високочувствителен тропонин I

Сърдечните тропонини са специфични биомаркери за миокардно увреждане, миокарден инфаркт, силни и независими предиктори за смъртност при сърдечна недостатъчност и ПМ (16,337). Освен това повишените нива на сърдечните тропонини се свързват с риск от възникване на ПМ (154). Обикновено при ПМ се изследват стойностите на сърдечните тропонини по време и след пристъп. Регистрират се покачвания, които са израз на миокардна увреда. С много малко проучвания се изследват базалните нива на сърдечните тропонини, т.е. тези в извън- пристъпния период.

В кохортно проучване от 824 пациента Kornej и колектив (166) демонстрират ролята на повишените нива на тропонин Т в електро-анатомичното ремоделиране при пациентите с ПМ, както и ролята на сърдечния биомаркер в диференцирането на различните фенотипи при прогресия на аритмията.
В нашето проучване са изследвани базалните нива на hsTnI, като установяваме сигнификантно повишени стойности при пациентите с ПМ, сравнени със здравите контроли. Още повече, че при пациентите с Пароксизмално ПМ стойностите са дори по- високи от тези с първи епизод на ПМ. Тъй като ИБС и другите сърдечни патологии, отговорни за покачването на стойностите на тропонина са изключващ критерий в нашето проучване, позволява да се заключи, че тези резултати са в следствие на вероятно ремоделиране на предсърдията. На този етап се счита, че това се дължи на кардиомиоцитно увреждане с патомеханизми, включващи апоптоза, повишени нива и активност на капсаза 3 (39), програмирана клетъчна смърт (311) и дисбаланс в ензимната система, включена в елиминирането на реактивни кислородни радикали (31).

5.1.5.3. Пикочна киселина

Ролята на пикочната киселина при ПМ се изучава активно в проучвания след 2010г. Първоначално е установена асоциация между ПМ и високите нива на пикочна киселина (181), в последствие започва да се търси ролята на пикочната киселина във възникването на ПМ. В проведен метаанализ от 6 кохортни проучвания, Zhang C и колектив установяват сигнификантно повишен риск за възникване на ПМ при пациенти с хиперурикемия **(**RR = 1.49, 95%CI 1.24-1.79, P < 0.001)(340).
Като продължение на цитираните резултати Zhang J и колектив правят метаанализ за оценка на връзката експозиция- ефект между пикочна киселина и ПМ. Включени са 11 проучвания с над 500000 пациента. Установява се линейна зависимост както при нормо- , така и при хиперуремични пациенти и ПМ. Още повече прагови стойности на пикочна киселина над 5.0mg/dl значително увеличават риска от ПМ (341).
В нашето проучване се сравняват стойностите на пикочна киселина при пациентите с ПМ и здрави контроли. Установи се значимо по- високи стойности

на пикочна киселина при пациентите с ПМ, като не се установява значима разлика в отделните групи с ПМ. Пациентите с ПМ са със затлъстяване, някои и с метаболитен синдром, а при 70% се установява и АХ , като голяма част от тях провеждат терапия с АСЕ- инхибитори. Всичко това се свързва и с по- високи стойности на пикочна киселина. Нашите резултати са последователни на докладваните от Кътова и колектив данни от първото за България епидемиологично проучване за честотата на хиперурикемията в българската популация. Освен това авторите установяват и асоциация между пикочната киселина и риска от ПМ (162).

5.1.5.4. С- реактивен протеин

Редица проучвания показаха зависимост между нивата на CRP и ПМ. Обсъжда се ролята на възпалението в развитието и поддържането на аритмията. Изследвани са разнородни кохорти с множество съпътстващи заболявания и ПМ. В нашето проучване сме изследвали нивата на CRP при сравнително млади пациенти, без структурно заболяване на сърцето и без данни за съпътстващи заболявания. Не се установиха разлики между трите изследвани групи. Вероятно причината е недостатъчната чувствителност на изследвания биомаркер (не е изследван високочувствителния CRP), както и сравнително здрава по отношение на рискови фактори популация.

5.1.6. Ехокардиографски показатели за оценка на лява камера.

Левокамерната структура и функция определя риска от възникване и задържане на ПМ. Още във Framingham Heart Study ЛК дисфункция се асоциира с 4.5- кратен повишен риск от ПМ при мъжете и 5.9- кратен риск при жените.
В нашето проучване включихме пациенти със структурно здраво сърце, запазена ФИ (като най- често изследван ехокардиографски показател) и запазена диастолна функция, оценени чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография при хоспитализацията по повод на пристъп от ПМ. За да преодолеем ограниченията на ЛКФИ и да осигурим допълнителна и ценна прогностична информация допълнително оценихме GLS на ЛК чрез STE, тъй

като се счита, че е оптимален параметър за ЛК лонгитудинална функция дори и при ПМ.

При пациентите с ПМ установихме сигнификанти разлики спрямо здравите контроли в размерите на септум, ЛК маса и на индекса RWT. Пациентите с Пароксизмално ПМ са с концентрично ремоделиране. Докато дебелината на септума е леко над определените норми от настоящите ехокардиографски ръководства, то индиксираната спрямо телесната повърхност ЛК маса е в референти стойности. Установиха се умерени корелации между ИТМ и септум, ИТМ и ЛК маса. Пациентите с ПМ са с наднормено телесно тегло, някои от тях и с метаболитен синдром, като не малък процент със съпътстваща АХ.

Установено е , че затлъстяването и АХ се асоциират с ЛК хипертрофия (55). В наскоро публикувано проучване с ЯМР при пациенти със затлъстяване, при които не е имало сърдечно-съдово заболяване, се установява концентрично ремоделиране и диастолна дисфункция, оценена чрез диастолен стрейн на ЛК. Този показател демонстрира ранни промени в диастолната функция. Чрез тъканна характеристика се установява, че промените в дебелината на ЛК се дължат на миокарна стеатоза (натрупване на триглицериди) и съответно нарушения в миокардния енергиен баланс, водещ до диастолна дисфункция (151).

В нашето проучване установяваме сигнификантна разлика при пациентите с ПМ в показателя за ранно диастолно пълнене от TDI на медиален митрален клапен анулус (Em) и съотношението E/Em. Въпреки, че не се установяват повишени налягания на пълнене в покой, се очертава подобна тенденция. В проучване на Caputo и колектив се установява, че повишените стойности на E/Em се свързват с повишен риск от рецидив на ПМ (43). Тези резултати са потвърдени и от други проучвания (80,137).

По отношение на показателите за систолна функция на ЛК установяваме сигнификантна разлика в GLS при пациентите с ПМ в сравнение със здрави контроли. Няма разлика в стойностите на ЛК ФИ. В проучване измежду 1483 пациента с новодиагностицирано ПМ Kuo и сътр. установяват, че дори и при запазена ЛК ФИ са редуцирани стойностите на ЛК деформационни параметри (ЛК глобален лонгитудинален стрейн, систолен и диастолен стрейн рейт). Тези показатели са по- чувствителни за оценка на ЛК функция и вероятно по-

надеждни в рисковата стратификация на пациентите с ПМ за възникване на СН (168).

В друго проучване Agner и колектив също установяват редуциран GLS при пациенти със запазена ФИ и ПМ (266).

Тъй като при пациентите включени в нашето проучване до голяма степен са с редуцирани рисковите фактори (като изключващи критерии), допълнително проведохме корелационен анализ. Установихме силна негативна корелация между ИТМ и GLS и умерена позитивна между ИТМ и E/Em. Вероятно тези субклинични промени могат да се отнесат като последици от затлъстяването.

5.1.7. Ехокардиографски показатели за оценка на дясна камера.

Фокус върху ДК оценка са заболявания, свързани с Пулмонална хипертония, с оглед прогностичното значение. Предсърдните тахиаритмии са много чести при пациенти с потисната ДК функция и тяхната изява може да бъде манифестация на десностранна СН или да влоши подлежаща такава. При пациенти със структурно здраво сърце и ПМ стандартно фокусът е върху левите сърдечни кухини, т.к. конвенционалната ехокардиографска оценка на ДК не дава значими отклонения в стандартните показатели.

В нашето проучване оценихме чрез конвенционалните ехокардиографски параметри ДК и установихме, че има разлика в скоростта на трикуспидалния градиент в групите с ПМ, сравнени със здравите контроли. Тъй като стойностите на Vmax са референтни, според нас няма клинично значение.

5.1.8. Ехокардиографски показатели за оценка на дясно предсърдие.

Известно е, че ДП е проста геометрична структура и по- лесно се оценява неинвазивно в сравнение с ДК. Важно е да се знае, че подобно на ЛП, предсърдната функция е сложна и има няколко компонента, състоящи се от : резервоарна фаза по време на предсърдното напълване; проводна фаза по време на пасивното му изпразване; помпена фаза по време на предсърдната систола. Координацията на тези фазови функции играе важна роля за поддържане на цялостната сърдечна функция.

Безспорно е клиничното значение и прогностичната роля на ехокардиографската оценката на ДП функция при Пулмонална хипертония. Малко са проучванията насочени към изследване на ДП при пациенти с ПМ и особено при такива, при които липсват данни за сърдечно заболяване.

В проспективното кохортно проучване MESA е изследвана и сравнена изходната ДП структура и функция чрез ЯМР при 368 пациента реализирали ПМ и 2779 контроли без данни за аритмия в периода на проследяване. Установява се, че пациентите с ПМ имат изходно увеличени ДП индексиран максимален (24 ± 9 vs 22 ± 8 mL/m^2, $p = 0.002$) и минимален обем (13 ± 7 vs 12 ± 6 mL/m^2, $p < 0.001$), ниска ДП фракция на изпразване (45 ± 15% vs 47 ± 15%, $p = 0.02$) и нисък пиков глобален лонгитудинален стрейн на ДП (34 ± 17% vs 36 ± 19%, $p < 0.001$). Освен това увеличените ДП обеми са независимо свързани с възникване на ПМ след корекция на конвенционалните рискови фактори и ЛП параметри (329).

В ЕхоКГ проучване при пациенти след РФА на пароксизмално ПМ се установява, че увеличените ДП обеми се асоциират с повишен риск от рецидив на аритмията (18). В контраст подобно на това проучване за ДП обеми преди РФА не открива такава асоциация (282).

По отношение на оценка на ДП механика при ПМ са оскъдни литературните данни. В малко проспективно проучване са проследени 30 пациента с пароксизмално ПМ. Авторите установяват, че високите стойности на ДП контрактилен стрейн е независим предиктор за задържане на синусов ритъм след 1-та година (110).

В друго малко обсервационно проучване сред 48 пациента с ПМ, постъпили за възстановяване на синусов ритъм, е проведена 2DE и 3DE на 24ч след приемане и 6месеца след възстановяване на ритъма. Установено е, че при пациентите със задържан синусов ритъм има значително намаляване на 3D изчислените обеми на ЛП и ДП, както и на 3DE изчислените ДП фракции. В допълнение, при тези пациенти се установява и допълнително подобряване в показателите на ЛП и ДП strain. Авторите подчертават ролят на ПМ в биатриално ремоделиране и обратимостта на процеса при задържане на синусов ритъм (289).

За целите на нашето проучване изследвахме ДП индексирани обеми, калкулирахме фазовите фракции и индекса на експанзия на ДП, ДП тотален лонгитудинален стрейн и производния му параметър- ДП stiffnes индекс. Установихме статистически значима разлика в структурните показатели на ДП в

групите с ПМ сравнени със здравите контроли, но не и помежду им: индексирани максимален (p=0,001), минимален (p=0,006) и преатриален (p=0,001) обем. Такава разлика се установява и при функционалните показатели- RASr на дясно предсърдие (p=0,001) и stiffness index (p=0,014). Получените от нас резултати потвърждават тези от цитираните проучвания.
Оказва се, че ПМ е прогресивно би- атриално заболяване и все още за жалост ДП, подобно на ДК, остава забравената кухина за изследване.

5.1.9. Ехокардиографски показатели за оценка на ляво предсърдие.

С напредване на технологиите и различните иновативни методики се даде възможност за количествена оценка на ЛП функция. Новите постпроцедурни изобразителни методики, базирани на TDI и STE, дават възможност за пълна оценка на ЛП механика. Все по-известно е, че ЛП е не просто транспорта кухина, а динамична структура с фазови функции (резервоарна, проводна, контрактилна, фаза на сукция). Фазовите промени в предсърдията осигуряват оптимално ЛК и ДК пълнене. В допълнение на механичната роля, предсърдията отделят предсърден натрийуретичен пептид в отговор на разтягане с последващ диуретичен, натрийуретичен и вазорелаксиращ ефект (59).
В условия на натоварване в налягането или обема на ЛП, както е при ПМ, се активират механизми на ЛП ремоделиране. ЛП ремоделиране се причинява от електрически, механични или метаболитни стресори по времеви- зависим начин (44). По- дългата продължителност на стресорите (повече от 5 седмици) може да предизвика необратимо предсърдно увреждане чрез апоптоза и фиброза. Докато структурното ремоделиране се манифестира с предсърдна дилатация, функционалното ремоделиране води до намалена функция с или без промяна в размера на предсърдието. За Пароксизмалното ПМ е водещо електрическото ремоделиране.
Съвременните ръководства препоръчват пълно изследване на ЛП структура и функция при пациенти с ПМ (84,85).

В проучване сред хипертоници в средна възраст с ПМ, Tenekecioglu и колектив установяват сигнификантна разлика в индексираните обеми на ЛП в групата с АХ

и ПМ, сравнена с АХ и здрави контроли. Освен това установяват и статистически значима редукция във фазовите фракции на изпразване на ЛП при пациентите с ПМ (301).

В друго проучване Schaaf и колектив изследват чрез 2DE и 3DE пациенти с пароксизмално ПМ , при които липсват данни за структурно сърдечно заболяване. За анатомично ремоделиране изследват индексираните максимален, минимален и пре-атриален обем, а за функционално ремоделиране правят оценка на резервоарна, кондуитна и контрактилна фракция на изпразване. Установяват статистически значимо анатомично и функционално ремоделиране в групата с пароксизмално ПМ (275).

Тези резултати при сходни групи пациенти се потвърждават и от нашето проучване. За поставените цели и задачи проведохме конвенционална двуразмерна ехокардиография с волуметричен и speckle- traking анализ за оценка на ЛП структура и функция. Установихме сигнификанти разлики в индексираните обеми (максимален, минимален и пре-атриален обем) на ЛП при пациентите с ПМ и здравите контроли, без да се открива разлика между самите групи с ПМ. Тези промени могат да се отнесат към закона на Frank-Starling , според който увеличените предсърдни обеми водят до увеличено предсърдно разтягане, в резултат на което се повишава предсърдната сила-компенсаторен механизъм за поддържане на предсърдната фазова функция. Но в групите на пациентите с ПМ се установи и разлика в изчислените фракции на ЛП- LATEF, LAPEF,LAAEF. При пациентите с пароксизмално ПМ се наблюдава сигнификантно редуциране в LATEF в сравнение с пациентите с първи пристъп.

В проспективно проучване Abhayaratna и колектив проследяват за период от 1.9 +/- 1.2 години за възникване на предсърдна аритмия (предсърдно мъждене или предсърдно трептене) 574 пациента, които изходно нямат данни за такава. За периода на проследяване при 30 от тях се регистрира ПМ или ПТ. Установяват, че пациентите с ПМ имат редуцирана резервоарна функция, изчислена чрез волуметричен анализ на ЛП: LATEF (38% vs. 49%; $p < 0.0001$) (13).

В сходно проспективно проучване от 580 пациента без документирана предсърдна аритмия, Hirose и колектив установяват, че пациенти с ПМ имат редуцирана предсърдна контрактилна функция, изчислено чрез волуметричен анализ LAAEF (16±5% vs. 28 ±8%; $p = 0.001$) (130).

Въпреки че в нашето проучване се потвърждават тези резултати,стойностите на LATEF и LAAEF в двете групи с ПМ са по- високи от цитираните по- горе проучвания. Вероятната причина е , че нашата популация пациенти е значително по- млада и без известно сърдечно структурно заболяване. Тук е и мястото да се отбележи, че индекса на експанзия е най- редуциран в групата с пароксизмално ПМ. Показател, имащ отношение към ЛП комплайанс.

Същите зависимости се откриха и при speckle-tracking анализа, а именно значително редуциран резервоарен, кондуитен и контрактилен стрейн и strain rate в групите с ПМ. Производният показател ЛП stiffness индекс е увеличен и в двете групи с ПМ, без разлика помежду им. Отново в групата с Пароксизмално ПМ се наблюдава значително редуциран резервоарен стрейн. В тази група и стойностите на механична дисперсия в резервоарната фаза са по- високи.

Получените резултати от STE подкрепят наличните данни от проведените до момента проучвания. При 64 пациента с Пароксизмално ПМ, сравнени с 34 здрави контроли, Yeonyee и колектив установяват, че пациентите с Пароксизмално ПП имат дилатирани предсърдия, редуциран Резервоарен стрейн и увеличен ЛП stiffness индекс (0.40 ± 0.25 vs. 0.29 ± 0.10, p = 0.002) (334).

При сходна популация от пациенти Shang и колектив установяват, че пациентите с Пароксизмално ПМ имат влошена резервоарна и контрактилна функция на ЛП, без да имат разлика в обемите: Резервоарен стрейн (29.34±8.57vs 36.73±6.13), Контрактилен стрейн (13.11±4.91 vs 17.86±3.57) (280).

При популация пациенти с АХ и ПМ, Zhu и колектив (342) установяват, че пациентите с АХ и ПМ имат нарушена помпена функция. Пациентите с изолирано ПМ имат нарушена резервоарна функция с диссинхрония. И в проведеното от нас проучване пациентите с Пароксизмално ПМ имат ЛП диссинхрония в резервоарната фаза, вероятно израз на електричеко ремоделиране.

5.1.10. Електромеханично куплиране

Повишаването на общото време на предсърдно провеждане е белег за настъпване на електрическо ремоделиране и също така съответства на степента на предсърдна фиброза (197). Пряко отражение на това време е PA-TDI, или предсърдният електромеханичен интервал (още т.нар. електромеханично

куплиране). В нашето проучване електромеханичното куплиране бе измерено чрез TDI като времеви интервал от началото на P- вълната на ЕКГ до началото на A- вълната на кривите на предсърдните миокардни скорости на медиален и латерален митрален клапен анулус, както и разликата, отразяваща вътрепредсърдната диссинхрония. Оценката на нарушенията в електромеханичното куплиране при ПМ е изследвано в редица проучвания. Негрева и колектив изследват ехокардиографски показателите за електромеханично куплиране при 51 пациента с ПМ, сравнявайки ги с 52 здрави контроли. Установяват нарушено електромеханично куплиране и интраатриална диссинхрония при пациентите с ПМ (240). Кътова и колектив установяват, че вътреатриалната диссинхрония, измерена чрез Тъканен Доплер е предиктор за постоперативно ПМ (161).

В нашето проучване установихме значима разлика в тоталното предсърдно проводно време, както и в интраатриалната диссинхрония и в двете групи с ПМ, сравнени със здравите контроли. Известно е, че веднага след възстановяване на синусов ритъм, предсърдията се намират в състояние, описано като stunning. Именно в този период на ЛП stunning се повишава и общото време на предсърдно провеждане. За да се избегнат неточностите при измерването на електромеханичното куплиране, проведохме ехокардиографското изследване 1 месец след възстановяване на синусов ритъм и данни от страна на пациентите за асимптомен период по отношение на аритмията.

В проучване при пациенти в средна възраст с ПМ и ехокардиографско изследване 1 месец след възстановяване на синусов ритъм, Ari и колектив установяват, че групата на пациенти с рекурентен епизод на ПМ имат удължено тотално вътрепредсърдно проводно време. Освен това именно в множествения регресионен анализ тотално вътрепредсърдно проводно време се оказва сигнификантен ехокардиографски параметър за рецидив на ПМ (OR: 1.46; 95% CI 1.02-2.11; p = 0.03) (27).

В друго срезово проучване Akamatsu и колектив сравняват ехокардиографските показатели на 63 пациента с пароксизмално ПМ с 33 пациента с множество сърдечно- съдови рискови фактори и 50 здрави контроли. По отношение на LAVi не откриват значима разлика измежду пациентите с пароксизмално ПМ и множество рискови фактори, докато вътрепредсърдното проводно време е удължено при пациентите с ПМ (17).

При изследване на 108 пациента с пароксизмално ПМ и 52 здрави контроли, Hoshi и колектив установяват, че удълженото вътрепредсърдното проводно време се асоциира с пароксизмално ПМ в по- голяма степен, отколкото увеличения LAVi (135).

Резултатите от изброените проучвания съвпадат с резултатите от нашето проучване. Удълженото предсърдно проводно време е установено, че са асоциира с увеличения ЛП диаметър и ЛП дисфункция, подкрепяйки концепцията, че отразява структурно и електрофизиологично ремоделиране на предсърдието (216,302).

5.2 Корелационен анализ

5.2.1. Корелации между биомаркери и ехокардиографски показатели

5.2.1.1. Корелации между Галектин- 3 и ехокардиографски показатели

От проведения корелационен анализ между про- фибротичния биомаркер Галектин- 3 и ехокардиографските показатели на ЛП, ЛК, ДП прави впечатление:

1. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ЛК;
2. Умерени корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, като най- изразени са между Галектин- 3 и пре-атриалния обем (r= 0,394; p= 0,0001) и Галектин- 3 и ЛП stiffness индекс (r= 0,374; p= 0,0001).
3. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ДП (максимален и пре-атриален обем).

Тези резултати ни дават основание да считаме, че се касае за структурно ремоделиране на сърдечните кухини при пациенти с ПМ, като най- изразено е за ляво предсърдие. В сравнителния анализ се установи, че повишените нива на Галектин- 3 се откриват само при пациентите с пароксизмално ПМ. Вероятно при тях е и по- напреднал процесът на ремоделиране на ЛП.

В свое проучване Gurses и колектив (114) установяват корелации между Галектин-3 и LAVi при пациенти с персистиращо ПМ. За такава зависимост докладват и Sonmez и сътр. (288).

При пациенти с нововъзникнало ПМ, Kılıçgedik и сътр. (21) не откриват корелационна зависимост между Галектин-3 и ЛП обеми. Вероятно причината е ниската ЛП фиброза, която се наблюдава при първи епизод на ПМ при пациенти без съпътстващи заболявания като АХ, ЗД.

Формирането на ЛП фиброза е един сложен и многофакторен процес, водещ до комплексни взаимодействия между неврохормонални и клетъчни медиатори. Доказването на такава се очертава като предизвикателство при пациентите с ПМ.

5.2.1.2. Корелации между hsTnI и ехокардиографски показатели

От проведения корелационен анализ между hsTnI и ехокардиографските показатели на ЛП, ЛК, ДП прави впечатление:

1. Слаби корелационни зависимости със структурните показатели на ЛК, с изключение на септум;
2. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, с изключение на кондуитния стрейн;.
3. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционални показатели на ДП, с изключение на пре-атриалния обем .

Тези резултати потвърждават данните от голямо проучване на Kornej и колектив (166). В него се демонстрира ролята на повишените нива на тропонин Т в електро-анатомичното ремоделиране при пациентите с ПМ, както и ролята на сърдечния биомаркер в диференцирането на различните фенотипи при прогресия на аритмията. Авторите откриват слаби корелационни зависимости на тропонин Т с ЛКФИ и ЛП (166). Като маркери на кардиомиоцитна увреда сърдечните тропонини играят важна роля в ИБС и други сърдечни и цереброваскуларни заболявания.

Изследваната от нас група пациенти е без данни за изявена ИБС или структурно сърдечно заболяване, а освен това са изследвани не динамичните нива на hsTnI, а базовите (т.е. тези в извънпристъпния период). Вероятно се касае за хронична кардиомиоцитна увреда, която се предполага, че може да е причинена от окултна исхемия или инфламаторна инфилтрация с миокардна апоптоза.

5.2.1.3. Корелации между пикочна киселина и ехокардиографски показатели

От проведения корелационен анализ между пикочна киселина и ехокардиографските показатели прави впечатление:

1. Умерена корелационна зависимост със структурните показатели (септум и ЛК маса) и GLS;
2. Умерени корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ЛП, като най- отчетливи са за ЛП stiffness index (r=0,500; p= 0,0001); LASr (r=-0,387; p= 0,0001); LAScd (r=-0,467; p= 0,0001);
3. Слаби корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на ДП.

В изследвания от нас контингент подаграта, както и други състояния, свързани с хиперурикемия, бяха заложени като изключващ критерий. Установените корелационни зависимости със структурните и функционалните показатели на левите сърдечни кухини вероятно са отражение на инфламаторно- индуцирани ефекти на пикочната киселина, водещи до ремоделиране. Известно е, че пикочната киселина директно активира NLRP3- инфламозомата в макрофагите и води до матурация на интерлевкин 1ß. Секретираният интерлевкин 1ß от макрофагите води до пролиферация и диференциация на фибробластите в миофибробласти с резултат повишена колагенова продукция и депозиране на екстрацелуларни матриксни протеини, промотиращи фиброзата (229).

5.2.2. Корелации между показателите лява камера и ляво предсърдие

От проведения корелационен анализ става ясно, че GLS повлиява LASr и LAScd в най- голяма степен, в сравнение с другите показатели. Другият изследван параметър E/Em в най- голяма степен повлиява ЛП индексирани обеми и ЛП stiffness индекс.

От физиологична гледна точка ЛП комплайанс и контрактилитет са важни детерминанти на ЛК ударен обем. Навременното атрио-вентрикуларно куплиране е важно за синхронизирането на предсърдните циклични фази към ЛК диастола. Входящият кръвоток от белодробните вени към ЛП (резервоарна фаза) представлява около 40-50% от ЛК ударен обем. Тази фаза отразява ЛП релаксация и комплайанс и се осъществява по време на изоволуметричната контракция и систола на ЛК. Именно тогава се измерват и двата ехокардиографски параметъра LASr, GLS. При отварянето на митралната клапа, ЛП проводна и контрактилна фазова функция осигуряват съответно пасивното и активното камерно пълнене. В условие на повишени налягания на пълнене, ЛП ремоделира (Frank-Starling закон) с оглед поддържане на оптимална ЛП функция. В напредналите стадии, постепенно редуцират фазовите функции, някои от тях отпадат и настъпва т.нар атриална недостатъчност (91).

Подобни корелационни зависимости между ЛК лонгитудинална контракция и ЛП резервоарен и кондуитен стрейн са докладвани и в проучване сред добре контролирани хипертоници със запазена систолна и диастолна функция (32).

5.2.3. Корелации между ИТМ и биомаркери

От проведения корелационен анализ става видно, че ИТМ корелира най- силно с пикочната киселина. Редица епидемиологични проучвания нареждат затлъстяването, заедно със ЗД, дислипидемията, метаболитния синдром и АХ като заболяване, което се асоциира с хиперурикемия (60,62,139,252,299,316).

В нашето проучване има припокриване на изброените рискови фактори за хиперурикемия в групите с ПМ. Най- вероятно има сумарен ефект в допълнение на наднорменото тегло и затлъстяването.

5.2.4. Корелации между ИТМ и ехокардиографските показатели

Известно е, че наднорменото тегло и затлъстяването водят до структурни и функционални промени в сърдечните кухини (15). Установените от нас зависимости подкрепят тази концепция. Най- значими корелации се установяват с ЛП показатели, което би могло да се приеме като начална ЛП кардиомиопатия (64,227). Важно е да се отбележи, че пациентите, включени в нашето проучване са с наднормено тегло и ниска степен на затлъстяване. Вероятно зад етиологията на тези промени се крият и рецидивите на ПМ, които сами по себе си водят до ремоделиране на предсърдията и атриална кардиомиопатия (30,212).

5.3 Регресионен анализ

5.3.1. Ехокардиографски предиктори за Предсърдно мъждене

От проведения регресионен анализ за ехокардиографски предиктори за ПМ в изследваната група пациенти в средна възраст и без данни за структурно заболяване на сърцето, установяваме, че това са стойностите на GLS, отношението E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП. Получените от нас резултати са последователни на докладваните и в други подобни проучвания.

Редица проучвания в хетерогенни популации демонстрират ролята на систолната функция на лява камера за възникване на ПМ. В кохортното проучване CABL с 675 участника е изследвана ЛК систолна функция като предиктор за ПМ. Установява се, че ЛК GLS има по- силна прогностична стойност за възникване на ПМ от рисковите фактори за аритмията и LAVi (268). В друго голямо проучване THE COPENHAGEN CITY HEART STUDY е изследван GLS при 1303 пациента в средна възраст, които са проследявани за период от 11години за възникване на ПМ. Установено е, че при 8% от тях възниква аритмията и GLS

е сигнификантно редуциран. След корекция по отношение на рисковите фактори се установява, че GLS е предиктор за ПМ при липса на АХ (23).

Другият показател E/Em, който отразява наляганията на пълнене, също влиза в уравнението за предиктори на ПМ. Ниски стойности на E/Em са докладвани и от Caputo и колектив (43), като показатели за прогноза на ранен и късен рецидив на ПМ след електрическо кардиоверзио. При пациенти, подлежащи на РФА, отново ниски стойности на E/Em прогнозират рецидив на ПМ. По отношение на данните за прогнозиращата стойност на резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП, редица проучвания докладват чувствителността на тези показатели. Не случайно именно тези 2 показателя залягат в препоръките за мултимодална изобразителна диагностика на пациенти с ПМ (84,85). В проспективно проучване от 178 пациента с есенциална хипертония, проследявани 1 година чрез Холтер ЕКГ за развитие на ПМ, Petre и колектив докладват, че именно резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП са предиктори за ПМ (253). В проспективно проучване за оценка на риска от ПМ при група пациенти за първична профилактика (с рискови фактори за ПМ) и група пациенти за вторична профилактика (с реализиран емболичен мозъчен инсулт с неясна причина- ESUS), Ramkumar и сътр установяват, че ЛП резервоарен стрейн е независимо свързан с ПМ и в двете кохорти (262). Параметрите на ЛП стрейн са независими предиктори за рекурентно ПМ при пациенти, подложени на кардиоверзио или РФА (67, 82, 332).

В проучване, докладвано на престижния конгрес EuroEcho 2016, Hristova и колектив доказват ролята на лонгитудиналния ЛП стрейн като основен предиктор за дългосрочна прогноза на ПМ при пациенти след аорто-коронарен байпас хирургия (152).

ЛП стрейн има потенциална роля в оценката на ЛК диастолна функция и налягания на пълнене (286). Още повече е известно, че оценка на механиката на ляво предсърдие чрез STE може да улови ранни промени в ЛП, още преди да настъпи диастолна дисфункция на ЛК. Следователно именно ранните промени в тези показатели могат да послужат за прогнозиране на случаите на ПМ при пациенти в средна възраст и без структурно сърдечно заболяване.

Докладваните от нас стойности на резервоарния стрейн на ЛП са по-високи от тези, докладвани в други проучвания. Нашата популация пациенти е по- млада, със структурно здраво сърце и със значително по- малко рискови

фактори. До скоро тази група пациенти влизаше в категорията на Lone AF, но според настоящите ръководства не се препоръчва използването на този термин. Ново направление в кардиологията е мултипараметричният подход при оценка на пациентите с ПМ. Напоследък се въвежда понятието ехокардиографски биомаркери (112) и се дискутира комбинирането на лабораторни с ехокардиографски биомаркери за повишаване на чувствителността им за рискова стратификация на пациентите.

Съобразявайки се с новостите и за подобряване на прогностичната стойност на получените до момента резултати, към уравнението за ехокардиографските предиктори включихме и лабораторните биомаркери- Галектин-3, пикочна киселина, високочувствителен тропонин I.

Според полученият модел 51% от случаите с ПМ ще бъдат прогнозирани от комбинацията на показателите : E/Em, резервоарния и контрактилния стрейн на ЛП , стойностите на високочувствителния тропонин I и пикочна киселина. Повишените стойности на hsTnI и пикочна киселина вероятно са свързани с продължаващо сърдечно ремоделиране и в тази група пациенти (средна възраст и „структурно здраво сърце") допълнително определят риска от ПМ, заедно с ехокардиографските параметри. Асоциацията на пикочна киселина и риска за ПМ е доказана вече от десетилетия. Редица проучвания докладват дори конкретни нива, при които се счита за повишен риск от ПМ (29,310).

Сумарно всички тези биомаркери (лабораторни и ехокардиографски) показват едни ранни промени във функцията на левите кухини, които са отговорни за възникване на ПМ.

5.3.2. Предиктори за рецидивиращо ПМ

Предсърдното мъждене е прогресивно заболяване и често, след като се установи първи пристъп, се регистрират рекурентни епизоди в различен интервал от време. От проведения регресионен анализ установихме, че механичната дисперсия и hsTnI са предиктори за рецидиви на ПМ.

За hsTnI стойности над 1.95 pg/ml детерминират риск за рекурентен епизод на ПМ при пациенти вече презентирали се първи такъв.

С навлизането на високо-чувствителни методи за определяне на сърдечни тропонини, които позволяват измерване на плазмени концентрации различни от

0 при повече от 50% от здравата популация, стана възможно ранно откриване на миокардна увреда, независимо от патогенезата й. Това позволи допълнително и оценка на прогностичното значение на биомаркера при стойности над cut off както по отношение изход от болестта, така и за стратификация на риска от усложнения и смърт. В проспективното обсервационно проучване HUNT са изследвани нивата на hsTnI при 9005 здрави участника. Всички те са били без сърдечно- съдови заболявания изходно. За период на проследяване от 13.9 години , 733 от тях достигат крайната точка- миокарден инфаркт, СН или смърт от сърдечно- съдово заболяване. От проведения анализ се установява, че базалните стойности на hsTnI >10 ng/L за жените и >12 ng/L за мъжете се свързват в дългосрочен план с нежелани събития (283.)

В допълнение на тези данни са въведени cut- off стойности на hsTnI за рискова стратификация на асимптомни индивиди, отново според пол. При ниско-рисковите групи базални стойности на hsTnI >4 ng/L за жените и >6 ng/L за мъжете се свързват в дългосрочен план с нежелани събития (25). Получените от нас стойности на hsTnI са значително по- ниски, но те не отразяват риск от възникване на миокарден инфаркт, СН или смърт от сърдечно- съдова причина. Необходими са проспективни обсервационни проучвания за да установят cut-off стойности именно в група пациенти, застрашени от ПМ. Недостатък в нашите резултати е, че не е направен анализ по пол. Данните са недостатъчни(малка бройка и преопбладаване на мъжки пол) за провеждането на подобен анализ.

По отношение на данните от ROC анализа за ЛП механична дисперсия се установява, че стойности над 45,7 ms детерминират риск от пароксизмално ПМ. Получените от нас резултати за ролята на ЛП диссинхрония като предиктор за пароксизмално ПМ потвърждават докладваните от Shang и колектив (280), Zhu и колектив (342).

В проучване на Doruchowska и колектив, проведено при пациенти с персистиращо ПМ и кардиоверзио, установените cut-off стойности от 128ms на механична дисперсия определят успешното задържането на синусов ритъм след 6м с 66% точност (70). Тези стойности са по- високи от получените от нас , но съществуват значими различия в методологията и изследвания контингент. В проучването на Doruchowska и колектив пациентите са с персистиращо ПМ и ЕхоКГ изследване е проведено 24ч след възстановяване на синусов ритъм. Вероятно диссинхронията отразява и в известна степен stunning на ЛП.

Наличието на диссинхрония в ЛП функция, заедно с повишени нива на hsTnI, потвърждават концепцията за електрическо и структурно ремоделиране на предсърдията при рекурентни епизоди на ПМ- това е групата с пароксизмално ПМ.

5.4. Възпроизводимост и повторяемост на ЕхоКГ показатели

От проведените анализи, представени чрез ICC и графика на Bland Altman, се потвърждава добрата възпроизводимост и повторяемост на LASr и LASct от един и същи оператор. Тези показатели са надеждни за откриване на ранни промени в ЛП и освен това могат да служат за предиктори за ПМ.

5.5. Недостатъци на проучването

В проучването са включени относително малък брой изследвани пациенти. Причина за това е големият брой изключващи критерии. Но от друга страна изключващите критерии правят групата по-еднородна и в анализа на резултатите се ограничава влиянието на замъгляващи фактори.
В контролната група пациентите са преобладаващо с нормален ИТМ, в резултат на което вероятно се откриват и толкова значителни разлики в структурните показатели на ЛП.
Поради дизайна на проучването не може да се търсят причинно- следствени връзки на изследваните величини.
При групата с новодиагностицирано ПМ при проследяване, както би могло да бъде в едно проспективно проучване, може да се търсят предиктори за прогресия на ПМ.
Не са изследвани други показатели на механика на ЛК, които биха могли също да покажат ранни промени. От друга страна при оценката им има доста технически затруднения, поради което дори и на този етап не са се наложили все още в рутинната практика.
Не е изследван лонгитудиналния стрейн на ДК, където вероятно също би могло да се установят субклинични промени. На този етап няма данни от клинично-приложен характер на този показател при оценка на риска за ПМ.

ГЛАВА VI
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предсърдното мъждене е най- често срещаната аритмия и представлява хетерогенно от етиологична гледна точка заболяване, с установени полови различия на изява в различните възрастови групи. Това е и най- често изследваната аритмия, за която има доста натрупани данни както за етиология, епидемиология и патогенеза, така и за структурните промени в сърдечните кухини, асоцииращи се с възникването и задържането ѝ.

Все още в медицинската литература са оскъдни данните за ранните промени в сърдечните кухини, които водят до ПМ. От клинична гледна точка това са пациенти, при които не се установяват чрез конвенционална двуразмерна ехокардиография структурни промени в сърдечните кухини, и при тях провеждането на допълнителен анализ на ЛК лонгитудинална функция, както и на механиката на ЛП, ще осигури допълнителна диагностична и прогностична стойност.

Глобалният лонгитудинален стрейн е отличен параметър, чрез който се откриват ранни промени в ЛК лонгитудинална функция при редица заболявания. Именно оценката на ЛК лонгитудинална функция може да преодолее много ограничения на ЛКФИ и да осигури допълнителна и ценна прогностична информация.

Доказано е, че ЛП стрейн улавя ранни промени във функцията на предсърдието още преди да настъпи диастолна дисфункция на ЛК и от клинична гледна точка това може да се окаже ключово за първичната профилактика на ПМ. Не случайно в съвременните препоръки за мултимодално изследване на пациенти с ПМ се включват ЛП резервоарен и контрактилен стрейн като надеждни показатели за оценка на тази група.

Въвеждането на мултимаркерния подход (включващ ехокардиографски и лабораторни биомаркери, отразяващи различните патофизиологични механизми) в клиничната практика ще подобри рисковата стратификация на пациентите, застрашени от ПМ. Освен това би могло да се включат в

прогностичните модели/ рискови скорове за ПМ като комплексни маркери- клинични, параклинични и инструментални, с важна информативна стойност за риск от възникване на аритмия или за успеваемост на терапевтичен подход за редукцията й.

Необходимо е провеждането на големи проспективни проучвания за установяване на ЕхоКГ предиктори за ПМ при пациенти в средна възраст без структурно сърдечно заболяване, които са застрашени от възникването на аритмията. Първичната профилактика на рисковия контингент може да се окаже ключова за предпазване от последиците на аритмията.

ГЛАВА VII
ИЗВОДИ

1. При пациенти в средна възраст с ПМ се потвърждават половите различия, с преобладване на мъжкия пол, и водещи рискови фактори в тази възрастова група се очертават АХ и затлъстяването.
2. При пациенти в средна възраст с пароксизмално ПМ и без данни за структурно сърдечно заболяване се установяват завишени стойности на биомаркерите: Галектин- 3, hsTnI и пикочна киселина.
3. Независимо, че са изследвани пациенти без данни за структурно сърдечно заболяване от конвенционалната ехокардиография, при пациентите с ПМ и особено тези с Пароксизмално ПМ, се наблюдава тенденция към повишаване на наляганията на пълнене на ЛК (измерени чрез E/Em) и начални промени в лонгитудиналната систолна функция на ЛК (измерена чрез GLS).
4. Установява се разлика в структурните и функционални показатели на ЛП и в двете групи пациенти с ПМ. В допълнение, тези от тях с Пароксизмално ПМ имат значимо по- редуцирана резервоарна функция (по- ниски стойности на тотална фракция на изпразване и резервоарен стрейн) и диссинхрония (увеличени стойности на механична дисперсия).

5. Промени се установяват в ДП структурни и функционални показатели и в двете групи с ПМ, което потвърждава, че тази аритмия води до биатриално ремоделиране.

6. При пациентите с ПМ про-фибротичния биомаркер Галектин- 3 корелира слабо с ехокардиографските показатели на ЛК и ДП и умерено с параметрите на ЛП. Това отразява процес на ремоделиране на сърдечните кухини, по- изразен за ЛП.
7. При пациентите с ПМ са повишени базалните нива на hsTnI, което вероятно отразява хронична кардиомиоцитна увреда.
8. Установените корелационни зависимости на пикочната киселина със структурните и функционалните показатели на левите сърдечни кухини вероятно са отражение на описаните в литературата инфламаторно-индуцирани ефекти на пикочната киселина, водещи до ремоделиране на тези структури.
9. Ехокардиографските предиктори за ПМ са: **GLS, E/Em, LASr, LASct**, а при включване и на биомаркери се установяват следните предиктори за ПМ: **E/Em, LASr, LASc,hsTnI и пикочна киселина**. Стойности на LASr< 34, 25 % детерминират със 70% сензитивност и 69% специфичност пациентите в риск за ПМ.
10. Предикторите за рецидивиращо ПМ са механичната дисперсия на ЛП и hsTnI, със стойности на hsTnI > 1.95 pg/ml (84% сензитивност и 86% специфичност) и стойности на механична дисперсия > 47.5ms (70% сензитивност и 70% специфичност).
11. Данните от стандартното ЕхоКг изследване на пациенти в средна възраст и структурно здраво сърце не са достатъчни за оценка на риска от ПМ. Оценката на лонгитудиналаната функция на ЛК и механиката на ЛП имат допълнителна диагностична и прогностична стойност.

ГЛАВА VIII
ПРИНОСИ

С оригинален характер:

1. Изследва се специфична популация пациенти с ПМ (средна възраст и без структурно сърдечно заболяване), при които се провежда волуметричен анализ и оценка на механиката на ляво и дясно предсърдие чрез speckle-tracking ЕхоКГ с цел установяване на ранни промени и предиктори за ПМ.
2. Въвежда се мултипараметричния подход при пациенти с ПМ за рискова стратификация, който включва комбиниране на ехокардиографски показатели с лабораторни маркери.

С потвърдителен характер:

1. Доказва се ролята на повишени нива на про- фибротичния биомаркер Галектин- 3 при пациенти с пароксизмално ПМ.
2. Доказва се асоциацията на пикочна киселина с ПМ, като се потвърждава ролята в ремоделирането на сърдечните кухини.
3. Доказва се значението на оценка на ЛК лонгитудинална функция за откриването на ранни промени при пациенти със запазена ФИ, структурно здраво сърце и ПМ.
4. Доказва се ролята на оценка на механиката на ляво и дясно предсърдие за ранни промени в структурата и функцията им при пациенти с ПМ.
5. Потвърждават се наличните литературни данни за ЕхоКГ предиктори за ПМ.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Груев, И; Тончева, А; Хиперурикемията като сърдечно-съдов рисков фактор. Med Info; 04/2012; стр. 12-13.
2. Даскалов, В. Петрова. Левопредсърдна механика- енигма или реалност. Съвременни протоколи за ехокардиографско изследване. Българска кардиология.XXI,2015,No4
3. Демиревска, И. Даскалов. Ехокардиографски предиктори за предсърдно мъждене. Българска кардиология.XIX,2013,No3
4. Златарева, Е. Кинова, Н. Георгиева. Ехокардиографска оценка на лявото предсърдие при пациенти с артериална хипертония.Списание на Българската лига по хипертония, 2015, брой 3
5. Златарева. Ролята на ехокардиографията в лечението на предсърдното мъждене, БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XVIII, 2012, Приложение 1
6. Рунев, Димитров. Профилактика на инсулт при пациенти с неклапно предсърдно мъждене – резултати от българското проучване BUL-AF. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XXI, 2015, № 1
7. Рунев, Манов. Епидемиология и прогноза на предсърдното мъждене. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XVIII, 2012, Приложение 1
8. Стоянов. Електрофизиологични механизми на предсърдното мъждене. Видове предсърдно мъждене, БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ том XVIII, 2012, Приложение 1
9. Abdulla J, Nielsen JR. Is the risk of atrial fibrillation higher in athletes than in the general population? A systematic review and meta-analysis. Europace. 2009;11:1156–9.
10. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. Heart Rhythm 2013;10:90–100.
11. Abed HS, Wittert GA. Obesity and atrial fibrillation. Obes Rev 2013;14:929–38.
12. Abhayaratna et. al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. – JAM Coll Cardiol., 47, 2006, 2357-2363
13. Abhayaratna W. P., Fatema K., Barnes M. E., et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons ≥ 65 years of age. Am J Cardiol. 2008;101(11):1626–1629.
14. ACC/AHA/ESC Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration With the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation. 2001;104:2118–2150

15. Aiad, Norman N. et al Mechanisms of Left Atrial Enlargement in Obesity. American Journal of Cardiology, Volume 124, Issue 3, 442 – 447
16. Aimo, et al., Prognostic value of high-sensitivity troponin T in chronic heart failure. An individual patient data meta-analysis, Circulation 137 (2018) 286–297.
17. Akamatsu, K., Ito, T., Miyamura, M. et al. Usefulness of tissue Doppler-derived atrial electromechanical delay for identifying patients with paroxysmal atrial fibrillation. Cardiovasc Ultrasound 18, 22 (2020).
18. Akutsu Y, Kaneko K, Kodama Y, et al. Association between left and right atrial remodeling with atrial fibrillation recurrence after pulmonary vein catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a pilot study. Circ Cardiovasc Imaging. 2011;4:524–31
19. Al Chekakie MO, Welles CC, Metoyer R et al. Epicardial fat is independently associated with human atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2010;56:784–8.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20. 120(16):1640-5.
21. Alev Kılıçgedik, Süleyman Çağan Efe, Ahmet Seyfettin Gürbüz, Emrah Acar et al. Galectin-3 in Middle-Aged Patients with First Episode of Non-valvular Atrial Fibrillation: a Speckle-tracking Study. Koşuyolu Heart J 2017;20(3):224-229
22. Alonso A, Yin X, Roetker NS et al. Blood lipids and the incidence of atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and the Framingham Heart Study. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001211.
23. Anne-Marie Reimer Jensen, Sofie R. Biering-Sorensen, Rasmus Mogelvang, Gorm Jensen et al. RELATIONSHIP BETWEEN GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN AND INCIDENT ATRIAL FIBRILLATION IN THE GENERAL POPULATION: THE COPENHAGEN CITY HEART STUDY. J Am Coll Cardiol. 2018 Mar, 71 (11 Supplement) A1669
24. Anter E., Di Biase L., Contreras-Valdes F. M., Gianni et al. (2017). Atrial substrate and triggers of paroxysmal atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnea. Circ. Arrhythm. Electrophysiol. 10:e005407.
25. ARCHITECT STAT High Sensitive Troponin-I [package insert]. Lake Bluff, IL: Abbott Laboratories; 2018. G97079R01
26. Arentz, T., Haegeli, L., Sanders, P., Weber, R., Neumann, F. J., Kalusche, D., et al. (2007). High-density mapping of spontaneous pulmonary vein activity initiating atrial fibrillation in humans. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 18, 31–38.
27. Ari H, Ari S, Akkaya M, Aydin C, Emlek N et al. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence. Cardiol J. 2013;20(6):639-47.
28. Armour J. A. (2008). Potential clinical relevance of the 'little brain' on the mammalian heart. Exp. Physiol. 93, 165–176.
29. Athanasios J. Manolis (2017) Serum uric acid and atrial fibrillation, Current Medical Research and Opinion, 33:sup3, 21-25
30. Ausma J., Wijffels M., Thone F. Structural changes of atrial myocardium due to sustained atrial fibrillation in the goat. Circulation. 1997;96:3157–3163).

31. B. O'Rourke, et al., Mitochondrial ion channels. Gatekeepers of life and death, Physiology (Bethesda, Md.) 20 (2005) 303–315
32. Beata Uziebło-Życzkowska, Paweł Krzesiński. Correlations between left ventricular and left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography in patients with treated well-controlled arterial hypertension, 18 June 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square
33. Bellet S. Clinical Disorders of the Heart Beat. 3rd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971
34. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271:840–4.
35. Berkovitch A, Kivity S, Klempfner R et al. Body mass index and the risk of new-onset atrial fibrillation in middle-aged adults. Am Heart J. 2016;173:41–8.
36. Bouchardy, J. Terrien, L. Pilote et al., "Atrial arrhythmias in adults with congenital heart disease," Circulation, vol. 120, no. 17, pp. 1679–1686, 2009
37. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104
38. Burstein, B., and Nattel, S. (2008). Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 51, 802–809.
39. C. Aimé-Sempé, et al., Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria, J. Am. Coll. Cardiol. 34 (1999) 1577–1586
40. C. S. Ku, S. L. Lin, D. J. Wang, S. K. Chang, and W. J. Lee, "Left ventricular filling in young normotensive obese adults," American Journal of Cardiology, vol. 73, no. 8, pp. 613–615, 1994.
41. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. Int J Cardiol 2013;168:4093–7.
42. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. Cardiovasc Ultrasound. 2012;10:4. Published 2012
43. Caputo M, Urselli R, Capati E, Navarri R et al. Usefulness of left ventricular diastolic dysfunction assessed by pulsed tissue Doppler imaging as a predictor of atrial fibrillation recurrence after successful electrical cardioversion. Am J Cardiol. 2011;108:698-704.
44. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TS. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1-11
45. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study) Am J Cardiol. 2011;107:85–91.
46. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR et al. Smoking and incidence of atrial fibrillation: results from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Heart Rhythm. 2011;8:1160–6.

47. Chen HH, Lainchbury JG, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. J Card Fail 2002;8:279–87
48. Chen P.-S., Chen L. S., Fishbein M. C., Lin S.-F., Nattel S. (2014). Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. Circ. Res. 114, 1500–1515
49. Chen, S. A., Hsieh, M. H., Tai, C. T., Tsai, C. F., Prakash et al. (1999). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the pulmonary veins: electrophysiological characteristics, pharmacological responses, and effects of radiofrequency ablation. Circulation 100, 1879–1886.
50. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;*104*:2886–2891
51. Clementy N, Piver E, Benhenda N, Bernard A, Pierre B et al. Galectin-3 in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. IJC Metab Endocrinol 2014;5:56–60.
52. Clementy Nicolas, Piver E., Bisson A, et al. Galectin-3 in atrial fibrillation: Mechanisms and therapeutic implications. Int.J.Mol.Sci. 2018,19,976;
53. Conen D, Tedrow UB, Cook NR et al. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibrillation in women. JAMA. 2008;300:2489–96.
54. Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD et al. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:406–426.
55. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. J Hypertens. 2014 Jan;32(1):16-25.
56. D. M. Lloyd-Jones, T. J. Wang, E. P. Leip et al., “Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the framingham heart study,” Circulation, vol. 110, no. 9, pp. 1042–1046, 2004.
57. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am CollCardiol 2007;50:2357–68
58. De Boer, R. A., Yu, L. & van Veldhuisen, D. J. Galectin-3 in cardiac remodelling and heart failure. Curr Heart Fail Rep. 7, 1–8 (2010))
59. De Vito P. Atrial natriuretic peptide: an old hormone or a new cytokine? Peptides. 2014; 58: 108-16
60. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, Hofman A, Witteman JC. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2008; 31(2):361–2. 10.2337/dc07-1276,
61. Dell’Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. Eur J Echocardiogr. 2010;11(7):577–83.
62. Desai RJ, Franklin JM, Spoendlin-Allen J, Solomon DH, Danaei G, Kim SC. An evaluation of longitudinal changes in serum uric acid levels and associated risk of cardio-metabolic events and renal function decline in gout. PLoS One. 2018; 13(2):e0193622 10.1371/journal.pone.0193622
63. Dethy M, Chassat C, Roy D, Mercier L.(1988) Doppler echocardiographic predictors of recurrence of atrial fibrillation after cardioversion. Am J Cardiol 62:723–726.

64. Di Salvo G., Pacileo G., Del Giudice E.M. Atrial myocardial deformation properties in obese nonhypertensive children. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21:151
65. Djousse L, Levy D, Benjamin EJ et al. Long-term alcohol consumption and the risk of atrial fibrillation in the Framingham Study. Am J Cardiol. 2004;93:710–3.
66. Dobrev D, Nattel S. Calcium handling abnormalities in atrial fibrillation as a target for innovative therapeutics. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;*52*:293–299.
67. Donal E, Galli E, Schnell F. Left atrial strain a must or a plus for routine clinical practice? Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10:e007023.
68. Donal E, Lund LH, Oger E, Reynaud A, Schnell F, Persson H et al. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17:106–13.
69. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat RevImmunol 2011;11:98–107.
70. Doruchowska A, Wita K, Bochenek T, et al. Role of left atrial speckle tracking echocardiography in predicting persistent atrial fibrillation electrical cardioversion success and sinus rhythm maintenance at 6 months. Adv Med Sci. 2014;59(1):120–5 0.1007/s11606-010-1340-y.
71. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Atrial fibrillation is associated with different levels of physical activity levels at different ages in men. Heart. 2014;10:1037–42.
72. Drca N, Wolk A, Jensen-Urstad M, Larsson SC. Physical activity is associated with a reduced risk of atrial fibrillation in middle-aged and elderly women. Heart. 2015;101:1627–30.
73. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fbrillation: results of the ADVANCE study. Eur Heart J 2009;30:1128–1135.
74. Dublin S, Glazer NL, Smith NL et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. J Gen Intern Med. 2010;25:853–8.
75. E. J. Benjamin, D. Levy, S. M. Vaziri, R. B. D'Agostino et al., "Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. □e Framingham Heart Study," Journal of the American Medical Association, vol. 271, no. 11, pp. 840–844, 1994.
76. Ebashi S. Third component participating in the superprecipitation of 'natural actomyosin'. Nature. 1963;200:1010
77. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. Arch Intern Med 1998;158: 1316–20.
78. Eggers KM, Lind L, Ahlstrom H, Bjerner T, Ebeling Barbier C et al.Prevalence and pathophysiological mechanisms of elevated cardiac troponin I levels in a population-based sample of elderly subjects. *Eur Heart J* 2008;*29*:2252–2258.
79. Ehrlich, J. R., Cha, T. J., Zhang, L., Chartier, D., Melnyk, P., Hohnloser, S. H., et al. (2003). Cellular electrophysiology of canine pulmonary vein cardiomyocytes: action potential and ionic current properties. J. Physiol. 551, 801–813

80. Ejima K, Shoda M, Arai K, Suzuki A, Yagishita D et al. Impact of diastolic dysfunction on the outcome of catheter ablation in patients with atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2011 Jul 6.
81. Elayi, C. S., Di Biase, L., Bai, R., Burkhardt, J. D., Mohanty, P., Santangeli, P., et al.(2013). Administration of isoproterenol and adenosine to guide supplemental ablation after pulmonary vein antrum isolation. J. Cardiovasc. Electrophysiol.24, 1199–1206. doi: 10.1111/jce.12252
82. En A, Sometidos P, Valvular a C, Muñoz NL, Fernández IM, Oca RM De, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stifness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fbrillation: a prospective study. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2014;10:48,
83. Enriquez, A., Liang, J. J., Santangeli, P., Marchlinski, F. E., and Riley, M. P. (2017).Focal atrial fibrillation from the superior vena cava. J. Atr. Fibrillation. 9:1593.
84. Erwan Donal et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 17, Issue 4, April 2016, Pages 355–383
85. Erwan Donal, Elena Galli, Matthieu Lederlin, Raphael Martins, Frederic Schnel l. Multimodality Imaging for Best Dealing With Patients in Atrial Arrhythmias. J Am Coll Cardiol Img. 2019 Nov, 12 (11 Part 1) 2245-2261
86. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C, Jr et al. Arrhythmias and the “Holiday Heart”: alcohol-associated cardiac rhythm disorders. Am Heart J. 1978;95:555–62.
87. F. D. R. Hobbs, D. A. Fitzmaurice, J. Mant et al., “A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening)versus routine practice for the detection of atrial fibrillation inpeople aged 65 and over. e SAFE study,” Health Technology Assessment, vol. 9, no. 40, pp. 3–5, 2005.
88. Fatema K., Barnes M. E., Bailey K. R., et al. Minimum vs. maximum left atrial volume for prediction of first atrial fibrillation or flutter in an elderly cohort: a prospective study. Eur J Echocardiogr. 2009;10(2):282–286.
89. Fazekas, T., Liszkai, G., Bielik, H. et al. Z Kardiol (2003) 92: 122.
90. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fbrillation. Analysis and implications. Arch Intern Med. 1995;155:469–473.
91. Felipe Bisbal, Adrian Baranchuk, Eugene Braunwald, Antoni Bayés de Luna, Antoni Bayés-Genís. Atrial Failure as a Clinical Entity. J Am Coll Cardiol. 2020 Jan, 75 (2) 222-232)
92. Filion KB, Agarwal SK, Ballantyne CM, et al. High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am Heart J. 2015;169(1):31–8.e3.
93. Filipe MD, Meijers WC. Rogier van der Velde A, de Boer RA. Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. Clin Chim Acta 2015;443:48–56.)
94. Foy AH, Mandrola J, Liu G et al. Relation of obesity to new-onset atrial fibrillation and atrial flutter in adults. Am J Cardiol. 2018;121:1072–75.
95. Francesco Cosentino, Peter J Grant, Victor Aboyans, Clifford J Bailey, Antonio Ceriello et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration

with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, , ehz486
96. Friberg J, Buch P, Scharling H et al. Rising rates of hospital admissions for atrial fibrillation. Epidemiology. 2003;14:666–72.
97. Frost L, Hune LJ, Vestergard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and health study. Am J Med. 2005;118:489–95.
98. Frustaci A., Chimenti C., Bellocci F., Morgante E., Russo M. A., Maseri A. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. Circulation 96, 1180–1184
99. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA, Gardin JM, Smith VE, Rautaharju PM. Prevalence of atrial fbrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). Am J Cardiol. 1994;74:236–241.
100. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Eur Heart J* 2006;*27*:1979–2030.
101. G r a h a m , I. et al. Fourth Joint Task Force of The European Society of Cardiology, Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. – Eur. Heart J., 28, 2007, 2375-2414
102. Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2007;49:565–571.;
103. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. Arch Intern Med. 2007;167:928–34.
104. Gerhard Hindricks, Tatjana Potpara, Nikolaos Dagres, Elena Arbelo, Jeroen J Bax, et al. ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, *European Heart Journal*, , ehaa612, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612
105. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y et al.Prevalence of diagnosed atrial fbrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. JAMA. 2001;285:2370–2375.
106. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. J Arrhythm. 2016;32(4):247–278.

107. Gopinathannair R, Etheridge SP,Marchlinski FE,Spinale FG, Lakkireddy D,OlshanskyB. Arrhythmia-induced cardiomyopathies: mechanisms, recognition, and management.J Am Coll Cardiol 2015;66:1714–28
108. Goudis CA, Korantzopoulos P, Ntalas IV, Kallergis EM, Ketikoglou DC. Obesity and atrial fibrillation: a comprehensive review of the pathophysiological mechanisms and links. J Cardiol 2015;66:361–9.,
109. Gould P. A., YII M., Mclean C., Finch S., Marshall T., Lambert G. W., et al. (2006). Evidence for increased atrial sympathetic innervation in persistent human atrial fibrillation. Pacing Clin. Electrophysiol. 29, 821–829
110. Govindan M, Kiotsekoglou A, Saha SK, Camm AJ. Right atrial myocardial deformation by two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts recurrence in paroxysmal atrial fibrillation. J Echocardiogr. 2017;15:166–75
111. Gronkova- Zlatareva N, Kinova E, Goudev A, Borizanova A : Left atrial velocity vector imaging in patients with paroxysmal atrial fibrilation. relationship between strain, volume and emtying fraction, EurHeart J CardiovascImaging(2013)14 (suppl 2):ii176-ii204
112. Gumprecht, J., Szulik, M., Domek, M. et al. Novel Echocardiographic Biomarkers in the Management of Atrial Fibrillation. Curr Cardiovasc Imaging Rep 12, 43 (2019).
113. Guo, Y., Lip, G. Y., and Apostolakis, S. (2012). Inflammation in atrial fibrillation.J. Am. Coll. Cardiol. 60, 2263–2270.
114. Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Canpinar H, Evranos B, Yorgun H, et al. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. Am J Cardiol 2015;115:647–51.
115. H. Rutzen-Lopez, V. Khanna, and M. R. Reynolds, “Atrial fibrillation: epidemiology, prognosis and therapy,” Minerva Medica, vol. 102, no. 3, pp. 187–207, 2011.
116. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation 2008;117:1717–31.
117. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 2008;117:1436–48.
118. Haissaguerre M, Hocini M, Denis A, Shah AJ, Komatsu Y, Yamashita S, Daly M et al. Driver domains in persistent atrial fibrillation. Circulation 2014;130:530–538.
119. Haïssaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou,G., et al. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N. Engl. J. Med. 339, 659–666.
120. Hansen, B. J., Zhao, J., and Fedorov, V. V. (2017). Fibrosis and atrial fibrillation: computerized and optical mapping; a view into the human atria at submillimeter resolution. JACC Clin. Electrophysiol. 3, 531–546.
121. Hasan Ari , Selma Ari , Mehmet Akkaya et al. Predictive value of atrial electromechanical delay for atrial fibrillation recurrence. Cardiology Journal 2013, Vol. 20, No. 6, pp. 639–647
122. Hatem S. N., Sanders P. (2014). Epicardial adipose tissue and atrial fibrillation. Cardiovasc. Res. 102, 205–213
123. Haywood LJ, Ford CE, Crow RS et al. Atrial fibrillation at baseline and during follow-up in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) J Am Coll Cardiol. 2009;54:2023–31

124. He B, Huang B, Lu Z, He W, Jiang H. Galectin-3: A potential new target for upstream therapy of atrial fibrillation. Int J Cardiol. 2016 Jan 15;203:1131-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.058. Epub 2015 Nov 21. PMID: 26608016
125. Heeringa J, Kors JA, Hofman A et al. Cigarette smoking and risk of atrial fibrillation: the Rotterdam Study. Am Heart J. 2008;156:1163–9.
126. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA et al. Prevalence, incidenceand lifetime risk of atrial fbrillation: the Rotterdam study. Eur Heart J. 2006;27:949–953.
127. Heijman, J., Voigt, N., Nattel, S., and Dobrev, D. (2014). Cellular and molecularelectrophysiology of atrial fibrillation initiation, maintenance, and progression.Circ. Res. 114, 1483–1499.
128. Her AY, Choi EY, Shim CY et al. Prediction of left atrial fibrosis with speckle tracking echocardiograph in mitral valve disease:a comparative study with histopathology. Korean Circ J 2012;42:311-18.
129. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al. Cardiac biomarkers are associated with an increased risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation: a randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) substudy. *Circulation* 2012;*125*:1605–1616.
130. Hirose T, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Left atrial function assessed by speckle tracking echocardiography as a predictor of new-onset non-valvular atrial fibrillation: results from a prospective study in 580 adults. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13:243–50.
131. Hirose, M., and Laurita, K. R. (2007). Calcium-mediated triggered activity is an underlying cellular mechanism of ectopy originating from the pulmonary vein in dogs. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292, H1861–H1867.
132. Ho JE, Yin X, Levy D, Vasan RS, Magnani JW, Ellinor PT, et al. Galectin 3 and incident atrial fbrillation in the community. Am Heart J 2014;167:729-34
133. Hocini, M., Ho, S. Y., Kawara, T., Linnenbank, A. C., Potse, M., Shah, D., et al. (2002). Electrical conduction in canine pulmonary veins: electrophysiological and anatomic correlation. Circulation 105, 2442–2448.
134. Hoit BD. Assessing atrial mechanical remodeling and its consequences. Circulation 2005;112:304-6.
135. Hoshi Y, Nozawa Y, Ogasawara M, Yuda S, Sato S, Sakasai T, et al. Atrial electromechanical interval may predict cardioembolic stroke in apparently low risk elderly patients with paroxysmal atrial fibrillation. Echocardiography. 2014;31:140–8
136. Houltz B, Johansson B, Berglin E, Karlsson T, Edvardsson N, Wandt B. Left ventricular diastolic function and right atrial size are important rhythm outcome predictors after intraoperative ablation for atrial fibrillation. Echocardiography 2010; 27:961–8.
137. Hu YF, Hsu TL, Yu WC, Huang SH, Tsao HM et al. The impact of diastolic dysfunction on the atrial substrate properties and outcome of catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Circ J. 2010;74:2074-8
138. Hubert A, Galand V, Donal E, et al. Atrial function is altered in lone paroxysmal atrial

fibrillation in male endurance veteran athletes. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2018;19:145–53.
139. Huda N, Hossain S, Rahman M, Karim MR, Islam K, Mamun AA, et al. Elevated levels of plasma uric acid and its relation to hypertension in arsenic-endemic human individuals in Bangladesh. Toxicol Appl Pharmacol. 2014;15;281(1):11–8. 10.1016/j.taap.2014.09.011,
140. Hung, Y., Lo, L. W., Lin, Y. J., et al. (2017). Characteristics and long-term catheter ablation outcome in long-standing persistent atrial fibrillation patients with non-pulmonary vein triggers. Int. J. Cardiol. 241, 205–211.
141. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Heart. 2012;98:133–8.
142. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. Am J Cardiol. 2011;108:56–62.
143. Huxley RR, Lopez FL, Folsom AR et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. Circulation. 2011;123:1501–8.
144. Hwang, C., and Chen, P. S. (2009). Ligament of Marshall: why it is important for atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm. 6, S35–S40.
145. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. Nat Rev Endocrinol. 2015;11:363–71.
146. Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., and Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. Circulation 124, 2264–2274.
147. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. Circulation 2007;115:3050–3056.
148. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S., et al. (2014) 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Developed in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol 64:e1–76
149. Jean-Baptiste Guichard, Stanley Nattel. Atrial Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2017 Aug, 70 (6) 756-765
150. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin levels when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005;*142*:786–791.
151. JJ Rayner, R Banerjee, CJ Holloway, AJM Lewis, MA Peterzan, JM Francis, S Neubauer and OJ Rider. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. International Journal of Obesity (2018) 42, 441–447
152. K Hristova , V Kostova , N Nesheva , TZ Katova , L Bojadzhiev· Longitudinal left atrial strain is a main predictor for long term prognosis on atrial fibrillation after CABG operation patients. European Heart Journal Supplements (2016) 17 (Supplement 2), ii256
153. K. Abusada, S. B. Sharma, R. Jaldai et al., “Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation,” American Journal of Managed Care, vol. 10, supplement, pp. S50–S57, 2004.

154. K.B. Filion, et al., High-sensitivity cardiac troponin T and the risk of incident atrial fibrillation. The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, Am. Heart J.169(2015) 31–38 (e3)
155. Kadri Murat Gürses, Muhammed Ulvi Yalçın, Duygu Koçyiğit et al. Serum galectin-3 level predicts early recurrence following successful direct-current cardioversion in persistent atrial fibrillation patients. Turk Kardiyol Dern Ars. 2019; 47(7): 564-571
156. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. Heart 2014;100:1673–80.
157. Kalifa, J., Jalife, J., Zaitsev, A. V., Bagwe, S., Warren, M., Moreno, J., et al.(2003). Intra-atrial pressure increases rate and organization of waves emanating from the superior pulmonary veins during atrial fibrillation. Circulation 108,668–671.
158. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fbrillation: the Framingham study. N Engl J Med. 1982;306:1018–1022.
159. Karam, B. S., Chavez-Moreno, A., Koh, W., Akar, J. G., and Akar, F. G. (2017). Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. Cardiovasc. Diabetol. 16:120. doi: 10.1186/s12933-017-0604-9
160. Karasoy D, Bo Jensen T, Hansen ML et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. Europace. 2013;15:781–6.
161. Katova et al. Echocardiographic predictors of perioperative atrial fibrillation Eur J Echocardiogr 2010; 11(Suppl 2): ii12-ii41
162. Katova TM , I Simova, YT Yotov, GNK Peeva KG. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk in The Bulgarian Population. Annal Card Cardiov Ther: ACCT:101, 2020
163. Khan H, Kella D, Rauramaa R et al. Cardiorespiratory fitness and atrial fibrillation: A population-based follow-up study. Heart Rhythm. 2015;12:1424–30.
164. Kisheva, A.[1]; Yotov, Y.[1]; Chervenkov, T. ASSOCIATION OF LEFT VENTRICULAR MASS WITH CARDIAC FIBROSIS AND ATRIAL FIBRILLATION RECURRENCE. Journal of Hypertension: September 2017 - Volume 35 - Issue - p e202
165. Kodama S, Saito K, Tanaka S et al. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2011;57:427–36.
166. Kornej, Jelena et al. Differentiation of atrial fibrillation progression phenotypes using Troponin T International Journal of Cardiology 2019,
167. Kosmala W, Saito M, Kaye G, et al. Incremental value of left atrial structural and functional characteristics for prediction of atrial fibrillation in patients receiving cardiac pacing. Circ Cardiovasc Imaging 2015;8:e002942
168. Kuo JY, Chang SH, Sung KT, Chi PC, Liao JN et al. Left ventricular dysfunction in atrial fibrillation and heart failure risk. ESC Heart Fail. 2020 Sep 15.
169. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, Badger TJ, Kholmovski EG et al.: Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial

fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *CircCardiovascImaging* 2010, 3(3):231–239.
170. L. Frost, L. J. Hune, and P. Vestergaard, “Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study,” American Journal of Medicine, vol. 118, no. 5, pp. 489–495, 2005.
171. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015;16:233–70
172. Larsson SC, Drca N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2014;64:281–9.
173. Lau D.H., Mackenzie L., Kelly D.J. Hypertension and atrial fibrillation: evidence of progressive atrial remodeling with electrostructural correlate in a conscious chronically instrumented ovine model. Heart Rhythm. 2010;7:1282–1290;
174. Lau D.H., Mackenzie L., Kelly D.J. Short-term hypertension is associated with the development of atrial fibrillation substrate: a study in an ovine hypertensive model. Heart Rhythm. 2010;7:396–404
175. Lau, D. H., Psaltis, P. J., Mackenzie, L., Kelly, D. J., Carbone, A., Worthington,M., et al. (2011). Atrial remodeling in an ovine model of anthracyclineinduced nonischemic cardiomyopathy: remodeling of the same sort. J.Cardiovasc. Electrophysiol. 22, 175–182.
176. Lau, D. H., Shipp, N. J., Kelly, D. J., Thanigaimani, S., Neo, M., Kuklik, P.,et al. (2013). Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unraveling the substrate in hypertension and ageing. PLoS ONE 8:e72416.
177. Lee H, Choi EK, Lee SH et al. Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: a nationwide population-based study. Int J Cardiol. 2017;240:221–7.
178. Lee, S. H., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsao, H. M., Lin, Y. J., Chang, S. L., et al. (2005). Predictors of non-pulmonary vein ectopic beats initiating paroxysmal atrial fibrillation: implication for catheter ablation. J. Am. Coll. Cardiol. 46, 1054–1059.
179. Lee, Young-Soo et al.Left atrial volume index as a predictor for occurrence of atrial fibrillation after ablation of typical atrial flutter. Journal of Cardiology, Volume 56, Issue 3, 348 - 353
180. Leone O., Boriani G., Chiappini B., Pacini D., Cenacchi G., Martin Suarez S., et al. (2004). Amyloid deposition as a cause of atrial remodelling in persistent valvular atrial fibrillation. Eur. Heart J. 25, 1237–1241
181. Letsas KP, Korantzopoulos P, Filippatos GS, et al. Uric acid elevation in atrial fbrillation.Hellenic J Cardiol. 2010;51:209–13
182. Lewis T, Drury AN, Bulger HA: Observations upon flutter and fibrillation. Part VII. The effects of vagal stimulation. Heart 1921;8:141-170.
183. Lewis T: Auricular fibrillation and it’s relationship to clinical irregularity of the heart. Heart 1910;1:306-372.
184. Lewis T: Auricular fibrillation: A common clinical condition. Br Med J 1909;2:1528.

185. Lewis T: Observations upon flutter and fibrillation. Part IX. The nature of auricular fibrillation as it occurs in patients. Heart 1921;8:193-227.
186. Li C, Ding X, Zhang J, Zhou C, Chen Y, Rao L. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? Echocardiography. 2010;27:630-6.
187. Li M., Yang G., Xie B., Babu K., Huang C. Changes in matrix metalloproteinase-9 levels during progression of atrial fibrillation. J. Int. Med. Res. 2014;42:224–230.
188. Lin, W. S., Tai, C. T., Hsieh, M. H., Tsai, C. F., Lin, Y. K., Tsao, H. M., et al. (2003). Catheter ablation of paroxysmal atrial fibrillation initiated by non-pulmonary vein ectopy. Circulation 107, 3176–3183.
189. Linda S.B. Johnson, Tord Juhlin, Gunnar Engström, Peter M. Nilsson, Risk factor changes and incident atrial fibrillation among middle-aged men in the Malmö Preventive Project cohort, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, Volume 2, Issue 2, April 2016, Pages 81–87
190. Linz, D., Hohl, M., Dhein, S., Ruf, S., Reil, J. C., Kabiri, M., et al. (2016). CathepsinA mediates susceptibility to atrial tachyarrhythmia and impairment of atrial emptying function in Zucker diabetic fatty rats. Cardiovasc. Res. 110, 371–380.
191. Liu T, Zhang X, Korantzopoulos P,Wang S, Li G. Uric acid levels and atrial fbrillationin hypertensive patients. Intern Med. 2011;50:799–803.
192. Lopez FL, Agarwal SK, Maclehose RF et al. Blood lipid levels, lipid-lowering medications, and the incidence of atrial fibrillation: the atherosclerosis risk in communities study. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5:155–62.
193. Lown B, Amarasingham R, Neumann J: New method for terminating cardiac arrhythmias. Use of synchronized capacitor discharge. JAMA 1962;182:548-555
194. Lu, Z., Scherlag, B. J., Lin, J., Yu, L., Guo, J. H., Niu, G., et al. (2009). Autonomic mechanism for initiation of rapid firing from atria and pulmonary veins:evidence by ablation of ganglionated plexi. Cardiovasc. Res. 84, 245–252.
195. Luigi P Badano, Theodore J Kolias, Denisa Muraru, Theodore P Abraham, Gerard Aurigemma, et al. Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee, Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 19, Issue 6, June 2018, Pages 591–600
196. Luong, Christina et al. Right Atrial Volume Is Superior to Left Atrial Volume for Prediction of Atrial Fibrillation Recurrence After Direct Current Cardioversion. Canadian Journal of Cardiology, Volume 31, Issue 1, 29 – 35
197. M ü l l e r , P. et al. Correlation between total atrial conduction time estimated via tissue doppler imaging (PA-TDI Interval), structural atrial remodeling and new-onset of atrial fi brillation after cardiac surgery. – J. Cardiovasc. Electrophysiol.11 FEB 2013
198. Machino- Ohtsuka T, Seoo Y, Tada H, et al. Left atrial stiffness relates left ventricular diastolic dysfunction and reccurenceafter pulmonary vein isolation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol.2011.22:999-1006.

199. MacKenzie J: The interpretation of the pulsations in the jugular veins. Am J Med Sci 1907;134:12-34.
200. Magnani JW, Hylek EM, Apovian CM. Obesity begins atrial fibrillation. A contemporary summary. Circulation 2013;128:401–5.
201. Mahida, S., Sacher, F., Derval, N., Berte, B., Yamashita, S., Hooks, D., et al. (2015). Science linking pulmonary veins and atrial fibrillation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 4, 40–43. doi: 10.15420/aer.2015.4.1.40
202. Mahnkopf C., Badger T.J., Burgon N.S., et al. (2010) Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: implications for disease progression and response to catheter ablation. Heart Rhythm 7:1475–1481
203. *Maimonides' Medical Writings*. Translated and annotated by Fred Rosner, MD. Haifa, Israel: The Maimonides Research Institute; 1989.
204. Majeed A, Moser K, Carroll K. Trends in the prevalence and managementof atrial fbrillation in general practice in England and Wales, 1994-1998:analysis of data from the general practice research database. Heart.2001;86:284–288.
205. Manolis AJ, Rosei EA, Coca A et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group 'Hypertension Arrhythmias and Thrombosis' of the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2012;30:239–52.
206. Mansour, M., Ruskin, J., and Keane, D. (2002). Initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating from the ostium of the inferior vena cava. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 13, 1292–1295.
207. Marchese P, Bursi F, Delle Donne G, Malavasi V, Casali E et al. Indexed left atrial volume predicts the recurrence of non-valvular atrial fibrillation after successful cardioversion. Eur J Echocardiogr. 2011
208. Marcus GM, Alonso A, Peralta CA et al. European ancestry as a risk factor for atrial fibrillation in African Americans. Circulation. 2010;122:2009–15
209. Marcus GM, Whooley MA, Glidden DV, Pawlikowska L, Zaroff JG, Olgin JE. Interleukin-6 and atrial fibrillation in patients with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. Am Heart J 2008;155:303–9
210. Marin F, Roldan V, Climent VE, Ibanez A, Garcia A et al. Plasma von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, and fibrin D-dimer concentrations in acute onset non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 2004;*90*: 1162–1166.)
211. Marrouche N.F., Wilber D., Hindricks G., et al.(2014) Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA 311:498–506
212. Martins R.P., Kaur K., Hwang E. Dominant frequency increase rate predicts transition from paroxysmal to long-term persistent atrial fibrillation. Circulation. 2014;129:1472–1482.)
213. Marwick TH. Techniques for comprehensive two dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function. Heart 2003;89(Suppl. 3):iii2–8
214. Mc Cullough PA. Practical experience using galectin-3 in heart failure. Clin Chem LabMed 2014;52:1425–31.

215. Medi C., Kalman J.M., Spence S.J. Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: implications for the substrate for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011;22:1317–1324
216. Merckx KL, De Vos CB, Palmans A, et al. Atrial activation time determined by transthoracic Doppler tissue imaging can be used as an estimate of the total duration of atrial electrical activation. J Am Soc Echocardiogr 2005;18:940-4.
217. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. A study of 390 patients. Circulation 1991;84: 40–8.
218. Mitchell A. R., Spurrell P. A., Sulke N. (2003). Circadian variation of arrhythmia onset patterns in patients with persistent atrial fibrillation. Am. Heart J. 146, 902–907.
219. Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. Am Heart J 1959;58:59–70.
220. Montserrat S, Gabrielli L, Bijnens B, et al. Left atrial deformation predicts success of first and second percutaneous atrial fibrillation ablation. Heart Rhythm 2015;12:11–8
221. Mora S, Akinkuolie AO, Sandhu RK et al. Paradoxical association of lipoprotein measures with incident atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014
222. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:277-313.
223. Morgan R., Colman M. A., Chubb H., Seemann G., Aslanidi O. V. (2016). Slow conduction in the border zones of patchy fibrosis stabilizes the drivers for atrial fibrillation: insights from multi-scale human atrial modeling. Front. Physiol. 7:474.
224. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM, Siscovick D. Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults: the cardiovascular health study. Circulation. 2008;118:800–7.
225. Muhib S, Fujino T, Sato N et al. Epicardial adipose tissue is associated with prevalent atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Int Heart J. 2013;54:297–303.
226. Muller H, Noble S, Keller PF, Sigaud P, Gentil P, Lerch R et al. Biatrial anatomical reverse remodelling after radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: evidence from real-time three-dimensional echocardiography. Europace 2008; 10:1073–8
227. Munger T.M., Dong Y.X., Masaki M.Electrophysiological and hemodynamic characteristics associated with obesity in patients with atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2012;60:851–860.)
228. Murphy NF, Simpson CR, Jhund PS, Stewart S, Kirkpatrick M, ChalmersJ, MacIntyre K, McMurray JJ. A national survey of the prevalence, incidence, primary care burden and treatment of atrial fbrillation in Scotland. Heart. 2007;93:606–612.

229. N. Li, D. Dobrev, Hyperuricemia: A causal player or a bystander linking inflammatory signaling and atrial fibrillation?, IntJ Cardiol (2016)
230. N. Maharani, Y.K. Ting, J. Cheng, A. Hasegawa, Y. Kurata, P. Li, et al., Molecular mechanisms underlying urate-induced enhancement of Kv1.5 channel expression in HL-1 atrial myocytes, Circ. J. 79 (2015) 2659–2668.
231. N. Wanahita, F. H. Messerli, S. Bangalore, A. S. Gami, V. K. Somers, and J. S. Steinberg, “Atrial fibrillation and obesity—results of a meta-analysis,” American Heart Journal, vol. 155, no. 2, pp. 310–315, 2008.
232. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fbrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol. 2009;104:1534–1539.
233. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. J Interv Card Electrophysiol 2008;22:111–8.
234. Nagueh SF, Kopelen HA, Quinones MA. Assessment of left ventricular filling pressures by Doppler in the presence of atrial fibrillation. Circulation 1996;94: 2138–45.
235. Nakamori S, Nezafat M, Nho LH et al. Left atrial epicardial fat volume is associated with atrial fibrillation: a prospective cardiovascular magnetic resonance 3D Dixon study. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008232.
236. Narayan SM, Krummen DE, Shivkumar K, Clopton P, Rappel WJ, Miller JM. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM (Conventional Ablation for Atrial Fibrillation With or Without Focal Impulse and Rotor Modulation) trial. J Am Coll Cardiol 2012;60:628–636
237. National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease. 2002
238. Nattel, S., and Dobrev, D. (2016). Electrophysiological and molecular mechanisms of paroxysmal atrial fibrillation. Nat. Rev. Cardiol. 13, 575–590.
239. Nattel, S., and Harada, M. (2014). Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. J. Am. Coll. Cardiol. 63, 2335–2345.
240. Negreva M, Georgiev S. Electromechanical Abnormalities in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. International Journal of Pharmaceutical and Medical Research.Volume – 3 Issue – 6 December 2015
241. Ng J., Villuendas R., Cokic I., Schliamser J. E., Gordon D., Koduri H., et al. . (2011). Autonomic remodeling in the left atrium and pulmonary veins in heart failure – creation of a dynamic substrate for atrial fibrillation. Circ. Arrhythm. Electrophysiol.
242. Nguyen B. L., Fishbein M. C., Chen L. S., Chen P.-S., Masroor S. (2009). Histopathological substrate for chronic atrial fibrillation in humans. Heart Rhythm 6, 454–460
243. Ohsawa M, Okayama A, Sakata K, Kato K, Itai K, Onoda T, Ueshima H. Rapid increase in estimated number of persons with atrial fbrillation in Japan: an analysis from national surveys on cardiovascular diseases in 1980, 1990 and 2000. J Epidemiol. 2005;15:194–196.
244. Okura H, Takada Y, Kubo T, Iwata K, Mizoguchi S et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E’, predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. Heart 2006;92:1248–1252.

245. Olivotto, F. Cecchi, S. A. Casey, A. Dolara, J. H. Traverse, and B. J. Maron, “Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy,” Circulation, vol. 104, no. 21, pp. 2517–2524, 2001
246. Olson TM, Terzic A. Human K(ATP) channelopathies: diseases of metabolic homeostasis. Pflugers Arch 2010;460:295–306.
247. Pastor, A., Nunez, A., Magalhaes, A., Awamleh, P., and Garcia-Cosio, F. (2007).[The superior vena cava as a site of ectopic foci in atrial fibrillation]. Rev. Esp.Cardiol. 60, 68–71.
248. Pathak R, Lau DH, Mahajan R, Sanders P. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. J Atr Fibrillation 2013;6:986. eCollection.
249. Pathan F, Sivaraj E, Negishi K, et al. Use of atrial strain to predict atrial fibrillation after cerebral ischemia. J Am Coll Cardiol Img 2018;11:1557–65
250. Paulus Kirchhof, Stefano Benussi, Dipak Kotecha, Anders Ahlsson, Dan Atar, Barbara Casadei et al.,2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 38, 7 October 2016, Pages 2893–2962
251. Perez MV, Wang PJ, Larson JC et al. Risk factors for atrial fibrillation and their population burden in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Observational Study. Heart. 2013;99:1173–8.
252. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, Sparrow D, Vokonas PS, Gaziano M, et al. Uric acid and the development of hypertension: the normative aging study. Hypertension. 2006; 48(6):1031–6. 10.1161/01.HYP.0000248752.08807.4c,
253. Petre I, Onciul S, Iancovici S, Zamfir D, Stoian M, et al. Left Atrial Strain for Predicting Atrial Fibrillation Onset in Hypertensive Patients. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2019 Aug;26(4):331-337
254. Pfister R, Bragelmann J, Michels G et al. Performance of the CHARGE-AF risk model for incident atrial fibrillation in the EPIC Norfolk cohort. Eur J Prev Cardiol. 2015;22:932–9.
255. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PN, Hernandez AF et al. Incidence and prevalence of atrial fbrillation and associated mortality among medicare benefciaries, 1993–2007. Cir Cardiovasc Qual Outcomes. 2012;5:85–93.
256. Pirat B, Atar I, Ertan C, Bozbas H, Gulmez O, Muderrisoglu H, Ozin B. Comparison of C-reactive protein levels in patients who do and do not develop atrial fibrillation during electrophysiologic study. *Am J Cardiol* 2007;*100*:1552–1555)
257. Prystowsky E. The history of Atrial Fibrillation: The last 100 years. J Cardiovasc Electrophysiol, Vol. 19, pp. 575-582, June 2008.
258. Psaty B. M., Manolio T. A., Kuller L. H., et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. Circulation. 1997;96(7):2455–2461.
259. Qureshi WT, Alirhayim Z, Blaha MJ et al. Cardiorespiratory Fitness and Risk of Incident Atrial Fibrillation: Results From the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. Circulation. 2015;131:1827–34.
260. R o d r i g u e s , A. C. et al. Left atrial function after ablation for paroxysmal atrial fbrillation. – AM J Cardiol., 103, 2009, 395-398.

261. Raitt MH, Volgman AS, Zoble RG, Charbonneau L, Padder FA, O'Hara GE et al. Prediction of the recurrence of atrial fibrillation after cardioversion in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J 2006;151:390–6.
262. Ramkumar, Satish et al. Impact of disease stage on the performance of strain markers in the prediction of atrial fibrillation, International Journal of Cardiology 2020,
263. Rietbrock S, Heeley E, Plumb J, van Staa T. Chronic atrial fbrillation: Incidence, prevalence, and prediction of stroke using the Congestive heart failure, Hypertension, Age >75, Diabetes mellitus, and prior Stroke or transient ischemic attack (CHADS2) risk stratifcation scheme. Am Heart J. 2008;156:57–64.
264. Risako Yasuda, Mitsushige Murata, Rachel Roberts, Hanako Tokuda, Yugo Minakata et al., Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fibrillation, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 16, Issue 9, September 2015, Pages 1008–1014
265. Rizzo MR, Sasso FC, Marfella R, Siniscalchi M, Paolisso P, Carbonara O et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fbrillation in type 2 diabetes. J Diabetes Complications 2015;29:88–92.
266. Ross Agner BF, Katz MG, Williams ZR, Dixen U, Jensen GB, Schwarz KQ. Left Ventricular Systolic Function Assessed by Global Longitudinal Strain is Impaired in Atrial Fibrillation Compared to Sinus Rhythm. J Atr Fibrillation. 2017;10(4):1437. Published 2017 Dec 31.
267. Rostock, T., Steven, D., Lutomsky, B., Servatius, H., Drewitz, I., Klemm, H.,et al. (2008). Atrial fibrillation begets atrial fibrillation in the pulmonary veins. on the impact of atrial fibrillation on the electrophysiological properties of the pulmonary veins in humans. J Am Coll Cardiol. 51, 2153–2160.
268. Russo C, Jin Z, Sera F, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction by Longitudinal Strain Is an Independent Predictor of Incident Atrial Fibrillation: A Community-Based Cohort Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8(8):e003520.
269. S. Dublin, B. French, N. L. Glazer et al., "Risk of new-onset atrial fibrillation in relation to body mass index," Archives of Internal Medicine, vol. 166, no. 21, pp. 2322–2328, 2006.
270. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J. 2007;153:907–17.
271. Sampson K. J., Henriquez C. S. (2002). Interplay of ionic and structural heterogeneity on functional action potential duration gradients: implications for arrhythmogenesis. Chaos 12, 819–828.
272. Sanders, P., Morton, J. B., Deen, V. R., Davidson, N. C., Sparks, P. B., Vohra, J.K., et al. (2002). Immediate and long-term results of radiofrequency ablation of pulmonary vein ectopy for cure of paroxysmal atrial fibrillation using a focal approach. Intern. Med. J. 32, 202–207.
273. Sandhu RK, Conen D, Tedrow UB et al. Predisposing factors associated with development of persistent compared with paroxysmal atrial fibrillation. J Am Heart Assoc. 2014;3:e000916.
274. Sarvari SI, Haugaa KH, Stokke TM, et al. Strain echocardiographic assessment of left atrial function predicts recurrence of atrial fibrillation.EurHeart J Cardiovasc Imaging 2016;17:660–7

275. Schaaf M, Andre P, Altman M, Maucort-Boulch D, Placide J, Chevalier P, Bergerot C, Thibault H. Left atrial remodelling assessed by 2D and 3D echocardiography identifies paroxysmal atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017 Jan;18(1):46-53.
276. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. Lancet. 2009;373:739–45.
277. Schnabel RB, Yin X, Gona P et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. Lancet. 2015;386:154–62.
278. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fbrillation in women. J Am Coll Cardiol 2012;60:1421–1428.
279. Shaikh AY, Maan A, Khan UA, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintaenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. Cardiovasc Ultrasound 2012;10:48.
280. Shang, Z, Su, D, Cong, T, et al. Assessment of left atrial mechanical function and synchrony in paroxysmal atrial fibrillation with two-dimensional speckle tracking echocardiography. Echocardiography. 2017; 34: 176– 183
281. Shih-Hung Hsiao, Kuan-Rau Chiou, Left Atrial Expansion Index Predicts Atrial Fibrillation in Dyspnea, Circulation Journal, 2013, Volume 77, Issue 11, Pages 2712-2721
282. Shin SH, Park MY, Oh WJ, Hong SJ, Pak HN et al.Left atrial volume is a predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Soc Echocardiogr. 2008; 21: 697-702
283. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, Ellenbogen KA, Fitzpatrick AP, Scheinman MM. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. J Am Coll Cardiol 1997;29:709–15.
284. Sidossis L, Kajimura S. Brown and beige fat in humans: thermogenic adipocytes that control energy and glucose homeostasis. J Clin Invest. 2015;125:478–86.
285. Sigurdardottir FD, Lyngbakken MN, Holmen OL, Dalen H, Hveem K, Røsjø H, Omland T. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). Am J Cardiol. 2018 Apr 15;121(8):949-955.
286. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang RM. LA Strain for Categorization of LV Diastolic Dysfunction.JACC Cardiovasc Imaging. 2017; 10:735–743.
287. Snellen HA: Two pioneers of electrocardiography. *The CorrespondenceBetween Einthoven And Lewis From 1908–1926*. 1983. Netherlands:C.Haasbeek, Alphen a/d Rijn
288. Sonmez, F.U. Ertem, M.A. Vatankulu, E. Erdogan, A. Tasal, S. Kucukbuzcu, et al., Novel fibro-inflammation markers in assessing left atrial remodeling in nonvalvular atrial fibrillation, Med. Sci. Monit. 20 (2014) 463–470
289. Soulat-Dufour L, Lang S, Ederhy S, Ancedy Y, Beraud AS, Adavane-Scheuble S, et al. Biatrial remodelling in atrial fibrillation: A three-dimensional and strain echocardiography insight. Arch Cardiovasc Dis. 2019 Oct;112(10):585-593.

290. Starobin, J. M., Zilberter, Y. I., Rusnak, E. M., and Starmer, C. F. (1996).Wavelet formation in excitable cardiac tissue: the role of wavefront-obstacleinteractions in initiating high-frequency fibrillatory-like arrhythmias. Biophys.J. 70, 581–594.
291. Stokes W: *The Diseases of the Heart and the Aorta*. Dublin: Hodges and Smith; 1854.
292. Suarez G, Meyerrose G. Heart failure and galectin 3. Ann Transl Med 2014;2:86
293. Sun, H., Gaspo, R., Leblanc, N., and Nattel, S. (1998). Cellular mechanisms of atrialcontractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. Circulation 98, 719–727.
294. Suzuki S, Sagara K, Otsuka T, et al. Gender-specifc relationship between serumuric acid level and atrial fbrillation prevalence. Circ J. 2012;76:607–611.
295. Szadkowska I, Wlazeł RN, Migała M, Szadkowski K, Zielińska M, Paradowski M, et al.The association between galectin-3 and clinical parameters in patients with first acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary angioplasty. Cardiol J 2013;20:577–82.
296. T. Gicquel, S. Robert, P. Loyer, T. Victoni, A. Bodin, C. Ribault, et al., IL-1beta production is dependent on the activation of purinergic receptors and NLRP3 pathway in human macrophages, FASEB J. 29 (2015) 4162–4173
297. T. J. Wang, H. Parise, D. Levy et al., “Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation,” Journal of the American Medical Association, vol. 292, no. 20, pp. 2471–2477, 2004.
298. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, et al. Association of serum uric acid with incident atrial fbrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC]study). Am J Cardiol. 2011;108:1272–1276.
299. Tanaka K, Ogata S, Tanaka H, Omura K, Honda C; Osaka Twin Research Group, et al. The relationship between body mass index and uric acid: a study on Japanese adult twins. Environ Health Prev Med. 2015; 20(5):347–53. 10.1007/s12199-015-0473-3,
300. Tedrow U.B., Conen D., Ridker P.M. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (women′s health study) J Am Coll Cardiol. 2010;55:2319–2327;
301. Tenekecioglu E, Agca FV, Ozluk OA, et al. Disturbed Left Atrial Function is Associated with Paroxysmal Atrial Fibrillation in Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2014;102(3):253–262.
302. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DY, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. Eur J Echocardiogr. 2003;4:92–100.,
303. Toh N., H. Kanzaki, S. Nakatani et al. Left atrial volume combined with atrial pump function identifes hypertensive patients with history of paroxysmal atrial fbrillation. – Hypertension, 55, 2010, 1150-1156
304. Traykov VB, Pap R, Gingl Z, Chadaide S, Haqqani HM, Klausz G, Gallardo R, Forster T, Callans DJ, Sághy L. Role of triggering pulmonary veins in the maintenance of sustained paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin Electrophysiol. 2013; 36(7):845-54

305. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? J Am Coll Cardiol 2006;47:1018–23
306. Tsang TS, Barnes ME, Miyasaka Y et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. Eur Heart J. 2008;29:2227–33.
307. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. J Am Coll Cardiol. 2002;40:1636–44.
308. Tsao H-M, Hu W-C, Wu M-H et al. Quantitative analysis of quantity and distribution of epicardial adipose tissue surrounding the left atrium in patients with atrial fibrillation and effect of recurrence after ablation. Am J Cardiol. 2011;107:1498–1503.
309. Tze-Fan Chao, Chung-Lieh Hung, Su-Jung Chen, et al. The association between hyperuricemia, left atrial size and new-onset atrial fbrillation. InternationalJournal of Cardiology.2013;168(4):4027-4032
310. Uğur Canpolat, Kudret Aytemir, Hikmet Yorgun, Levent Şahiner et al., Usefulness of serum uric acid level to predict atrial fibrillation recurrence after cryoballoon-based catheter ablation, *EP Europace*, Volume 16, Issue 12, December 2014, Pages 1731–1737,
311. V.L. Thijssen, et al., Structural remodelling during chronic atrial fibrillation. Act of programmed cell survival, Cardiovasc. Res. 52 (2001) 14–24
312. Vaziri S. M., Larson M. G., Benjamin E. J., Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. Circulation. 1994;89(2):724–730.
313. Venteclef N., Guglielmi V., Balse E., Gaborit B., Cotillard A., Atassi F., et al. . (2015). Human epicardial adipose tissue induces fibrosis of the atrial myocardium through the secretion of adipo-fibrokines. Eur Heart J. 36, 795–805a.
314. Wakili, R., Voigt, N., Kaab, S., Dobrev, D., and Nattel, S. (2011). Recent advances in the molecular pathophysiology of atrial fibrillation. J. Clin. Invest. 121,2955–2968
315. Wallentin L, Hijazi Z, Siegbahn A, Schollin M, Alexander JH, Atar D, et al. on behalf of the ARISTOTLE Investigators. High sensitivity troponin-T for risk stratification in atrial fibrillation during treatment with apixaban or warfarin. *European Heart Journal* 2012;*33*
316. Wang H, Wang L, Xie R, Dai W, Gao C, Shen P, et al. Association of Serum Uric Acid with Body Mass Index: A Cross-Sectional Study from Jiangsu Province, China. Iran J Public Health. 2014; 43(11):1503–9.,
317. Wang T.J., Parise H., Levy D. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004;292:2471–2477
318. Wang TJ, Parise H, Levy D et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA. 2004;292:2471–7.
319. Wasmund S, Lli, JM Page, RL Joglar, JA Kowal, RC Smith, ML et al. Effect of atrial fibrillation and an irregular ventricular response on sympathetic nerve activity in human subjects. Circulation 2003;107:2011–5
320. Watanabe H, Tanabe N, Yagihara N et al. Association between lipid profile and risk of atrial fibrillation. Circ J. 2011;75:2767–74.
321. Wenckebach KF: *Arrhythmia of the Heart. A Physiological and Clinical Study*. Edinburgh: William Green and Sons; 1904.

322. WHO Expert Committee. Physical Status: the use and interpretation of anthropometry. WHO Technical Report Series no. 854. Geneva: WHO, 1995
323. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, Maywald U et al. Incidence and prevalence of atrial fbrillation: an analysis based on 8.3 million patients. Europace. 2013;15:486–493
324. Wong CX, Sun MT, Odutayo A et al. Associations of general adiposity and epicardial fat with atrial fibrillation. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9:1–15.
325. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993 – 2005. Geneva: World Health Organization, 2008.
326. Wu AH, Feng YJ, Contois JH, Pervaiz S. Comparison of myoglobin, creatine kinase-MB, and cardiac troponin I for diagnosis of acute myocardial infarction. Ann Clin Lab Sci. 1996;26(4):291-300
327. Wu, T. J., Liang, K. W., and Ting, C. T. (2001). Relation between the rapid focal activation in the pulmonary vein and the maintenance of paroxysmal atrial fibrillation. Pacing Clin. Electrophysiol. 24, 902–905.
328. Xiao-Yan Wu et al. pLasma gaLEctin-3 ELEVatEd in patiEnts with LonE pErsistEnt and paroxysmaL atriaL fibriLLation and associatEd with LEft atriaL EnLargEmEnt. JACC April 1, 2014 Volume 63, Issue 12
329. Xie, E., Yu, R., Ambale-Venkatesh, B. et al. Association of right atrial structure with incident atrial fibrillation: a longitudinal cohort cardiovascular magnetic resonance study from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). J Cardiovasc Magn Reson 22, 36 (2020).
330. Yalcin, K.M. Gurses, D. Kocyigit, H. Canpinar, U. Canpolat, B. Evranos, et al., The association of serum galectin-3 levels with atrial electrical and structural remodeling, J. Cardiovasc. Electrophysiol. 26 (2015) 635–640
331. Yamaguchi, T., Tsuchiya, T., Miyamoto, K., Nagamoto, Y., and Takahashi, N.(2010). Characterization of non-pulmonary vein foci with an EnSite array in patients with paroxysmal atrial fibrillation. Europace 12, 1698–1706.
332. Yasuda R, Murata M, Roberts R, Toguda H, Minakata Y, et al. Left atrial strain is a powerful predictor of atrial fbrillation recurrence after catheter ablation: study of a heterogeneous population with sinus rhythm or atrial fbrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):1008–14,
333. Yater WM: Pathologic changes in auricular fibrillation and in allied arrhythmias. Arch Int Med 1929;43:808-838.
334. Yeonyee E. Yoon, Hyun-Jin Kim, Sung-Ai Kim, Seong Hwan Kim, et al. Left Atrial Mechanical Function and Stiffness in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Ultrasound 2012;20(3):140-145
335. Yo, Chia-Hung et al. “Value of High-Sensitivity C-Reactive Protein Assays in Predicting Atrial Fibrillation Recurrence: A Systematic Review and Meta-Analysis.” BMJ Open 4.2 (2014): e004418. PMC. Web. 14 Oct. 2016
336. Yue, L., Xie, J., and Nattel, S. (2011). Molecular determinants of cardiac fibroblast electrical function and therapeutic implications for atrial fibrillation. Cardiovasc. Res. 89, 744–753.

337. Z. Hijazi, et al., A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation. The ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score, Eur. HeartJ.39 (6) (2018) 477–485.
338. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, et al. Impact of atrial fibrillation on exercise capacity in heart failure with preserved ejectionfraction: a RELAX trial ancillary study. Circ Heart Fail 2014;7:123–30.
339. Zeng WT[1], Sun XT[1], Tang K[1], Mei WY[1], Liu LJ[1], Xu Q[1], Cheng YJ[2]., Risk of thromboembolic events in atrial fibrillation with chronic kidney disease. Stroke. 2015 Jan;46(1):157-63.)
340. Zhang C, -H, Huang D, -S, Shen D, Zhang L, -W, Ma Y, -J, Wang Y, -M, Sun H, -Y: Association Between Serum Uric Acid Levels and Atrial Fibrillation Risk. Cell Physiol Biochem 2016;38:1589-1595.
341. Zhang, J, Zheng, R, Li, H, Guo, J. Serum uric acid and incident atrial fibrillation: A systematic review and dose–response meta-analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2020; 00: 1– 9.
342. Zhu, M., Chen, H., Liu, Y. et al. Clinical implication of disturbed left atrial phasic functions in the heterogeneous population associated with hypertension or atrial fibrillation. Cardiovasc Ultrasound 17, 25 (2019)
343. Ziad Hijazi, Jonas Oldgren, Agneta Siegbahn, Lars Wallentin, Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation, *Clinical Chemistry*, Volume 63, Issue 1, 1 January 2017, Pages 152–164(фигура)
344. Ziolo MT, Mohler PJ. Defning the role of oxidative stress in atrial fbrillation and diabetes. J Cardiovasc Electrophysiol 2015;26:223–225.
345. Zorlu, A., Akkaya, E., Altay, H. et al. J Thromb Thrombolysis (2012) 33: 343.
346. Krijthe BP *et al*. *Eur Heart J* 2013;34:2746–2751.(фигура)
347. Jason Andrade et al. Circ Res. 2014;114:1453-1468 (фигура)
348. Cheniti et al. Front Physiol. 2018;9:1458.(фигура)
349. Nattel и Dobrev. Circulation Research.2017;120:1396-1398(фигура)
350. Andrande et al. Circulation Research. 2014;114:1453–146(фигура)
351. Guichard, Nattel. JAMCollCardiol.2017Aug,70(6)756-765(фигура)
352. Shoemaker, Stevenson, The ABC death risk score: is it time to start measuring GDF-15?, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 6, 07 February 2018, Pages 486–487 (фигура)

Приложение

Списък на публикациите свързани с дисертационния труд

Списък на пълнотекстови публикации в български и чуждестранни списания

1. Ехокардиографска оценка на левопредсърдна механика, **А. Боризанова**, Н. Златарева, Е. Кинова, А. Гудев, Българска кардиология том XX, 2014, 1
2. От Артериална хипертония до Предсърдно мъждене- Ехокардиографска оценка на ляво предсърдие, **А. Боризанова**, Н. Златарева, А. Гудев, Българска кардиология том XX, 2014, 4
3. Torsion Mechanics as an Indicator of More Advanced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Secondary Mitral Regurgitation in Patients with Dilated Cardiomyopathy: A 2D Speckle-Tracking Analysis. E Kinova, N Spasova, **A Borizanova**, A Goudev - Cardiology 139 (3), 187-196
4. Биомаркери при Предсърдно мъждене. **А.Боризанова**, В. Колева, Е.Кинова, А.Гудев. сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XXV, 2019, No 1, 5:11
5. Ранна диагноза на субклинични промени в лявото предсърдие при пациенти с артериална хипертония,Н. Георгиева, Е.Кинова, Б. Кръстев, **А. Боризанова**, А. Гудев. сп. БЪЛГАРСКА КАРДИОЛОГИЯ, том XXV, 2019, No 2, 18:25
6. Хиперурикемия и Предсърдно мъждене; **А. Боризанова**, А. Гудев, Мединфо бр.2, 2021

Списък на публикувани резюмета в международни списания с IF

1. Left atrial velocity vector imaging in patients with paroxysmal atrial fibrilation. relationship between strain, volume and emtying fraction. G r o n k o v a - Z l a t a r e v a , N., E. Kinova, A. Goudev et **A. Borizanova** – Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging, 14, 2013, (suppl. 2), ii176-ii204.

2. Early detection of left atrial and left ventricular abnormalities in hypertensive and obese women. **A. Borizanova**, D. Somleva, N. Zlatareva - Gronkova, E. Kinova, A. Goudev, Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2015) 16 (suppl 2): S4-S11

3. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in obese women, **A. Borizanova,** E. Kinova, T. Kundurzhiev, A. Goudev, , Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2016) 17 (suppl 2): ii74-ii80

4. Central obesity and hypertension: double burden to the left atrium of postmenopausal women, **A. Borizanova**, E. Kinova, A. Goudev, Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2016) 17 (suppl 2): ii14-ii21

5. Subclinical left atrial and left ventricular structural and functional abnormalities in postmenopausal women with abdominal obesity. **A. Borizanova,** E. Kinova, A. Goudev, Eur Heart J Cardiovasc Imaging (2016) 17 (suppl 2): ii14-ii21

6. Left atrial reservoir and booster pump function improved after successful pharmacological cardioversion of atrial fibrillation, **A. Borizanova**, E. Kinova, A. Goudev, European Journal of Preventive Cardiology, vol. 24, 1_suppl: pp. S89-S97. First Published March 30, 2017

7. Obesity as one of the major determinants for left atrial phasic dysfunction in postmenopausal women, **A. Borizanova**, D. Somleva, E. Kinova, A. Goudev, European Journal of Preventive Cardiology, vol. 24, 1_suppl: pp. S133-S139. First Published March 30, 2017

8. The role of galectin3 in left atrial remodelling in middleaged patients with atrial fibrillation.**A BorizanovaPetkova**, E Kinova, V Koleva, A Goudev.European H eart Journal Cardiovascular Imaging (2019) 20 (Supplement 1), i367

9. The significance of elevated baseline high sensitive troponin I in middle-aged patients with atrial fibrillation.**A. Borizanova-Petkova**, E. Kinova, N.Spasova, D.Somleva, A. Goudev. *European Heart Journal*:Acute Cardiovascular Care 2019.;vol.8(s1):5-440.

10. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in middle-aged patients without overt heart disease. **A Borizanova-Petkova**, N Georgieva, E Kinova, A Goudev, V Koleva, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.0112

Списък на презентации на национални и международни конгреси

1. The impact of mild obesity on left heart structure and function in hypertensive women. **A. Borizanova**, D. Somleva, N. Zlatareva, E. Kinova, A. Goudev. Poster session Today and tomorrow echocardiography, St. Wolfgang, June 2015

2. Early detection of right ventricular dysfunction in hypertensive and obese women , **A. Borizanova** , N. Zlatareva , Todor Kundurzhiev , E. Kinova , A. Goudev . Poster session The 4 th International conference on Prehypertension, Hypertension and CardioMetabolic syndrome.2016

3. The Combined Effect of Obesity and Hypertension on the Left Heart Structure and Function in Women , **A. Borizanova** , D. Somleva , N. Zlatareva , Todor Kundurzhiev , E. Kinova , A. Goudev , Poster session The 4 th International conference on Prehypertension, Hypertension and CardioMetabolic syndrome.2016

4. Взаимовръзка между нивата на Галектин-3 и левопредсърдната фиброза при пациенти с Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**, Е. Кинова, А. Гудев. XI НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧНА ЛАБОРАТОРИЯ 2018 , гр. Пловдив, Устна презентация, отличена с награда
5. Left atrial phasic function in hypertrophic cardiomyopathy versus hypertensive heart disease in middle- aged patients. **A.Borizanova**, E. Kinova, D. Somleva, A. Goudev. XXIV World Congress of Echocardiography and Cardiovascular Imaging. 2018. Oral presentation
6. Роля на пикочната киселина и левопредсърдната функция за възникване на Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**, Е. Кинова, В. Колева, А. Гудев. XVI Национален конгрес по Кардиология. Постерна презентация.2018
7. Пикочната киселина - рисков фактор или маркер за Предсърдно мъждене. **А. Боризанова**. XVI Национален конгрес по Кардиология. Устна презентация.2018
8. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation in middle-aged patients without overt heart disease. **A. Borizanova- Petkova**, N. Georgieva, E. Kinova, A. Goudev, V. Koleva. **ESC Congress 2020**. Poster presentation.
9. Старият играч с нова роля при предсърдно мъждене**. А. Боризанова**. VI Национален конгрес по кардиостимулация и електрофизиология. Устна презентация, 2021